

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
несахарный диабет
у взрослых**

**Гиперальдостеронизм
у детей и подростков**

**Резолюция
I Международного форума
экспертов по вопросам
менопаузы**

**Новые возможности терапии
заболеваний предстательной
железы**

**Мужской фактор бесплодия:
алгоритм лабораторной
диагностики причин**

**Купирование болевого
синдрома при
эндометриозе – как не
упустить точку невозврата?**

**Роль жировой ткани
в поддержании гомеостаза
углеводного обмена**



№ 5 | 6 | 7 (132-134), 2020

**Эндокринология
Гинекология
Урология**

ОО «Казахстанский альянс медицинских организаций»
 ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
 Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
 Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
 ОО «Ассоциация неврологов»
 ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
 Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

ОНЛАЙН

XIII Международный конгресс ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в XIII Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан», который будет проходить на территории Республики Казахстан в онлайн-режиме

9–10 сентября 2020 года с 14.00 до 18:30 часов.

Министерство здравоохранения РК оказывает официальную и информационную поддержку Конгрессу. Конгресс входит в план научно-практических конференций МЗ РК на 2020 год.

	Зал №1	Зал №2	Зал №3
среда 09.09.2020 г.	14:00-15:30 Торжественное открытие Пленарное заседание	15:30-18:30 Гастроэнтерология	15:30-18:30 Пульмонология/ Аллергология
	15:30-18:30 Кардиология		
четверг 10.09.2020 г.	10:00-18:30 Неврология	15:30-18:30 Эндокринология	15:30-18:30 Педиатрия

Все делегаты Конгресса получат сертификат

Генеральный партнер: **STADA**

Научные партнеры:



Регистрация будет производиться с 8 августа по 8 сентября 2020 г.

Страница Конгресса:
<https://chil.kz.webwebinar.online>

Участие БЕСПЛАТНО!

По вопросам участия обращайтесь:

+7(727) 327 72 45, +7 (775) 820 41 44, +7 (747) 556 27 87 контактное лицо Абаева Лаура

www.chil.kz

laura.abayeva@mail.ru

t.me/chelovekilekarstvokz

Человек-Лекарство-Казахстан

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Садыкова Умитжан, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина
Технический редактор:
Канахина Оксана
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 65А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сапгаева, 30а/3



Уважаемые читатели!

Перед вами очередной выпуск журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный эндокринологии и вопросам женского и мужского здоровья. На наш взгляд гормональная система играет большую роль в работе всех органов и систем человеческого организма, поэтому в этом выпуске журнала мы решили объединить эти две важные дисциплины.

Проблема, касающаяся сахарного диабета, рассматривается уже не один десяток лет. В последние годы большое внимание уделяется СД как социальной,

экономической проблеме, приводящей к ранней инвалидизации людей трудоспособного возраста и сопровождающейся развитием сосудистых осложнений. Помимо стремительных темпов роста заболеваемости СД2, его характеризуют: тенденция к омоложению возраста дебюта, относительно поздняя диагностика как самого заболевания, так и его осложнений в связи с длительным бессимптомным течением, полиморбидность (особенно при сочетании с ССЗ и ожирением). И с течением времени достижение адекватного контроля становится все более сложным. В этом номере мы представляем статьи, в которых нашли отражение передовые научные достижения в лечении как самого сахарного диабета, так и его осложнений.

Также представлен ряд статей, посвященных женскому и мужскому здоровью, в которых поднимаются актуальные вопросы, подробно описан опыт применения различных препаратов, основанный на результатах клинических исследований.

Абсолютным приоритетом при выборе тактики ведения на любом этапе является формирование индивидуального подхода к каждому пациенту, обеспечивающее эффективность и безопасность лечения, реализующее принцип – лечить больного, а не болезнь.

Все эти вопросы мы рассматриваем на страницах журнала и надеемся, что они окажут неоценимую помощь в вашей благородной профессии.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Несахарный диабет у взрослых.....	6
--	---

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Новые возможности терапии заболеваний предстательной железы.....	12
Мужской фактор бесплодия: алгоритм лабораторной диагностики причин. <i>О.В. Рыкова</i>	17

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Роль ингибиторов ДПП-4 в терапии сахарного диабета 2 типа	23
Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии. <i>А.Е. Южакова, А.А. Нелаева, Ю.В. Хасанова</i>	26
ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения аглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ. <i>М.В. Шестакова, В.А. Качко</i>	32
Магний и женская репродуктивная система. <i>Е.Г. Назаренко</i>	40
Комбинированные оральные контрацептивы с натуральным эстрогеном и сексуальная функция: оптимальный метод контрацепции для женщин разного возраста. <i>С.В. Юренева</i>	46

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение регенерации нервных волокон нуклеотидами после травматического повреждения периферического нерва Электрофизиологические и морфометрические исследования. <i>Б. Ваттиг, Г. Шалоу, Ф. Хейденрих, Р. Варзок, Дж. Кервос-Наварро</i>	54
Гиперальдостеронизм у детей и подростков. <i>В.В. Смирнов, Л.И. Бикбаева</i>	61

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Купирование болевого синдрома при эндометриозе – как не упустить точку невозврата? <i>М.И. Ярмолинская</i>	68
Резолюция I Международного форума экспертов по вопросам менопаузы	75

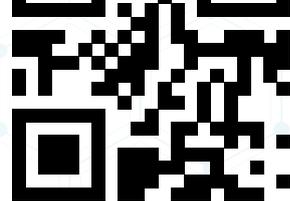
КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Роль жировой ткани в поддержании гомеостаза углеводного обмена. <i>А.Е. Южакова, А.А. Нелаева, Ю.В. Хасанова</i>	80
Влияние препарата Диалипон Турбо на про- и антиоксидантный баланс и состояние когнитивной функции у больных сахарным диабетом 2 типа. <i>Н.Н. Жердева, Б.Н. Маньковский, О.А. Гончар, Н.Н. Стешенко</i>	85

НОВОСТИ	91
---------------	----

о-практический
ализированный
ий журнал для врачей

Казахстан



СКИЕ ИЗДАНИЯ
ЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



ОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ
ЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ
ЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
РИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ
ОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
ГИЯ

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи и информации РК.
Свидетельство № 14418-Ж от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения: Республика Казахстан

Тел: +7 727 327 72 45 Моб: +7 701 724 08 18
E-mail: masters_trade@mail.ru

Клинический протокол диагностики и лечения. Несахарный диабет у взрослых

Одобрено
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «18» апреля 2019 года Протокол № 62

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ–10:

МКБ-10	
Код	Название
E-23.2	Несахарный диабет
N25.1	Нефрогенный несахарный диабет
R63.1	Полидипсия

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:

2013 год (пересмотр 2018 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

AQP-2	- аквапорин-2
АВП	- вазопрессин (аргинин вазопрессин)
АВПк-АТ	- антитела к АВП-секретирующим клеткам гипоталамуса
ЛИН	- лимфоцитарный инфундибулогипофизит
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НД	- несахарный диабет
ННД	- нефрогенный несахарный диабет
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
ОРИТ	- отделение реанимации и интенсивной терапии
ПСМП	- первичная медико-санитарная помощь
ПП	- психогенная полидипсия
ЦНД	- центральный несахарный диабет

1.4 Пользователи протокола: врачи-эндокринологи, нейрохирурги, врачи общей практики, терапевты.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

C Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.

D Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

GPP Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение:

Несахарный диабет – группа заболеваний, обусловленных нарушением реабсорбции воды и концентрации мочи в почках, клинически проявляющихся выраженной жаждой и увеличением объема выделяемой мочи [1]

1.8 Классификация [1]

Центральный	нарушение синтеза, осморегулируемой секреции АВП
Почечный	резистентность почек к действию АВП
Первичный (полипсидия)	психогенная – компульсивное (маниакальное) потребление жидкости с физиологическим подавлением секреции АВП дипсогенная – снижение порога чувствительности осморцепторов к жажде
Гестагенный	повышенное разрушение эндогенного фермента плаценты аргинин-аминопептидазой

По степени тяжести:

- легкая – выделение мочи до 6-8 л/сут без лечения;
- средняя – выделение мочи до 8-14 л/сут без лечения;
- тяжелая – выделение мочи более 14 л/сут без лечения.

По уровню компенсации:

- компенсация – жажда и полиурия не беспокоят;

- субкомпенсация – бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня;
- декомпенсация – жажда и полиурия сохраняются.

Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения

- Жалобы и анамнез [2]:
Остро возникшие:
 - жажда (полидипсия – количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 литров в сутки);
 - обильное, учащенное мочеиспускание (полиурия), учащенное ночное мочеиспускание (никтурия);
 - общая слабость, быстрая утомляемость, нарушения сна, в большей части случаев связанные с необходимостью частого просыпания ночью для мочеиспускания и питья.

Физикальное обследование [2]:

Признаки дегидратации (сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения).

При неадекватности восполнения потерь жидкости наступает резко выраженная дегидратация, проявляющаяся общей слабостью, головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, сгущением крови, коллаптоидными состояниями или психомоторным возбуждением.

- желудочно-кишечные проявления (постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка, дегидратация может приводить к снижению секреторной функции желудочно-кишечного тракта и запорам);
- могут быть сопутствующие симптомы, связанные с вторичным дефицитом гормонов передней доли гипофиза, и неврологические нарушения как результат сдавления опухолью структур головного мозга (например, сужение/выпадение полей зрения).

Лабораторные исследования:

- выделение более 3 литров или более 40 мл на 1 кг массы тела мочи в сутки;
- относительная плотность мочи менее 1005 г/л во всех порциях разовой мочи или анализа мочи по Зимницкому [2] (B);
- гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг) (A).

Проба с сухоедением (с водной депривацией) помогает в дифференциальной диагностике между отдельными формами заболевания:

- развитие гипернатриемии – нейрогенный или нефрогенный НД;
- отсутствие гипернатриемии – психогенная (первичная) полидипсия;

Противопоказания к проведению пробы с сухоедением

- гипернатриемия;
- наличие опухоли хиазмально-селлярной области;
- наличие гистиоцитоза из клеток Лангерганса;

NB! может привести к быстрому обезвоживанию и гипернатриемии.

Полностью исключается прием какой-либо жидкости. Пища не должна содержать много воды. Предпочтительны: вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса и рыбы.

Длительность пробы зависит от причины и выраженности полидипсии: при несахарном диабете – несколько часов, при первичной полидипсии – 12-24 часа.

До начала пробы необходимо:

- взять кровь из вены на содержание натрия, калия, глюкозы и подсчета осмоляльности;
- собрать мочу для определения объема и осмоляльности/относительной плотности;
- взвесить пациента;
- измерить АД и пульс.

Исследования повторять каждые 1 или 2 ч, остановить пробу, если:

- потеря веса превышает 5 %;
- у пациента невыносимая жажда;
- состояние прогрессивно ухудшается;
- уровень Na в плазме > 145 mmol/l;
- показатель осмоляльности плазмы превышает норму;
- повышение осмоляльности/относительной плотности мочи более 600 мОсм/л.

После исключения первичной полидипсии и выявления синдрома НД для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного НД рекомендуется проведение теста с десмопрессином [1,5].

Проба с десмопрессином

Проба с десмопрессином проводится в продолжение пробы с сухоедением (сразу после нее). Проведение данной пробы позволяет произвести дифференциальную диагностику между нейрогенным и нефрогенным НД (ННД).

Методика проведения пробы с десмопрессином:

- больной должен опорожнить мочевой пузырь;
- принять: подъязычную форму препарата – 60 мг; таблетированную форму – 0,1 мг; в форме спрея – интраназально 10 мкг;
- через 2 и 4 ч необходимо собрать мочу для определения объема и относительной плотности/осмоляльности;
- на следующее утро берут кровь для определения уровня натрия, осмоляльности, мочу для определения объема и осмоляльности/относительной плотности.

Оценка пробы с десмопрессином

- уменьшение объема и нарастание осмоляльности/относительной плотности мочи свидетельствуют о ЦНД;

- отсутствие этих изменений указывает на наличие ННД.

Инструментальные исследования:

- у пациентов с установленным диагнозом ЦНД – МРТ головного мозга с контрастным усилением для исключения объемных образований, с определением интенсивности сигнала на T1 взвешен-

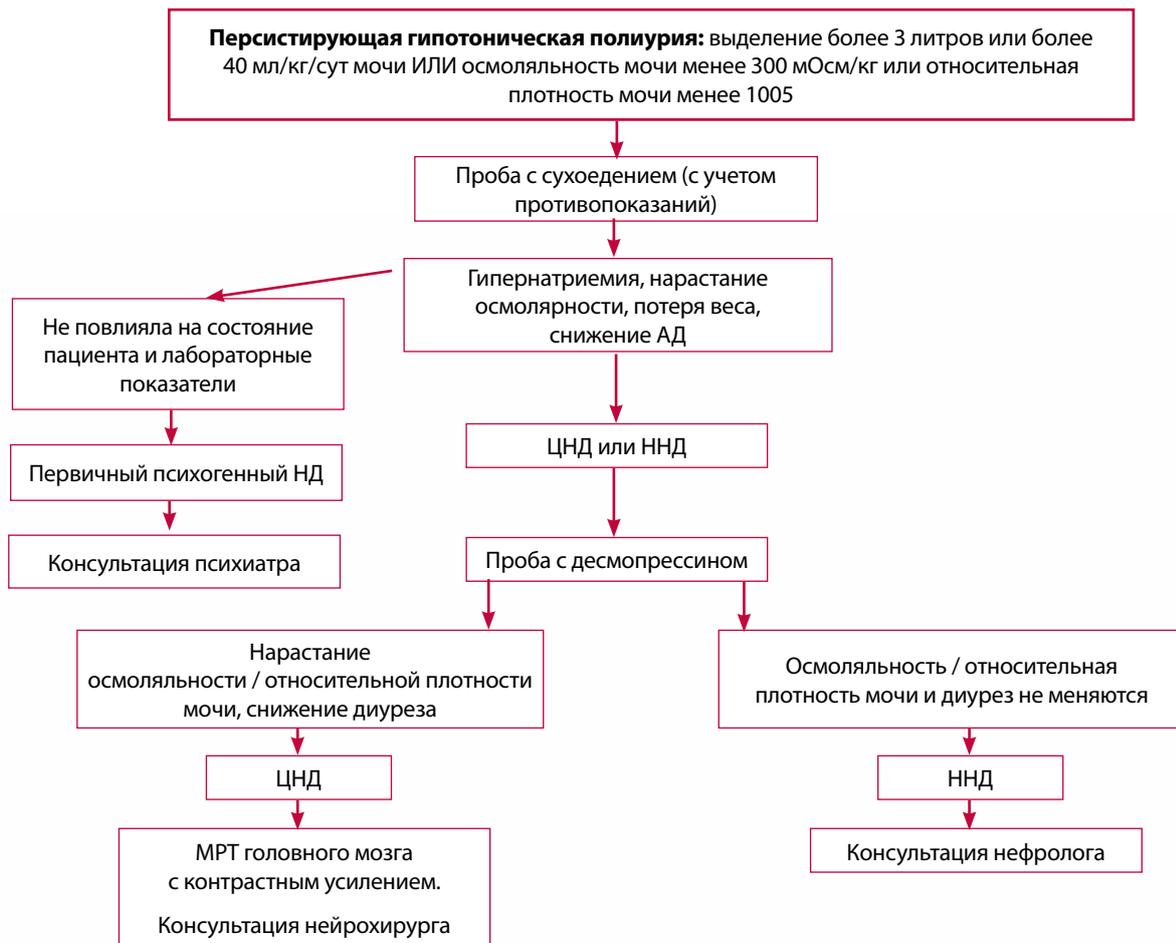
ных изображениях от задней доли гипофиза и оценкой состояния воронки гипофиза [2] (В).

Показания для консультации специалистов:

- нейрохирурга – для решения вопроса о целесообразности оперативного лечения;
- нефролога при подозрении на ННД;
- психиатра при подозрении на психогенный НД.

2.1 Диагностический алгоритм:

Алгоритм диагностики НД



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
ННД	Наличие жажды и полиурии	ОАМ, осмоляльность мочи, проба по Зимницкому, калий, натрий, глюкоза, осмоляльность плазмы, проба с сухоедением, проба с десмопрессином	Положительная проба с десмопрессином
Психогенная полидипсия	Наличие жажды и полиурии	ОАМ, анализ мочи по Зимницкому, калий, натрий, глюкоза, осмоляльность плазмы, проба с сухоедением	Появление гипернатриемии и нарастание осмоляльности в пробе с сухоедением
Сахарный диабет	Наличие жажды и полиурии	ОАМ, глюкоза крови, гликированный гемоглобин	Относительная плотность мочи нормальная/повышенная, глюкоза крови и гликированный гемоглобин повышены

3.1 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.2 Немедикаментозное лечение:

Режим общий;

Диета: стол № 15;

При наличии жажды не ограничивать потребление воды.

3.3 Медикаментозное лечение

Цели лечения:

- устранение клинических симптомов заболевания;
- нормализация уровней электролитов крови и осмоляльности плазмы и мочи;
- улучшение качества жизни пациентов.

Лечение ЦНД рекомендуется проводить синтетическим аналогом вазопрессина – десмопрессином [6,7]

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антидиуретик	Десмопрессин: десмопрессин (таблетки, лиофилизат) десмопрессин (таблетки по 0,1 и 0,2 мг)	Стартовая доза - 60 мкг 1 раз в день под язык с подбором адекватной подерживающей дозы Стартовая доза - 0,1 мг 1 раз в день per os с подбором адекватной подерживающей дозы	A

В случае необходимости смены одной формы десмопрессина на другую можно воспользоваться следующим ориентировочным пересчетом дозы: клиническая эффективность 0,1 мг десмопрессина в таблетках = 60 мкг десмопрессина в подъязычных таблетках.

Лечение ННД проводится тиазидными диуретиками и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения).

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
гидрохлортиазид	гидрохлортиазид	капсулы, таблетки, оральные растворы	D
НПВС	ибупрофен	таблетки	D
НПВС	индометацин	таблетки	D

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения): нет.

3.4 Хирургическое вмешательство: нет.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

- уменьшение выраженности или исчезновение клинических признаков заболевания: жажды и полиурии;
- нормализация уровней электролитов крови и осмоляльности плазмы и мочи. Не следует добиваться полной нормализации относительной плотности мочи.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- необходимость верификации диагноза НД и определения тактики лечения – плановая в региональное эндокринологическое отделение. Для пациентов, проживающих в региональных центрах, где имеются оснащенные медицинские

диагностические центры, возможно амбулаторное обследование в условиях дневного стационара (5-14 дней);

- необходимость оперативного лечения в условиях оказания ВСМП – плановая госпитализация в нейрохирургическое отделение. Сроки госпитализации в среднем от 14 до 21 дня;
- динамическое наблюдение и лечение осложненный НД – плановая госпитализация в региональное эндокринологическое или терапевтическое отделение (5-14 дней).

4.2 Показания для экстренной госпитализации

- в отделение нейрохирургии: резкое прогрессивное ухудшение зрения, нейропатия I, III, IV, VI пары черепно-мозговых нервов в течение последних 10-14 дней;
- в отделение эндокринологии: выраженное обезвоживание, нарушение водно-электролитного баланса;
- в ОРИТ: при появлении признаков отека головного мозга.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы): нет.

5.2 Немедикаментозное лечение:

- при выраженной дегидратации не ограничивать количество выпиваемой жидкости;
- обучение пациентов особенностям применения различных препаратов десмопрессина.

5.3 Медикаментозное лечение

Цель лечения десмопрессином:

подбор минимально эффективной дозы препарата с целью купирования жажды и полиурии;

Лечение ЦНД рекомендуется проводить синтетическим аналогом вазопрессина – десмопрессином [6,7].

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антидиуретик	Десмопрессин: десмопрессин (таблетки, лиофилизат) десмопрессин (таблетки по 0,1 и 0,2 мг)	Стартовая доза – 60 мкг 1 раз в день под язык с подбором адекватной поддерживающей дозы Стартовая доза – 0,1 мг 1 раз в день per os с подбором адекватной поддерживающей дозы	A

Лечение ННД проводится тиазидными диуретиками и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
гидрохлортиазид	гидрохлортиазид	Капсулы, таблетки, оральные растворы	D
НПВС	ибупрофен	таблетки	D
НПВС	индометацин	таблетки	D

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
0,45 % раствор натрия хлорид	0,45 % раствор натрия хлорид	Внутривенно капельно	A
0,2 % раствор натрия хлорид	0,2 % раствор натрия хлорид	Внутривенно капельно	A
5% раствор глюкозы	5 % раствор глюкозы	Внутривенно капельно	A

5.4 Хирургическое вмешательство: проводится только при наличии объемного образования гипоталамо-гипофизарной области и/или нарушении оттока вазопрессина.

5.5 Дальнейшее ведение

- наблюдение эндокринолога по месту жительства;
- при ЦНД – определение тропных гормонов в крови 1 раз в 12 месяцев;
- при ЦНД – наблюдение нейрохирурга, МРТ с контрастным усилением 1 раз в 12 месяцев;
- контроль электролитов крови 1 раз в 3-6 месяцев;

- самоконтроль: измерение количества выпитой и выделенной жидкости.

5.6 Индикаторы эффективности лечения диагностики и лечения, описанных в протоколе

- уменьшение выраженности или исчезновение жажды и полиурии;
- стабильность уровней электролитов в крови;
- нормализация или приближенные к нормальным показателям относительной плотности мочи;
- сохранение качества жизни.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;
- 2) Досанова Айнуур Касимбековна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;
- 3) Даниярова Лаура Бахытжановна – кандидат медицинских наук, руководитель департамента послевузовского и дополнительного образования АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», заведующая курсом эндокринологии;
- 4) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, зав. отд. терапии 1 АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»;
- 5) Сатбаева Эльмира Маратовна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой фармакологии АО «Национальный медицинский университет».

Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

Список использованной литературы:

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ // научно-практический журнал «Ожирение и метаболизм», Т.15, № 2, 2018, стр. 56-71.
2. Базарбекова Р.Б. Эндокринология детского и подросткового возраста – Алматы, 2014.

3. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3888-3921.
4. Стребкова Н.А., Писарева Е.А. Несахарный диабет у детей. Фарматека. 2011. № 16. С. 85-87.
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета. Ожирение и метаболизм. 2014. № 4. С. 48-55.
6. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J ClinEndocrinolMetab.* 2016 Nov;101(11):3888-3921.
7. Пигарова Е.А., Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Дедов И.И. Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Лечение и профилактика. 2014. № 2 (10). С. 68-75.
8. Chanson P, Salenave S. Treatment of neurogenic diabetes insipidus. *AnnEndocrinol (Paris).* 2011 Dec;72(6):496-9. doi: 10.1016/j.ando.2011.09.001. Epub 2011 Nov 8.
9. Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery, 2014 DOI: 10.1016/j.endoen.2014.03.010.
10. Society for Endocrinology Clinical Guidance: Inpatient management of cranial diabetes insipidus // *Endocr Connect.* 2018 Jul; 7(7): G8–G11. Published online 2018 May 8. doi: 10.1530/EC-18-0154.
11. Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery, 2014 DOI: 10.1016/j.endoen.2014.03.010.
12. Society for Endocrinology Clinical Guidance: Inpatient management of cranial diabetes insipidus // *Endocr Connect.* 2018 Jul; 7(7): G8–G11. Published online 2018 May 8. doi: 10.1530/EC-18-0154.

Новые возможности терапии заболеваний предстательной железы

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронический простатит (ХП) имеют важное социальное, а также экономическое значение и остаются одними из обсуждаемых тем по проблеме мужского здоровья. От 40 до 90 % мужчин в возрасте 50–80 лет испытывают различные симптомы нижних мочевых путей (СНМП).

Актуальность проблемы

Популяция мужчин старше 60 лет в развитых странах увеличивается, и необходимость в своевременном лечении только возрастает. В то же время большинство пациентов обращаются к врачу именно по поводу беспокоящих симптомов нарушения мочеиспускания, т.е. внешнего проявления заболевания, тогда как лечащий врач дополнительно уделяет внимание объективным показателям – размерам ПЖ, наличию воспалительных изменений со стороны мочевых путей и важным уродинамическим параметрам (детрузорное давление, уретральное сопротивление, объем остаточной мочи и др.).

Кроме того, ДГПЖ может сочетаться с хроническим простатитом, что создает дополнительный ряд вопросов при выборе правильной тактики лечения. Преобладание ирритативной симптоматики, не всегда удовлетворительный эффект от приема α -адреноблокаторов, частые обострения хронического простатита при отсутствии объективных показаний к оперативному лечению ДГПЖ вынуждают врача использовать дополнительные методы в медикаментозном лечении этой группы пациентов. Нередко наличие сопутствующего ХП усугубляет клиническое течение ДГПЖ, поскольку воспаление является постоянным компонентом стро-

мальных изменений в предстательной железе при доброкачественной гиперплазии.

Возникновение и развитие обструктивных и ирритативных симптомов при ДГПЖ определяются двумя составляющими: статическим компонентом – в результате механического сдавления уретры гиперплазированной тканью предстательной железы и динамическим – обусловленным гиперактивностью α -адренорецепторов шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры и простаты. Воспалительные изменения ПЖ ухудшают как ирритативную, так и обструктивную симптоматику ДГПЖ, а также снижают качество жизни пациентов.

Возникает непростой вопрос с выбором грамотной терапии СНМП при простатите и ДГПЖ, особенно на ранних этапах заболевания. Большинство препаратов для лечения СНМП обладают либо только симптоматическим эффектом, либо при наличии патогенетического механизма действия имеют побочные явления, ограничивающие их применение. Не менее важным является вопрос медикаментозной терапии пациентов с незначительными проявлениями ДГПЖ или невыраженными симптомами ХП, поскольку на этом этапе патогенетическое воздействие может предотвратить прогрессирование заболевания.

Медицинская энтомология – новое направление

Для раннего начала терапии симптомов ДГПЖ и ХП зачастую используются фитопрепараты. В последние десятилетия набирает научную силу новое направление в создании лекарственных препаратов и методов лечения – медицинская энтомология.

Энтомология – обширный раздел зоологии, изучающий мир насекомых. Насекомые образуют самую многочисленную группу организмов на Земле. Число видов оценивается примерно в два миллиона, что составляет примерно 70 % всех современных видов живых организмов. Огромное разнообразие насекомых, а также непосредственная связь с человеком предопределили их широкое использование в качестве пищи, лекарств и сырья для производства различных веществ. Медицинская энтомология как наука зародилась в 1909 г., когда профессор Калифорнийского университета В. Хирмс начал читать лекции в этой области. Первоначальной задачей медицинской энтомологии было изучение насекомых, наносящих вред здоровью человека. Однако насекомые издавна известны еще и как источник средств с благоприятным влиянием на организм человека. Как составляющее окружающего мира они давно заинтересовали ученых благодаря своей численности и превосходно организованной системе сосуществования. В последние десятилетия привлекают внимание особенности выживания насекомых в сложных современных условиях биосферы, многообразии и высокой степени

организации их защитных систем. С древних времен насекомые и вещества, извлеченные из их биомассы, использовались в качестве лекарственных средств в медицинских системах разных народов.

Энтомотерапия – древнейший метод лечения

Использование насекомых и полученных из них продуктов в терапевтических целях известно, как энтомотерапия. Элементы энтомотерапии присутствовали в различных культурах с самых древних времен. В качестве лекарственных средств насекомые или продукты, полученные из насекомых, характеризуются минимальными побочными реакциями или их полным отсутствием. В случае энтомологических препаратов, обладающих противомикробным действием, практически не наблюдается такое явление, как устойчивость патогенов к их воздействию.

Уже на протяжении многих лет применяются такие вещества, как пчелиный яд, муравьиная кислота, обладающая противовоспалительными и болеутоляющими свойствами, послужившая основой препаратов для лечения конъюнктивитов и кератитов; кантаридин, получаемый из половых желез жука-нарывника, сегодня активно применяемого в дерматологии, спиртовой экстракт прополиса и др.

Очевидно, что огромное разнообразие биологически активных веществ, содержащихся в биомассе или продуктах жизнедеятельности насекомых, появилось для удовлетворения некоторых потребностей организма насекомого, главным образом для обеспечения его биологической целостности. Изучение биохимии насекомых позволило выяснить, что вырабатываемые многочисленные пептиды, гормоны, феромоны и другие биологически активные вещества в ничтожных количествах обеспечивают ста-

бильность развития и защиту от вредных факторов, что побудило на поиск и создание новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Современная медицинская наука в настоящее время достигла значительных успехов благодаря внедрению современных методов исследований в области химии и фармакологии. Успешными оказались исследования, направленные на получение чистых веществ из биомассы насекомых и их фармакологическую оценку. Таким образом, было подтверждено на-

В проведенных клинических исследованиях было показано, что АДЕНОПРОСИН способствует восстановлению функции ПЖ, улучшает микроциркуляцию в ней, облегчает СНМП, улучшает уродинамику, а также снижает выраженность болевых ощущений у пациентов с ХП.

личие различных терпеноидов, углеводов, органических спиртов, сапонинов, полифенольных гликозидов, хинонов и цианогенных веществ, алкалоидов, липидов, гормонов в теле взрослых насекомых, в личинках, коконах, яйцах и различных секретах желез насекомых. Эти вещества обладают различным действием, в том числе антибактериальным, иммунокорректирующим, противовоспалительным, антиоксидантным.

Еще в 1980-х гг. был проведен скрининг соединений, извлеченных из биомассы более 800 видов членистоногих, включая насекомых, в ходе которого было выявлено, что около 4 % из них обладают противораковыми свойствами. Вещества с очевидными противораковым действием, такие как изоксантоптерин и дикостатин, были выделены из крыльев африканской бабочки (*Catopsilia crocale*) и из конечностей жука *Allomyrina dichotomus*. Одним из современных открытий стало выделение полипептидного токсина (*Lsp-1*) из яда паука *Lycosa sp.* (паук-волк), нового модулятора кальциевых каналов клеточной мембраны, который

в будущем может стать основой эффективного обезболивающего препарата.

Энтомотерапия в урологии

Ярким примером достижений современной фармакологической науки и биотехнологии является лекарственный препарат АДЕНОПРОСИН.

АДЕНОПРОСИН – оригинальный европейский лекарственный препарат на основе энтокомплекса для моно- и комплексной терапии ДГПЖ и ком-

плексной терапии ХП. Основой для получения действующего вещества препарата является биомасса личинок непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*), которая служит источником активных компонентов, получаемых с использованием инновационной биотехнологии при экстремально низких температурах. В проведенных доклинических исследованиях АДЕНОПРОСИН продемонстрировал противовоспалительное, антипролиферативное, иммуномодулирующее и антиоксидантное свойства (Laura Olariu et al. Entomological complex with pro-apoptotic and antiproliferative effect on prostatic dysplasia cells. Euroinvent Cat. Timisoara, 2017).

Активные компоненты препарата снижают образование А2-фосфолипазы и высвобождение арахидоновой кислоты со снижением синтеза простагландинов и лейкотриенов (подавляют 5-липооксигеназу). Препарат снижает проницаемость капилляров, уменьшает отек простаты, улучшает микроциркуляцию в предстательной железе. Действие препарата АДЕНОПРОСИН про-

является благодаря патогенетическим и неспецифическим механизмам. Препарат АДЕНОПРОСИН уже в первые дни после начала применения улучшает уродинамические параметры (увеличивает значение максимальной объемной скорости потока мочи, уменьшает время мочеиспускания, снижает количество остаточной мочи) и общее состояние пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом (уменьшает индекс хронического простатита, уменьшает содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы, улучшает однородность ее экоструктуры). Препарат регулирует тонус и перистальтику нижних сегментов мочевыводящих путей, снижая частоту мочеиспускания, в том числе в ночное время, и уменьшая дизурические явления, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря и напряжение при мочеиспускании. Антиоксидантное действие лекарственного препарата АДЕНОПРОСИН выражается ингибированием перекисного окисления липидов за счет антиоксидантных водорастворимых соединений препарата.

В проведенных клинических исследованиях было показано, что АДЕНОПРОСИН способствует восстановлению функции ПЖ, улучшает микроциркуляцию в ней, облегчает СНМП, улучшает уродинамику, а также снижает выраженность болевых ощущений у пациентов с ХП. Так, было проведено исследование по изучению эффективности терапии препаратом АДЕНОПРОСИН больных ХП с эректильной дисфункцией. Пациентов, включенных в исследование, рандомизировали на две группы. Каждая группа получала антибактериальные препараты, α-адреноблокаторы и поливитамины.

В основной группе пациенты дополнительно получали терапию препаратом АДЕНОПРОСИН по одному суппозиторию в день в течение месяца. В группе АДЕНОПРОСИНА были получены достоверные данные более выраженного снижения общей симптоматики ХП и ЭД по опросникам NIH-CPSI, IPSS и IIEF-5, чем в контрольной группе (рис. 1, 2). (The use



Рисунок 1. Динамика индекса хронического простатита NIH-CPSI

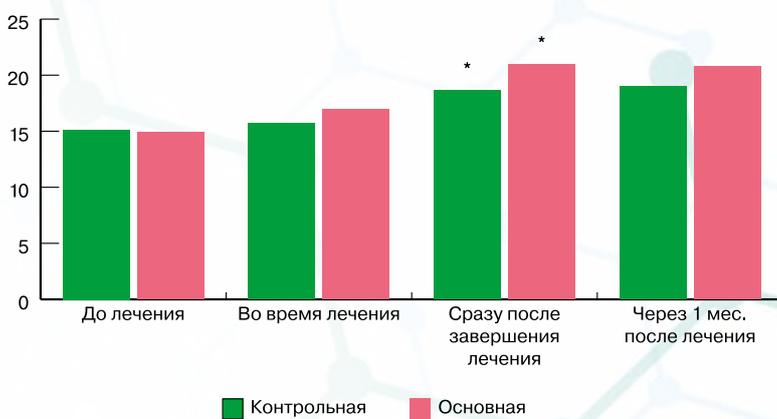


Рисунок 2. Динамика индекса IIEF-5

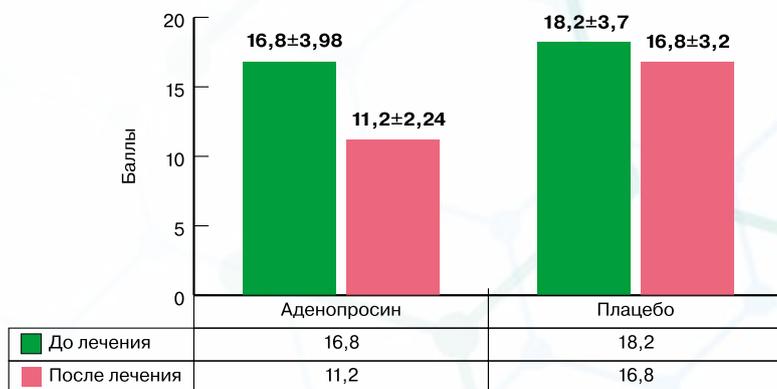


Рисунок 3. Динамика IPSS

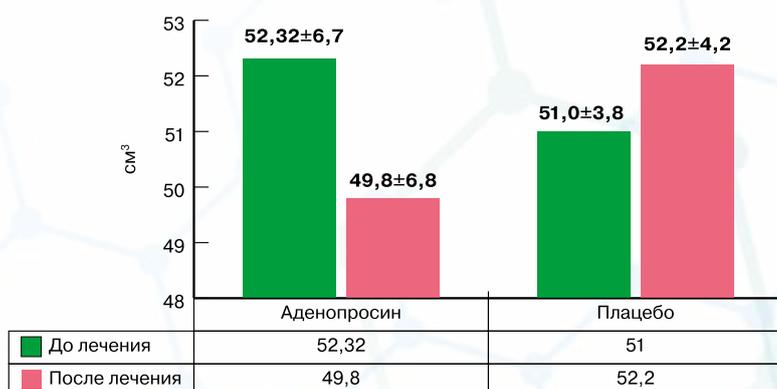


Рисунок 4. Динамика объема ПЖ по данным ТРУЗИ

АДЕНОПРОСИН

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

АДЕНОПРОСИН

МЕЖДУНАРОДНОЕ

НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Нет

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суппозитории ректальные 150 мг

СОСТАВ

Один суппозиторий содержит активное вещество - активный комплекс Аденопросин® 150 мг, в пересчете на общий белок 29 мг, вспомогательные вещества: твердый жир.

Описание

Суппозитории цилиндрической формы от желтого до коричневого цвета. Допускается неоднородность окраски в виде вкраплений более темного цвета. На срезе допускается наличие воздушного стержня и воронкообразного углубления.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Мочеполовая система и половые гормоны. Урологические препараты. Другие препараты для лечения урологических заболеваний.

Код АТХ G04BX

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакокинетика

Действие лекарственного препарата АДЕНОПРОСИН, суппозитории ректальные 150 мг, является совокупным действием биологически активных компонентов биомассы, полученной из личинок насекомых вида *Lymantia dispar*, поэтому проведение фармакокинетических исследований на данный момент не представляется возможным.

Фармакодинамика

Активное вещество, входящее в состав лекарственного препарата АДЕНОПРОСИН суппозитории ректальные 150 мг, представляет собой биомассу, полученную из личинок насекомых вида *Lymantia dispar*, которая оказывает антиоксидантное, вазопротективное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

Биологически активные компоненты препарата снижают образование А2 - фосфолипиды и высвобождение арахидоновой кислоты со снижением синтеза простагландинов и лейкотриенов (подавляют 5-липоксигеназу). Препарат снижает проницаемость капилляров, уменьшает отек простаты, улучшает микроциркуляцию в предстательной железе, индуцирует апоптоз клеток, тем самым уменьшает размеры гиперплазированной предстательной железы. Действие препарата АДЕНОПРОСИН проявляется благодаря патогенетическим

и неспецифическим механизмам. Препарат АДЕНОПРОСИН улучшает общее состояние пациентов с хроническим простатитом (уменьшает индекс хронического простатита, уменьшает содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы, улучшает однородность ее структуры). Препарат регулирует тонус и перистальтику нижних сегментов мочевыводящих путей, снижая частоту мочеиспускания, в том числе в ночное время, и уменьшая дизурические явления, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря и напряжение при мочеиспускании.

Антиоксидантное действие лекарственного препарата АДЕНОПРОСИН выражается ингибированием перекисного окисления липидов за счет антиоксидантных водорастворимых соединений препарата.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- хронический простатит (в составе комбинированной терапии)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Ректально, по одному суппозиторию один раз в день (предпочтительно на ночь в одно и тоже время). Препарат следует применять после дефекации или клизмы. Рекомендуется после введения препарата пребывание пациента в положении лежа в течение 30-40 минут.

Продолжительность лечения составляет, в среднем, 1 месяц. При необходимости курс лечения можно повторить.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Редко (0,01% - 0,1%)

- диарея или учащенный стул

Сообщение сведений о предполагаемых нежелательных реакциях

Сообщение сведений о предполагаемых нежелательных реакциях, выявленных после регистрации лекарственного препарата, имеет большое значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы и риска лекарственного препарата.

Медицинских работников и пациентов просят сообщать о любых нежелательных реакциях по адресу, указанному в конце данной инструкции по медицинскому применению.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острая задержка мочи
- гиперчувствительность к компонентам препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

В настоящее время о случаях клинически значимого лекарственного взаимодействия АДЕНОПРОСИН с другими лекарствами не сообщалось.

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» января 2019 года № 019376

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Особые указания по применению лекарственного препарата АДЕНОПРОСИН отсутствуют.

Беременность. Не применимо.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Применение препарата не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению потенциально опасными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от влаги и света месте, при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года. Не применять по истечении срока годности.

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 5 суппозиториям помещают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной/полиэтиленовой пленки.

По 2 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ООО «ФАРМАПРИМ»
ул. Кринилор, 5,
с. Порумбень, р-он Криулень
Республика Молдова, MD-4829
www.farmaprim.md

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

БИОТЕХНОС С.А., Румыния

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей, претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство фирмы
ООО «БИОТЕХНОС» в Республике
Казахстан, г. Алматы, ул.Тимирязева 42,
павильон 15, 3 этаж, тел. +7 727 245 88 58,
pv_kazakhstan@biotehnos.ru

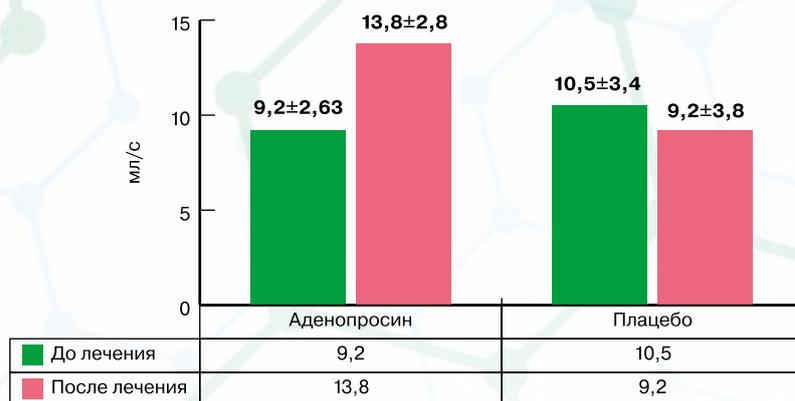


Рисунок 5. Максимальная объемная скорость потока мочи (Qmax)

of entomological drugs in complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. Ion Dumbraveanu, Pavel Banov, Iurii Arian, Adrian Tanase. Chair of urology and surgical nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova. Moldovan Journal of Health Sciences. 2017; 14 (4).

В другом плацебоконтролируемом исследовании эффективность АДЕНОПРОСИНА оценивалась у 127 пациентов с ДГПЖ. По результатам этого исследования на фоне терапии АДЕНОПРОСИНОМ уменьшился средний балл IPSS, уменьшились размеры ПЖ (по данным ТРУЗИ), увеличилась максимальная скорость потока мочи, уменьшился объем оста-

точной мочи и повысилось качество жизни пациентов (рис. 3–5) (New Direction in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia Using Adenoprosin: Biologically Active Entomological Medicine Ghicavii V, Tanase A., Ceban E., Dumbraveanu I., Ciuhrii V. Dept. of Urology, State Medical University, Moldova; Newton Trading, Bucharest, R a. Urology. 2011;78).

Другие клинические исследования энтомологического препарата АДЕНОПРОСИН подтвердили его эффективность в лечении пациентов с ДГПЖ и/или ХП и продемонстрировали благоприятный профиль безопасности (Бугаев Е.А., Тулаев Б.Б. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и воспалительных процессов простаты. Вестник хи-

рургии Казахстана. 2013;1. Шалекенов Б.У., Гильязов А.Х., Богуспаев Д.А., Аль Тальбани Х.И. Применение АДЕНОПРОСИНА (суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Вестник хирургии Казахстана. 2012;1). АДЕНОПРОСИН не имеет лекарственных взаимодействий и может быть использован в комплексной терапии. Назначается АДЕНОПРОСИН ректально, по одному суппозиторию один раз в день (предпочтительно на ночь в одно и то же время). Продолжительность лечения составляет от одного до трех месяцев в зависимости от интенсивности воспалительных процессов в простате и выраженности СНМП. При необходимости курс лечения препаратом АДЕНОПРОСИН можно повторить.

Суммируя данные доклинических и клинических исследований АДЕНОПРОСИНА, можно сделать вывод, что в арсенале отечественных специалистов появился новый лекарственный препарат для терапии ДГПЖ и/или ХП с симптоматическим и патогенетическим механизмом действия и благоприятным профилем безопасности.

Мужской фактор бесплодия: алгоритм лабораторной диагностики причин



О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики лаборатории «Синэво», г. Киев, Украина

Своевременная диагностика причин бесплодия является залогом эффективности лечения. Учитывая, что в структуре причин данного состояния половина приходится на мужской фактор, важно провести комплексное обследование для выявления этиологии и проведения соответствующего лечения, включая выбор метода вспомогательных репродуктивных технологий. В статье изложены алгоритмы лабораторных методов диагностики. Особый акцент сделан на правилах направления мужчин на данное обследование с учетом факторов, которые могут повлиять на результаты, оптимальных комплексах лабораторных тестов и алгоритмах интерпретации результатов. Рекомендации сформированы на основе опубликованного в 2018 году руководства «Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society. Clinical Practice Guideline».

Ключевые слова бесплодие; гипогонадизм; тестостерон общий; тестостерон свободный; глобулин, связывающий половые гормоны; гиперпролактинемия; спермограмма

Timely diagnosis of the causes of infertility is the key to the effectiveness of treatment. Given that half of the causes of this condition accounts for male factor, it is important to conduct a comprehensive study to identify the etiology and appropriate treatment, including in vitro fertilization method selection.

The article describes the algorithms of laboratory diagnostic methods. Particular emphasis is placed on the rules for referring men to this survey, taking into account factors that might influence the results, optimal sets of laboratory tests and algorithms for interpreting the results. Recommendations are based on the guidelines published in 2018 – “Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society. Clinical Practice Guideline”.

Keywords: infertility; hypogonadism; total testosterone; free testosterone; sex hormone-binding globulin; hyperprolactinemia; spermogram

Согласно определению ВОЗ, репродуктивное здоровье человека – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех вопросах функционирования репродуктивной системы. Одним из важных аспектов его сохранения является своевременное выявление заболеваний, которые влияют на репродуктивный потенциал человека.

Это актуальная тема, однако традиционно разрабатываются в основном алгоритмы обследования женщин. Но если проанализировать структуру причин бесплодия, то соотношение женского и мужского факторов составляет 1:1, практически в трети случаев причины есть у обоих партнеров. Это определяет важность комплексного обследования не только женщин, но и мужчин.

Какой комплекс обследования проводится для оценки ре-

продуктивного здоровья мужчины? Многое зависит от того, к какому специалисту обращаются на первом этапе. Традиционно оцениваются показатели спермограммы, иногда, при отсутствии отклонений, усилия по поиску причин часто переходят в зону женского фактора. Однако важно учитывать, что нормальные показатели спермограммы не всегда свидетельствуют об отсутствии мужского фактора, требуется проведение целого ряда других обследований, перечень которых будет определяться дополнительными данными по клинической картине. Тестостерон, продуцируемый гонадами и надпочечниками, играет ключевую роль в определении репродуктивного и сексуального здоровья мужчины, и целый ряд клинических проявлений может быть одним из первых клинических признаков андрогенного дефицита, а с другой стороны – проявлением

целого ряда заболеваний, которые требуют специфического лечения и наблюдения у соответствующего специалиста. Лабораторные методы позволяют своевременно выявлять эндокринопатии и ставить биохимический диагноз, который определяет необходимость проведения инструментальных методов топической диагностики.

Андрогенный статус

Определение уровня тестостерона (Т) общего рекомендовано на первом этапе обследования мужчины для оценки андрогенного статуса

В основе оценки андрогенного статуса мужчины, согласно всем мировым руководствам, лежит определение тестостерона (Т) общего. Однако возникает несколько вопросов при интерпретации результатов первичного тестирования:

1. Какой уровень Т общего принять за диагностический порог андрогенного дефицита? Референтные уровни лаборатории? Диагностические пороги, рекомендованные мировыми сообществами? Что важно учитывать? Какие лабораторные данные важно знать?

2. Если получены уровни Т общего ниже диагностического порога, всегда ли это признак андрогенного дефицита? Каков алгоритм дальнейшего обследования? И что делать, если в другой лаборатории при повторном обследовании определены нормальные уровни?

3. Иногда возникает другая клиническая ситуация: лаборатория определяет нормальные уровни, а данные клиники свидетельствуют в пользу дефицита Т. Каков алгоритм обследования? Что важно определить для правильной оценки андрогенного статуса?

4. Есть или нет преимущества в определении Т свободного? Как интерпретировать результаты? Какие факты необходимо учитывать?

Для ответа на данные вопросы возьмем за основу несколько

руководств ведущих сообществ, однако в первую очередь будем ориентироваться на последнее, вышедшее в 2018 году, руководство по лечению мужчин с гипогонадизмом препаратами тестостерона «Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline». Посвящено оно вопросам лечения мужского гипогонадизма, при этом особое внимание уделено современным подходам к алгоритмам обследования и принципам диагностики гипогонадизма.

Важные условия, которые необходимо учитывать при лабораторной оценке андрогенного статуса мужчины

Уровни тестостерона рекомендуется определять утром, до 11:00

Уровни синтеза Т у мужчин подвержены значительным суточным колебаниям, и пиковые уровни отмечаются именно в утренние часы, до 11:00. С возрастом амплитуда данных колебаний снижается. В течение дня уровень может снижаться в норме на 30 %. Например, значительная часть мужчин в возрасте 65-80 лет, у которых определялись низкие уровни Т во второй половине дня, будут иметь совершенно нормальные уровни в утренние часы. Важно учитывать, что для корректного определения необходимо принимать во внимание график работы и мужчинам с ночным графиком рекомендовать на время тестирования исключить ночную форму работы.

Определение уровня Т во второй половине дня может вести к ложно низким показателям. Именно поэтому при интерпретации низких уровней важно учитывать время сдачи анализа и обязательно рекомендовать повторить лабораторное тестирование, если определялся не утренний уровень данного гормона. Сдача анализа в разное время дня может стать возможной причиной двух разных результатов, в том числе сделанных в разных

лабораториях, когда согласно одному результату отмечается сниженный уровень, а согласно другому – нормальный. Поэтому во всех мировых руководствах указывается, что для постановки диагноза гипогонадизма требуется наличие у пациента не менее двух уровней Т последовательно и однозначно в области низких значений при условии, что тестирование проводилось в утренние часы.

Уровни тестостерона рекомендуется определять строго натощак, в полном физическом покое и при отсутствии острого заболевания

Прием пищи, глюкозы, чрезмерные физические нагрузки и острое заболевание значительно снижают уровни Т и поэтому должны быть учтены при интерпретации результатов.

При направлении важно уточнить медикаментозный статус и отменить прием препаратов (при клинической возможности), которые влияют на синтез тестостерона, или учитывать факт их влияния при интерпретации

На уровни синтеза Т влияет целый ряд препаратов, в первую очередь опиоиды, глюкокортикоиды, противосудорожные препараты.

Уровни тестостерона рекомендовано определять, как минимум дважды для исключения, в том числе, вариантов индивидуальных ежедневных колебаний

Согласно исследованиям, ежедневные вариации уровня Т в различных этнических когортах мужчин среднего и старшего возраста были достаточно значительными, так что однократное измерение уровня было недостаточным для характеристики синтеза данного гормона. Было показано, что до 30 % мужчин с первоначальным уровнем Т в гипогонадальном диапазоне имеют нормальный уровень при повторном измерении.

Уровни синтеза тестостерона генетически детерминированы, и данный фактор важно учитывать при интерпретации низких

уровней в соответствии с клинической картиной

Целый ряд исследований показал, что наследственность может объяснить значительную долю вариаций уровня Т в популяции мужчин. Это определяет необходимость не только ориентироваться на лабораторные показатели, но и обязательно сопоставлять их с клиническими данными.

В клинических ситуациях наличия заболеваний или состояний, которые влияют на уровень синтеза глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), или если показатели Т общего находятся на уровне или ниже нижнего предела нормального диапазона, необходимо определять уровни Т свободного методом равновесного диализа или путем оценки расчетных показателей

Клиническую картину андрогенного дефицита определяет уровень не столько общего, сколько биологически активного тестостерона. Известно, что Т общий состоит из трех фракций:

- фракции Т, связанной с ГСПГ. Это гормонально неактивная фракция, и она в среднем составляет у мужчин около 40 %. В данном случае ГСПГ обеспечивает своего рода депо андрогенов;
- фракции Т, связанной с альбумином. Эта фракция в среднем составляет 58-56 % и относится к биодоступной фракции Т;
- фракции Т свободного. Это гормонально-активная фракция, которая у мужчин составляет всего 2-4 %.

Таким образом, клинику андрогенного дефицита формирует уровень биологически активного Т (свободного и связанного с альбумином). Приблизительно до сорока процентов Т общего, связанные с ГСПГ, неактивны, и поэтому изменение уровня синтеза данного глобулина может существенным образом повлиять на андрогенный статус.

Данный глобулин представляет собой плазменный гликопротеин, синтез которого происходит в печени. Сегодня данный показатель находится в центре внимания многих исследований, посвященных вопросам оценки андрогенного дефицита у мужчин (или биохимической гиперандрогении у женщин), инсулинорезистентности и метаболического синдрома, оценке рисков сердечно-сосудистых заболеваний и др. Его оценка важна для правильной интерпретации результатов лабораторного тестирования.

Преимуществом использования расчетных индексов является не только более точное определение активной фракции Т, но и, самое главное, оценка уровня ГСПГ.

Сегодня предлагается два варианта расчетных показателей:

- индекс свободного тестостерона: Т общий, ГСПГ, индекс;
- индекс биодоступного тестостерона: Т общий, ГСПГ, альбумин, индекс.

Данные два индекса признаны в мире и рекомендованы не только для оценки андрогенного статуса у мужчин, но и для женщин и являются решением вопроса обеспечения диагностической чувствительности лабораторной оценки гормонально-активной фракции Т.

Использование расчетных индексов позволяет установить истинную картину андрогенного статуса и в целом ряде случаев определиться с диагнозом. Важно учитывать, что все состояния и заболевания, которые ведут к снижению синтеза данного глобулина печенью, будут способствовать увеличению гормонально активной фракции Т (в том числе без изменения уровня общего Т) и, наоборот, повышение синтеза будет вести к уменьшению гормонально-активной фракции. Ниже приводятся некоторые варианты клинических ситуаций, которые встречаются в

повседневной жизни и описаны в вышеуказанном руководстве.

Клинические варианты результатов лабораторного обследования

Мужчина с низким уровнем Т общего

Это может сочетаться:

- с нормальным уровнем Т свободного. Часто это наблюдается на фоне ожирения, которое ведет к снижению синтеза ГСПГ. Клинических признаков андрогенного дефицита не будет;
- нормальным уровнем Т свободного на фоне мутации в гене ГСПГ, которая ведет к дефициту данного глобулина и, соответственно, очень низким уровням Т общего. Клинических признаков андрогенного дефицита нет, уровни гонадотропных гормонов в пределах нормы;
- низким уровнем ГСПГ, что встречается при целом ряде заболеваний и состояний (в первую очередь ожирении, сахарном диабете 2-го типа, приеме андрогенов), и нормальным уровнем Т свободного.

Вывод: не всегда низкий уровень Т общего свидетельствует об андрогенном дефиците.

Мужчина с нормальным уровнем Т общего

Это может сочетаться:

- с повышенным уровнем синтеза ГСПГ в результате возрастных изменений (пожилой возраст), приема некоторых противосудорожных препаратов, ВИЧ-инфекции, тиреотоксикоза и других состояний, что приводит к низкому уровню Т свободного и развитию клиники андрогенного дефицита.

Вывод: не всегда нормальный уровень Т общего свидетельству-

ет о нормальном андрогенном статусе.

Кроме того, важно учитывать возрастную динамику синтеза Т общего и то, что, несмотря на снижение синтеза, более важным в определении клиники андрогенного дефицита является возрастное увеличение синтеза ГСПГ, что служит дополнительным фактором в развитии гипогонадизма (снижение фракции биодоступного тестостерона). Поэтому полная корреляция между уровнями Т общего и клиникой гипогонадизма наблюдается не всегда.

Определение уровня тестостерона свободного для оценки андрогенного статуса должно проводиться при условии использования лабораторных методов, обеспечивающих высокую чувствительность в отношении данной фракции тестостерона (метод равновесного диализа, масс-спектрометрии). В случаях, когда данные методы недоступны, рекомендуется использовать расчетные индексы.

Лабораторные методы, которые сегодня доступны для определения гормонального статуса, имеют различную чувствительность к Т свободному. Широко распространенные методы иммунного анализа не обеспечивают достаточной чувствительности, поэтому мировые рекомендации по оценке свободной фракции Т рекомендуют использовать или метод равновесного диализа, или масс-спектрометрию, жидкостную хроматографию. Именно данные методы позволяют повысить точность оценки андрогенного статуса на основании свободного Т, однако их высокая стоимость значительно ограничивает возможность использования данных методов в повседневной практике.

Интерпретация уровня тестостерона общего должна учитывать данные о лабораторном методе

диагностики. При использовании лабораторных методов и реагентов, сертифицированных CDC, предлагаются следующие референтные пределы для Т общего (мужчины 19–39 лет, без ожирения) (табл. 2).

В мировой практике сегодня одним из важных вопросов является стандартизация лабораторных методов определения Т общего и свободного. Данная программа была начата в 2010 году проектом CDC по стандартизации определения Т общего, и на сегодня есть лабораторные методы и реагенты, которые прошли данную стандартизацию, однако, как отмечено в руководстве, по-прежнему остаются достаточно распространенными варианты не сертифицированных. Поэтому в данном случае врач может ориентироваться на референтные пределы, указанные при использовании сертифицированных методов, в остальных случаях – на референтные пределы лаборатории. Ситуация с Т свободным более сложная, стандартизация еще не проведена, и поэтому указывается на возможность ориентироваться на референтные пределы лаборатории. Однако, учитывая, что важным диагностическим критерием является снижение (т.е. нижний предел нормы), необходимо принимать во внимание недостаточную диагностическую чувствительность методов иммунного анализа для определения низких уровней данных гормонов.

Диагноз гипогонадизма ставится только у мужчин с симптомами и признаками, соответствующими дефициту тестостерона, и последовательно однозначными низкими уровнями тестостерона общего и/или свободного (или путем прямого определения, или на основании расчетных индексов) в сыворотке при условии соблюдения вышеуказанных требований к тестированию.

У мужчин с установленным дефицитом андрогенов рекомендуется провести дополнительное обследование

Проведение дифференциальной диагностики: первичный или вторичный гипогонадизм

Для определения тактики ведения мужчин с гипогонадизмом и выбора схемы лечения необходимо обязательно дифференцировать:

- первичный гипогонадизм: гипергонадотропный (первичное поражение яичек с потерей ингибирования обратной связи, приводящий к увеличению лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона);
- вторичный гипогонадизм: гипогонадотропный (гипоталамо-гипофизарное заболевание, вызывающее абсолютный или относительный дефицит гонадотропина).

Низкие уровни тестостерона будут в обоих случаях, ключевыми в дифференциальной диагностике являются уровни ЛГ и ФСГ. Важно учитывать, что в развитии гипогонадизма могут принимать участие различные механизмы, особенно в ситуациях хронических мультиорганных заболеваний, в том числе при синдроме перегрузки железом, хронической почечной недостаточности, сахарном диабете и в результате возрастных изменений. Необходимо правильно интерпретировать уровни гонадотропных гормонов в случае сочетания двух вариантов, т.к. повышенные уровни в результате первичного гипогонадизма могут нивелироваться низкими уровнями, характерными для вторичного. В результате отмечается снижение уровня тестосте-

Таблица 2. Референтные пределы для Т общего

Тест	Нг/дл	Нмоль/л	Перцентиль
Т общий	264-916	9,2-31,8	2,5-97,5
	303-852	10,5-29,5	5-95

Таблица 3. Перечень этиологических причин первичного и вторичного гипогонадизма

Первичный гипогонадизм	Вторичный гипогонадизм
Органические причины	
Синдром Клайнфельтера Крипторхизм Миотоническая дистрофия Анорхия Некоторые виды химиотерапии рака Поражение гонад, радиоактивные воздействия Орхидэктомия Орхит Травмы гонад, перекрут Пожилой возраст	Опухоли гипоталамуса/гипофиза Синдром перегрузки железом Инфильтративные/деструктивные заболевания гипоталамуса/гипофиза Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм
Функциональные причины	
Медикаменты (ингибиторы синтеза андрогенов) Терминальная стадия почечной недостаточности	Гиперпролактинемия Прием опиоидов, анаболических стероидов, глюкокортикоидов Алкоголь, марихуана Системные заболевания Недостаточность питания Чрезмерные физические нагрузки Тяжелое ожирение, некоторые нарушения сна Недостаточность сердечная, печеночная, легочная Коморбидные заболевания, ассоциированные с возрастом

рона на фоне нормальных уровней гонадотропных гормонов.

Это важно для выбора тактики лечения: если для мужчин с первичным гипогонадизмом в качестве терапевтических стратегий решения вопросов бесплодия рассматриваются варианты вспомогательных репродуктивных технологий, то для мужчин с вторичным гипогонадизмом рекомендуется гонадотропная терапия.

Важно учитывать, что лабораторные методы, позволяющие оценивать уровни ЛГ и ФСГ (методы иммунного анализа), восприимчивы к интерференции биотина, который может принимать пациент. Это ведет к ложновысоким или ложнонизким значениям, и в руководстве рекомендовано отменить прием биотина в течение как минимум 72 часов перед лабораторным тестированием для получения корректных уровней гормонов.

После установления диагноза первичного или вторичного гипогонадизма следующим шагом рекомендуется проведение комплексного обследования для – определения этиологии

В табл. 3 указаны наиболее распространенные этиологические факторы первичного и вторичного гипогонадизма, которые важно исключить для решения вопроса о тактике лечения. При этом следует обратить внимание на разделение причин на функциональные и органические.

Диагностический комплекс обследования мужчины для установления этиологии гипогонадизма будет зависеть от его формы (первичный или вторичный). Этот вопрос будет рассмотрен во второй части статьи в следующем номере журнала, где мы укажем не только необходимый комплекс традиционных лабораторных тестов (кариотипирование, гормональные исследования, спермограмма), но и алгоритм постановки диагноза синдрома перегрузки железом, который является одной из органических причин вторичного гипогонадизма.

И в завершение первой части статьи – ответы на вопросы, которые были в начале, и краткий алгоритм обследования.

1. Тестом первой линии оценки является определение уровня Т общего.

2. С учетом того, что целый ряд факторов влияет на уровни данного гормона, рекомендованы строгие условия сдачи анализа: утром, до 11:00, строго натощак, на фоне полного физического покоя, отсутствия любого острого заболевания и ночного графика работы.

3. Обязательным является сбор медикаментозного анамнеза для рекомендации отмены препаратов, которые влияют на уровни синтеза (при клинической возможности). Если это невозможно, важно учитывать характер влияния приема препарата на уровни синтеза при интерпретации результатов.

4. Важно уточнять факт приема пациентом биотина, который может существенным образом повлиять на иммунный анализ. В руководстве рекомендовано отменить его за 72 часа до прохождения тестирования не только на тестостерон, но и на другие гормоны, при условии, что используется метод иммунного анализа. Важно учитывать, что характер влияния может быть в сторону как повышения, так и снижения уровней.

5. Если у мужчины есть состояния или заболевания, которые могут повлиять на синтез ГСПГ, или его показатели находятся в зоне нижнего предела референса или снижены, рекомендовано определять уровни тестостерона свободным методом равновесного диализа. Если данный метод недоступен, использовать расчетные показатели (индексы свободного тестостерона или биодоступного тестостерона).

6. Учитывать при интерпретации результатов референтные

пределы, указанные в руководстве, или референтные пределы лаборатории.

7. Для постановки диагноза гипогонадизма требуется не менее двух последовательно низких показателей уровня тестостерона (или общего – в клинических ситуациях без влияния на синтез ГСПГ, или свободного – при условии использования метода равновесного диализа, или масс-спектрометрии, или расчетных показателей) при соблюдении вышеуказанных условий сдачи

анализа и наличии симптомов и признаков, соответствующих дефициту тестостерона.

Таким образом, однократное выявление низких уровней Т не может быть основанием для постановки диагноза гипогонадизма, в первую очередь в случаях нарушения уровня синтеза ГСПГ вследствие целого ряда заболеваний. Кроме того, нормальные уровни при повторном тестировании могут отражать естественный процесс колебаний синтеза данного гормона.

Список литературы

1. Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 103 (5). – P. 1715-1744.
2. Dohle G.R. (Chair), Arver S., Bettocchi C., Jones T.H., Kliesch S., Punab M. Male Hypogonadism – 2015 Guideline from The European Association of Urology.
3. Borovickova I., Adelson N., Viswanath A., Gama R. Hypogonadism with Normal Serum Testosterone // Clinical Chemistry. – 2017. – Vol. 63(8). – P. 1326–1330
4. Morales A., Bebb R.A., Manjoo P. Et al. Canadian Men's Health Foundation Multidisciplinary Guidelines Task Force on Testosterone Deficiency. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline.
5. Travison T.G., Vesper H.W., Orwoll E. Et al. Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the United States and Europe // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102 (4). – P. 1161-1173.

Роль ингибиторов ДПП-4 в терапии сахарного диабета 2 типа

В октябре 2019 г. в Алматы состоялся XII Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан» на тему «Актуальные вопросы диагностики и лечения в клинике внутренних болезней». В рамках эндокринологической сессии обсуждались прогрессивные терапевтические опции для лечения сахарного диабета 2 типа, которые обеспечивают не только оптимальный гликемический контроль и низкий риск развития гипогликемии, но и позволяют защитить пациентов с диабетом от развития осложнений и обладают благоприятным профилем безопасности. Практический врач должен быть осведомлен о возможных неблагоприятных эффектах сахароснижающей терапии и своевременно принимать меры для их предотвращения. Это обстоятельство требует от врача искусства и большого опыта, а также глубоких знаний при выборе терапевтической тактики.



Данная тема была затронута и в научном докладе д.м.н., профессора А.Ю. Бабенко (заведующая НИЛ диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней (ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ России, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ России, (г. Санкт-Петербург, РФ) «О роли ингибиторов ДПП-4 в терапии СД 2 типа», в котором были отражены основные тактические моменты менеджмента пациентов с СД 2 типа. После окончания сессии нам представилась возможность задать несколько вопросов Алине Юрьевне.

- **Алина Юрьевна, настоящий прорыв в стратегии борьбы с СД 2 типа произошел в начале XXI века, что прежде всего связано с появлением инкретинов. Какое место на сегодняшний день занимают иДПП-4 в терапии СД 2 типа?**

– Да, новые горизонты в клинической диабетологии появились с открытием роли инкретиновых гормонов в регуляции углеводного обмена. Уникальные свойства и лечебный эффект инкретинов позволили им за короткий срок занять прочное место в современных клинических протоколах СД 2 типа. Для иДПП4 существует две ниши. Использование при самых ранних стадиях СД 2 типа, когда

еще есть за что бороться, а именно сохранены в достаточном количестве б-клетки поджелудочной железы и при терапии секреторные свойства б-клеток не утрачиваются в течение многих лет. Вторая ниша – это пациенты с тяжелыми поражениями почек со скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 кв.м, когда иДПП4 могут использоваться в полном объеме, безопасно и с хорошим эффектом. Также иДПП-4 показаны пациентам пожилого возраста, т.к. у них имеет место выраженная гибель б-клеток поджелудочной железы. С 2009 г. эксперты Ассоциации американских клинических эндокринологов представили консенсус по терапии СД 2 типа, в котором иДПП-4 наряду с метформином были отнесены к препаратам первого ряда и рекомендованы как монотерапия СД 2 типа при начальном варианте, когда уровень HbA1c составляет 6,5-7,5 %. С целью усиления сахароснижающего эффекта иДПП-4 рекомендованы в сочетании с метформином и препаратами сульфонилмочевины последней генерации.

- **Какие факторы являются наиболее важными в выборе сахароснижающего препарата согласно последним международным рекомендациям**

– В 2011 г. опубликован проект Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокрино-

логов (РАЭ), согласно которому приоритетами в выборе препарата признаны безопасность и эффективность, а также выделены 3 этапа терапии: старт, интенсификация и дальнейшая интенсификация.

Эксперты РАЭ советуют индивидуализированный выбор целевого HbA1c и определять терапевтическую тактику с учетом исходного уровня HbA1c у пациента. На 78 научной сессии Американской диабетической ассоциации (АДА, июнь 2018 г.) был представлен совместный с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) доклад, который содержит рекомендации (консенсус ADA/EASD 2018) по лечению СД 2 типа. Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, которые должны применяться и в лечении больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, хорошо известны. Тем не менее, одним из главных факторов является сердечно-сосудистая безопасность, т.к. основной причиной смерти при СД 2 типа являются инфаркты, инсульты, сердечная недостаточность. Больным с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ACC3) показаны препараты с доказанной сердечно-сосудистой эффективностью: агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида (арГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) при сохраненной функции почек. Результативность проводимой терапии следует оценивать каждые 3 месяца по показателям уровня HbA1c в крови.

При отсутствии достижения целевых уровней HbA1c, появлении побочных эффектов на препараты, рекомендуются представители других групп с доказанным сердечно-сосудистым профилем безопасности: иДПП-4, в частности линаглиптин. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) рекомендуются препараты иНГЛТ-2 при сохраненной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Если целевой уровень HbA1c достигнуть не удается, то прибавляют другие препараты с доказанным сердечно-сосудистым эффектом: иДПП-4 (кроме саксаглиптина), арГПП-1, базальный инсулин, ПСМ последней генерации, рекомендуют воздержаться от ТЗД при ХСН. В настоящее время важен пациентоориентированный подход при выборе терапевтической тактики, т.к. у пациентов с СД 2 типа (особенно пожилых) уже есть какая-либо коморбидная патология (ССЗ, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, ожирение и др.).

Немаловажной, а часто превалирующей причиной при выборе препарата является стоимость. Несомненно, играют определенную роль хорошая переносимость, влияние на вес, доступность, удобство и простота применения, низкий риск побочных эффектов.

– Одним из современных иДПП-4 является линаглиптин. В каких клинических исследованиях оценивались его эффективность и профиль безопасности? Было ли доказано его преимущество перед другими иДПП-4?

– Ингибиторы ДПП-4 представляют собой первую группу гипогликемических препаратов, в отношении которых были проведены всеобъемлющие исследования их сердечно-сосудистой безопасности: SAVOR-TIMI (саксаглиптин), TECOS (ситаглиптин), EXAMINE (алоглиптин), но наиболее изученным из всех иДПП4 и имеющим наибольшую доказательную базу является линаглиптин. Это два крупных длительных клинических исследования, которые доказали его сердечную и почечную безопасность: CARMELINA, 2018 (n-6979, HbA1c-7,9%, период наблюдения – 2,2 года и пр.) и второе исследование CAROLINA, 2019 г. (n-6033, HbA1c-7,9%, период наблюдения – 6,3 лет и пр.). Исследование CAROLINA подтвердило длительную сердечно-сосудистую безопасность в сравнении с глимепиридом и имеет значительно более низкий риск развития гипогликемии по сравнению с последним без развития нежелательных явлений у пациентов с СД 2 типа, что было озвучено на 79 научной конференции Американской диабетической ассоциации. Прямых исследований, касающихся преимуществ того или иного иДПП-4, довольно мало, и поэтому сложно делать выводы при сравнении отдельных исследований, т.к. исследовательские работы проводились с неоднородными группами и по возрасту, и по длительности СД, и по исходному уровню HbA1c и др. Неоспоримое преимущество линаглиптина – это фармакокинетические свойства препарата, особенности его метаболизма. Период полужизни линаглиптина составляет 131 час. Терапевтическая доза 5 мг per os (1 раз в сутки) уже в течение 3-го междозового интервала позволяет достичь концентрации линаглиптина 6-8 нмоль/л, обеспечивая тем самым 91%-ное ингибирование ДПП-4 в течение 24 часов. Биодоступность линаглиптина при приеме per os составляет около 30% вне зависимости от приема пищи. В основном линаглиптин элиминируется через печень, примерно 85%, и 5% через почки. Для оценки безопасности важен факт, продемонстрированный И. Graefe-Mody et al., свидетельствующий об отсутствии необходимости коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции печени, подтвержденными по шкале Child-Pugh степени А, В или С. У пациентов с печеночными нарушениями (в отличие от ситаглиптина и вилдаглиптина) не требуется коррекции дозы линаглиптина, т.к. его основной метаболит (CD1790) является фармакологически неактивным, что свидетельствует об отсутствии гепатотоксичности. Ренопротекция линаглипти-

на доказана рядом исследований и препарат может использоваться при всех стадиях ХПН, что невозможно для ситаглиптина, вилдаглиптина и саксаглиптина. По данным клинических исследований нет данных о значимом влиянии на фармакокинетические свойства линаглиптина в зависимости от пола, возраста, расовой принадлежности. Также в монотерапии и при добавлении к другим противодиабетическим препаратам линаглиптин не приводит к набору массы тела. Следует подчеркнуть, что линаглиптин продемонстрировал свою эффективность в различных режимах сахароснижающей терапии: как монопрепарат, при двойной комбинации (+ метформин; + ПСМ), при тройной комбинации (+ метформин + ПСМ); при добавлении к базальному инсулину.

В соответствии с рекомендациями РАЭ показана правильная тактика выбора в терапии пациентов пожилого возраста. Предпочтение следует отдавать препаратам с низким риском гипогликемий, отсутствием нефро-, гепато- и кардиотоксичности. Так, метформин в качестве стартового препарата не имеет возрастных ограничений, но в случае его неэффективности на первую позицию выходит линаглиптин, как обладающий наиболее благоприятным профилем безопасности и доказанной эффективностью при любой стадии хронической почечной недостаточности. Не следует забывать, что хроническая болезнь почек является одним из основных факторов риска смерти, по сравнению с сердечно-сосудистыми событиями.

Некоторые препараты группы иНГЛТ-2 у старшей возрастной группы следует применять индивидуально ввиду ограничений по возрасту, риска

гиповолемии и ортостатической гипотонии. Препараты арГПП-1, как отмечалось выше, достаточно эффективны при АССЗ, однако их свойство снижать вес в отдельных случаях может быть нежелательным.

– Согласно последним требованиям FDA, все сахароснижающие препараты должны проходить оценку на сердечно-сосудистую безопасность. Все ли препараты иДПП-4 проходили такую оценку и с какими результатами?

– Как я отмечала выше, исследования по линаглиптину в отношении кардиобезопасности и влияния на функцию почек в сравнении с плацебо (CARMELINA®, 2018 г.) показали, что не было значимых различий по риску смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти при приеме линаглиптина. Долговременная сердечно-сосудистая безопасность линаглиптина подтверждена неоднократно в исследовании CAROLINA® (2019 г.) Линаглиптин продемонстрировал нейтральное влияние на частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и может активно использоваться у пациентов с СД 2 типа и сердечной недостаточностью. В исследованиях по другим иДПП-4 (SAVORTIMI 53, EXAMINE, TECOS) недостаточно полно представлены пациенты с нарушением функции почек.

*Материал подготовила
Садыхова У.Т., к.м.н., корреспондент*

10.21518/2079-701X-2018-4-42-47

Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии



А.Е. Южакова¹, А.А. Нелаева², д.м.н., профессор, Ю.В. Хасанова¹, к.м.н.
¹Тюменский государственный медицинский университет
²Консультативно-диагностический центр «Эндос», Тюмень

В течение последних десятилетий исследователи активно обсуждают тему о биоритмах эндокринной системы, а именно их изменения при развитии нарушений углеводного обмена (НУО). Особый интерес с позиций хронобиологии представляет гормон шишковидного тела мелатонин. Циркулирующий в крови мелатонин может действовать как типичный гормон, достигая далеко расположенных клеток-мишеней, и играть ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы для регионарной координации клеточных функций [1]. Данный гормон синхронизирует гормональные стимулы и метаболические процессы с учетом меняющегося времени суток [2]. Мелатонин участвует в регуляции секреции инсулина и вносит вклад в патофизиологию нарушений углеводного обмена. Поэтому среди ученых идет активное обсуждение о перспективах применения мелатонина для лечения СД.

Такие состояния, как нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ожирение, дислипидемия, на сегодняшний день уже являются самостоятельными патологическими процессами, требующими внимания врачей.

Ключевые слова: сахарный диабет, ранние нарушения углеводного обмена, мелатонин, лептин, ожирение, циркадианные ритмы.

A.E. Yuzhakova¹, A.A. Nelaeva², MD, Prof., Yu.V. Khasanova¹, PhD in medicine

¹ Tyumen State Medical University

² Endos Diagnostic Center, Tyumen

Development of carbohydrate metabolism disorder from the perspective of chronobiology

In recent decades, the biorhythms of the endocrine system sparked a new generation of research and debates among researchers on the changes of biorhythms in the development of carbohydrate metabolism disorder (CMD). The hormone melatonin produced by the pineal gland is of particular interest from the perspective of chronobiology. Melatonin circulating in blood can act as a typical hormone, reaching far-located target cells, and play a key role as a paracrine signal molecule for regional coordination of cellular functions [1]. This hormone synchronizes hormonal stimuli and metabolic processes subject to the changing time of day [2]. Melatonin is involved in the regulation of insulin secretion and contributes to the pathophysiology of carbohydrate metabolism disorders. Therefore, there is an active discussion among researchers about the prospects of using melatonin for the treatment of diabetes mellitus (DM). Such conditions as impaired fasting glycemia (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), obesity, dyslipidemia have been recognized as independent pathological processes that require attention of doctors. Our work was aimed at studying circadian rhythms of physiological functions (body temperature, fasting glycaemia, heart rate) and the role of leptin in the development of carbohydrate metabolism disorders (IFG, IGT, type 2 DM). The study showed that the predominance of adipose tissue over the muscular plays an important role in the development of CMD, which forms abdominal obesity against the background of environmental external factors and human behavioural features, as well as the development of leptin and insulin resistance, which, as glucose metabolism disorder progresses, leads to insulin and leptin deficiency. This work reflects the changes in biological rhythms that occur prior to the manifestation of type 2 DM. Changes in diurnal fluctuations of basal temperature (BT), fasting glycemia, and heart rate occur against the background of obesity and during the development of early carbohydrate metabolism disorder (ECMD) and type 2 DM, the aggravation of metabolic disturbances leads to a change in the circadian rhythms pattern, which in turn can be both a consequence and a cause of CMD. The thermoregulation disorder is closely related to the leptin level and indicates an involvement of melatonin hormone in the process, which, after additional studies, may be used as a drug of therapy and prevention of carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: diabetes mellitus, early carbohydrate metabolism disorder, melatonin, leptin, obesity, circadian rhythms.

Целью нашей работы было изучение циркадианных ритмов физиологических функций (температура тела, гликемия натощак, частота сердечных сокращений) и роли лептина в формировании нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ, СД2). В ходе исследования было подтверждено, что в формировании НУО играет важную роль преобладание жировой ткани над мышечной, которое формирует абдоминальное ожирение на фоне внешних факторов среды и поведенческих особенностей человека, а также развитие лептино- и инсулинорезистентности, которое по мере прогрессирования нарушений метаболизма глюкозы приводит к инсулино- и лептинодефициту. В данной работе отражены изменения биологических ритмов, происходящие до манифестации СД2. Так, на фоне ожирения происходит изменение суточных колебаний БТ, гликемии натощак, ЧСС, а при развитии РНУО и СД2 усугубление метаболических нарушений приводит к изменению структуры циркадианных ритмов в организме, что, в свою очередь, может быть, как следствием, так и причиной НУО. Нарушение показателей терморегуляции тесно связано с уровнем лептина в организме и указывает на вовлеченность в данный процесс гормона мелатонина, который после дополнительных исследований, возможно, может быть использован в качестве препарата терапии и профилактики нарушений углеводного обмена.

В течение последних десятилетий исследователи активно обсуждают тему о биоритмах эндокринной системы, а именно их изменения при развитии нарушений углеводного обмена (НУО). Особый интерес с позиций хронобиологии представляет гормон гипофиза мелатонин. Его действие максимально выражено в темное время суток в интервале с 2 до 6 ч утра, а минимальные значения приходятся на вечернее время. Главным внешним синхронизатором циркадианной ритмичности является цикл «свет – темнота»,

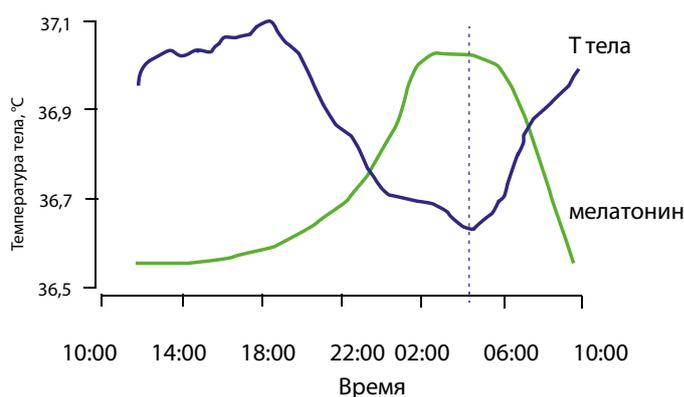


Рисунок 1. Суточный ритм температуры тела и мелатонина в норме

кроме того, имеется и внутренняя периодичность. Мелатонин благодаря гипотермическим свойствам оказывает прямое влияние на циркадианный ритм температуры тела. Следуя суточному ритму, наиболее низкая температура тела отмечается утром, в интервале 2–6 ч, а максимальное значение достигается вечером около 18:00 ч (рис. 1).

Региональный мелатонин, располагаясь во всех органах желудочно-кишечного тракта, реализует свои эффекты посредством специфических мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типа (MT1 и MT2). Циркулирующий в крови мелатонин может действовать как типичный гормон, достигая далеко расположенных клеток-мишеней, и играть ключевую роль в качестве паракриной сигнальной молекулы для регионарной координации клеточных функций [1]. Данный гормон синхронизирует гормональные стимулы и метаболические процессы с учетом меняющегося времени суток [2]. Гормон оказывает эффект на системном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. Мелатонин участвует в регуляции секреции инсулина и вносит вклад в патофизиологию нарушений углеводного обмена. В целом секреция мелатонина влияет на ритм сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной системы [3, 4] и оказывает благоприятные эффекты на функцию жировой ткани, хроническое воспаление, чувствительность к инсулину, углеводный и жировой обмен [5, 6]. Участие мелатонина в контроле за метаболизмом углево-

дов и его вклад в происхождение сахарного диабета (СД) реализуются, очевидно, несколькими путями, но главную роль следует отвести прямому воздействию на функцию клеток островков Лангерганса поджелудочной железы посредством рецепторов MT1 и MT2, расположенных на поверхности мембран β - и α -клеток [1]. По мнению Э.Б. Арушанян и соавт., отношения между мелатонином и инсулином имеют реципрокную организацию, не только мелатонин модулирует эндокринную функцию поджелудочной железы, но сама патология и уровень плазменного инсулина, в свою очередь, отражаются на деятельности эпифиза, а потому и секреции мелатонина.

Очевидные проблемы со здоровьем возникают среди лиц, имеющих сменный рабочий график, и включают нарушения сна, желудочно-кишечные заболевания, увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение метаболизма и толерантности к углеводам и, возможно, увеличение случаев развития СД2 [7].

Среди ученых идет активное обсуждение о перспективах применения мелатонина для лечения СД. Имеются данные исследования циркадианного ритма инсулина (Л.В. Барабаш с соавт.), в ходе которого было установлено, что у женщин амплитудные показатели инсулина существенно выше таковых у мужчин ($p < 0,05$). Кроме того, отмечены значимые гендерные отличия и в среднегодовом уровне данного гормона [8]. Со-

трудниками СамГУ (К.А. Мистрюгов, Е.И. Пугачев и А.Н. Инюшкин) были получены результаты, указывающие на принципиальную возможность участия эндогенного инсулина в модуляции активности циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра [9]. В работе О.С. Крыловой и Ф. Халберга с соавт. изучалась скорость элиминации глюкозы из крови. При этом концентрация глюкозы в крови циклически изменялась как у взрослого человека, так и у новорожденного ребенка, а периоды и фазы этих циклов совпадали с инфраничными колебаниями суточных изменений массы тела [10]. Б.Г. Амирбеков с соавт. изучал влияние взаимосвязи между сменным графиком работы и нарушениями углеводного обмена (НУО). Так, статистически значимое преобладание лиц с НУО было в группе со сменным графиком работы в возрасте 50-59 лет в отличие от группы со стандартным графиком (27,6 и 2,4 % соответственно, $p < 0,01$) [11]. И.С. Джериева с соавт. в своей работе показали, что сменная работа является фактором развития СД [12].

Очевидные проблемы со здоровьем возникают среди лиц, имеющих сменный рабочий график, и включают нарушения сна, желудочно-кишечные заболевания, увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение метаболизма и толерантности к углеводам и, возможно, увеличение случаев развития СД2

Обнаружен механизм, посредством которого искусственное увеличение светового дня создает предрасположенность к ожирению. Исследование, проведенное E. McFadden et al. в 2014 г., показало, что у 100 000 женщин, которые проводили ночи при искусственном освещении, чаще наблюдалось ожирение. Так, в норме в светлое время суток в буром жире уменьшается экспрессия термогенина и активация фермента гормон-чувствительной липазы. Чем длиннее световой день, тем меньше липидов сжигает бурый жир и тем больше

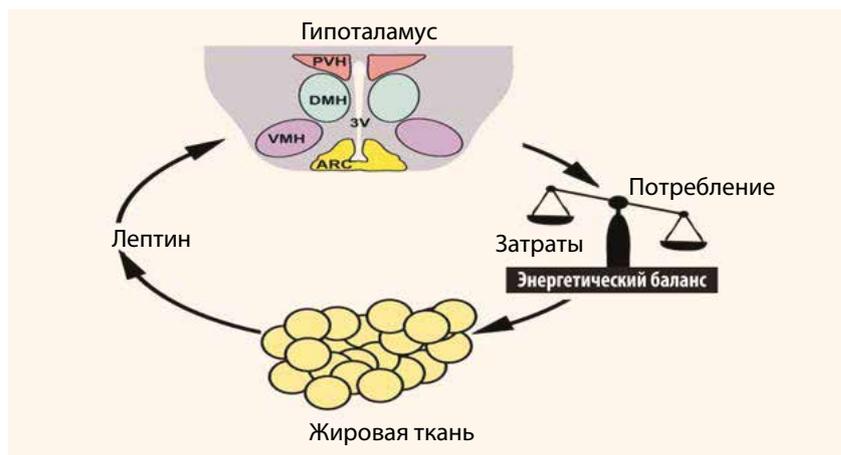


Рисунок 2. Регуляция уровня лептина в крови

их запасает белый жир, что, в свою очередь, приводит к нарушению внутренних часов и может проявляться инсулинорезистентностью (ИР) и гипертриглицеридемией [13].

Такие состояния, как нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ожирение, дислипидемия, являются самостоятельными патологическими процессами, требующими лечения. В настоящее время принято рассматривать жировую ткань как отдельный орган, являющийся местом синтеза различных гормонов и биологически активных пептидов, таких как лептин, адипонектин и мн. др., большинство из которых влияют на патогенетические механизмы развития СД2 [14]. Наиболее изученным является лептин (от *λεπτός* – тонкий) – главный регулятор энергетического обмена. В норме содержание лептина в общей циркуляции крови подчиняется суточному ритму с ночным подъемом, а его секреция носит импульсный характер. Глюкокортикоиды, инсулин, эстрогены, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) стимулируют синтез и секрецию лептина адипоцитами. И наоборот, высокие уровни адренокортикотропного гормона, андрогенов, агонистов β-адренорецепторов, гормона роста тормозят выделение этого медиатора. В норме при отрицательном энергетическом

балансе возрастает уровень нейропептида Y в аркуатном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, а, в свою очередь, секреция нейропептида Y вызывает гиперфагию и гиперинсулинемию (рис. 2).

Параллельно отмечается активация гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы с увеличением выброса в кровь кортикостероидов. Гиперинсулинемия стимулирует накопление жировой ткани, а повышенный уровень кортизола сдерживает утилизацию глюкозы. Комбинация гиперинсулинемии и гиперкортизолемии увеличивает продукцию адипоцитами лептина, повышенный уровень которого вызывает рост уровней монорибонуклеиновой кислоты меланокортина в аркуатных ядрах гипоталамуса. Это, в свою очередь, ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела. При нарушении гомеостаза лептина в организме происходят метаболические нарушения. Равновесие лептина изменяется при снижении количества жировой ткани или при развитии лептинорезистентности. К факторам, способствующим развитию лептинорезистентности, можно отнести и нарушение циркадианного ритма (уменьшение продолжительности и качества сна). В норме лептин повышает чувствительность клеток печени, мышечной ткани к действию инсулина. Обладает способностью тормозить глюконеогенез, регулирует

степень фиброза при репарации.

Прогрессирование гиполептинемии при развитии НУО у лиц с избыточной массой тела аналогично нарушению секреции инсулина. Снижение физиологических эффектов лептина ведет к прогрессированию ИР

В условиях лептинорезистентности происходят ключевые изменения в печени – накопление в гепатоцитах избытка свободных жирных кислот с последующим формированием жировой дистрофии. При ожирении гиперлептинемия и лептинорезистентность в конечном итоге ведет к развитию относительного дефицита лептина и, соответственно, снижению его физиологических эффектов [15]. Прогрессирование гиполептинемии при развитии НУО у лиц с избыточной массой тела аналогично нарушению секреции инсулина. Снижение физиологических эффектов лептина ведет к прогрессированию ИР. Таким образом, образуется порочный круг, в дальнейшем секреция лептина уменьшается в связи со снижением стимулированного инсулином синтеза лептина и развивается абсолютная гиполептинемия. Кроме того, имеются данные, что недостаточность/нечувствительность лептиновых рецепторов (LepR) афферентных нейронов N. vagus может послужить причиной развития ожирения путем активации гиперфагии. Также при лептинорезистентности снижается способность холецистокинина стимулировать N. vagus, что, соот-

ветственно, снижает чувство насыщения. Очень важным является прямое стимулирующее влияние N. vagus на β -клетки поджелудочной железы. Таким образом, парасимпатическая система оказывает значительное воздействие на энергетический баланс организма.

Целью нашей работы было изучение циркадианных ритмов физиологических функций (температура тела, гликемия натощак, частота сердечных сокращений) и роли лептина в формировании нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ, СД2).

Методы

Все пациенты были разделены на три группы – с впервые выявленными ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО-НГН, НТГ), с СД2 со стажем заболевания до 5 лет и без нарушений углеводного обмена, но с наличием ожирения 1-й ст. Пациенты 3 групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ). От всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение данного медицинского исследования. Лабораторное обследование включало в себя определение в плазме венозной крови глюкозы натощак (ГН), гликированного гемоглобина (HbA1c), лептина, инсулина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), были рассчитаны объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Уровень глюкозы в

плазме крови определялся ферментативным методом с использованием гексокиназы (BIOSEN C_line, Германия), гликированный гемоглобин – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (BIO-RADD10 США), уровень лептина в сыворотке крови – методом ИФА, исследование инсулина (ИРИ) – радиоиммунным методом (BIOSEN C_line, Германия), печеночные трансаминазы (АЛТ, АСТ) вычислялись на автоматическом биохимическом анализаторе «SAPPHIRE 400» ферментативным методом. ОТ/ОБ измерялся с помощью сантиметровой ленты, НОМА-IR вычислялся по формуле $\text{НОМА-IR} = (\text{ИРИ} \times \text{глюкоза крови натощак}) / 22,5$. Всеми участниками были заполнены тесты Хорна – Остберга для определения хронотипа, далее в течение суток пациенты вели дневники, где регистрировали результаты в установленное время (8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00, 03:00 ч.). Для сравнения выборок использовался непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена, а также множественный линейный регрессионный анализ. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Математическая обработка данных проводилась с использованием SPSS 22.0, STATISTICA 6.

Результаты и обсуждение

Исследуемые всех 3 групп имели ожирение 1-й ст. и оди-

Таблица. Средние значения показателей крови исследуемых пациентов

	Контроль	НГН, НТГ	СД
Лептин, нг/мл	11,85 ± 1,03	15,63 ± 0,46	9,15 ± 0,46
ГН, ммоль/л	4,84 ± 0,48	5,36 ± 0,61	6,5 ± 0,53
HbA1c, %	5,6 ± 1,09	6,1 ± 1,33	7,16 ± 1,9
ОТ, см	96,54 ± 4,1	97,5 ± 6,2	104,05 ± 3,4
ОБ, см	113,76 ± 8,2	112 ± 6,3	114,42 ± 4,2
ОТ/ОБ	0,85 ± 0,03	0,88 ± 0,02	0,91 ± 0,05
НОМА-IR	2,02 ± 0,1	2,46 ± 0,2	4,24 ± 0,1
АСТ, Ед/л	17,7 ± 0,01	18,9 ± 0,04	21,5 ± 0,03
АЛТ, Ед/л	18,05 ± 0,03	26,2 ± 0,01	22,2 ± 0,01

наковый средний ИМТ ($n = 40$, ИМТ = $31,35 \pm 3,80$). Группы не различались по полу и возрасту (40-69 лет, женщины 75 %, мужчины 25 %). Во всех трех группах по хронотипу преобладали «совы» (77,5 %), продолжительность сна в среднем составила 7-8 ч/сут, отход ко сну в среднем осуществлялся в интервале 22-23:30 ч. Полученные средние значения лептина, ГН, HbA1c, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, НОМА-IR, АСТ, АЛТ во всех трех группах представлены в таблице.

В группе СД2 было выявлено снижение уровня лептина в отличие от группы контроля и НГН, НТГ ($p < 0,001$), что, возможно, связано с изменением восприимчивости к лептину его рецепторов на фоне ожирения и возрастания ИР [6]. Значения HbA1c и ГН у больных СД2 были выше по сравнению с группой НГН и НТГ ($p < 0,05$), что говорит о более выраженных проявлениях относительного инсулино-дефицита, развивающегося в результате ИР. В группах уровень висцерального ожирения и НОМА-IR возрастал по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$). Печеночные трансаминазы не имели статистически значимых различий между группами. Во всех 3 группах между значением лептина и ИМТ определялась положительная корреляционная зависимость ($r = 0,4$, $p < 0,02$, $r = 0,4$, $p < 0,007$, $r = 0,7$, $p < 0,0001$ соответственно), что характерно для избыточной массы жировой ткани с формированием повышенного содержания инсулина и лептина, развитием резистентности к ним и неадекватной ограничительной реакции со стороны гипоталамических центров регуляции жирового обмена [16]. В контрольной группе установлена прямая зависимость ИМТ/возраст ($r = 0,4$, $p < 0,01$) и в группе СД2 ОТ/ОБ/возраст ($r = 0,4$, $p < 0,004$), что подтверждает тот факт, что с возрастом количественные и качественные характеристики жировой ткани претерпевают изменения и начинают преобладать над мышечной

массой [17]. В группе СД2 между лептином и инсулином плазмы натошак отмечена положительная корреляция $r = 0,5$, $p < 0,001$, что подтверждает тот факт, что гиперинсулинемия увеличивает экспрессию плазменного лептина [16, 18]. ИР наблюдается не только при наличии СД2 (ОТ/инсулин, $r = 0,5$, $p < 0,001$, ОБ/инсулин, $r = 0,6$, $p < 0,0001$), но и у людей с НГН, НТГ (ОТ/НОМА-IR, $r = 0,5$, $p < 0,002$,

24-часового периода ($p < 0,0001$).

В связи с тем, что метаболизм глюкозы, уровень инсулина в плазме крови и чувствительность рецепторов к инсулину тесно связаны с циркадианными часами, эти изменения можно объяснить изменениями суточной динамики ритмов вследствие уже имеющихся нарушений обмена веществ в организме [1]. И наоборот, по мнению Ingenwerth и соавт., на-

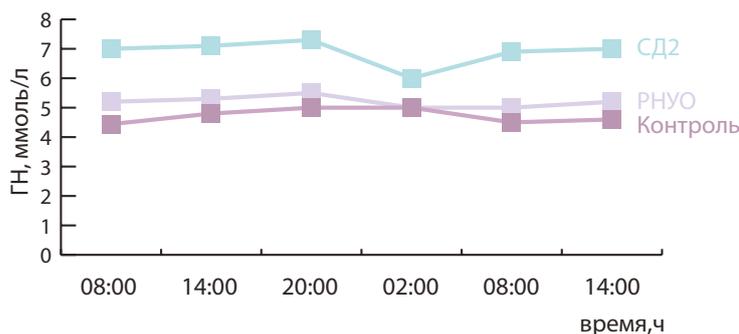


Рисунок 3. Суточные колебания гликемии натощак при НАУ

ОБ/НОМА-IR, $r = 0,5$, $p < 0,002$) и без нарушений углеводного обмена (ОТ/инсулин, $r = 0,3$, $p < 0,03$, $r = 0,3$, ОБ/инсулин, $p < 0,04$), что отражают положительные корреляции. В группе с СД2 была отмечена обратная корреляционная зависимость между ОТ/ОБ/инсулин ($r = -0,5$, $p < 0,002$), что, возможно, говорит о развитии инсулинодефицита у больных СД2. В группах РНУО и СД2 полученные положительные корреляции указывают на нарушение механизма сдерживания лептином избыточного накопления жировой ткани – лептин/ОТ ($r = 0,4$, $p < 0,005$, и $r = 0,6$, $p < 0,0001$), лептин/ОБ ($r = 0,4$, $p < 0,004$, и $r = 0,6$, $p < 0,0001$) [19]. ОТ/ОБ ($r = 0,8$, $p < 0,0001$) в группе контроля и с НУО ($r = 0,9$, $p < 0,0001$); ОБ/ОТ/ОБ ($r = -0,5$, $p < 0,0001$; $r = -0,3$, $p < 0,05$ и $r = -0,7$, $p < 0,0001$); инсулин/НОМА ($r = 0,9$, $p < 0,0001$, $r = 0,8$, $p < 0,0001$ и $r = 0,7$, $p < 0,0001$) в контрольной группе с РНУО и СД2 соответственно [20].

Уровень гликемии натощак в группе НГН, НТГ был выше нормы в период бодрствования ($p < 0,004$), а в группе СД2 был значительно выше на протяжении всего

нарушение суточных ритмов может предшествовать развитию нарушений углеводного обмена (рис. 3).

В группах с РНУО и СД2 была выявлена отрицательная корреляция лептина с среднесуточным уровнем (МЕЗОР – Midline Estimating Statistic of Rhythm, статистическая срединная ритма) ГН ($p = 0,001$ и $p < 0,001$), что может быть связано с наличием лептинорезистентности с последующим переходом в его дефицит, а в группе контроля и СД2 – отрицательная корреляция между уровнем лептина и суточным ритмом амплитуды (величина наибольшего отклонения от МЕЗОРа, $p = 0,002$ и $p < 0,001$). Положительная корреляция между МЕЗОРОм ГН и ИМТ ($p = 0,03$) и МЕЗОРОм БТ и ИМТ ($p = 0,009$), что, с одной стороны, свидетельствует о вкладе избыточной массы тела в развитие СД2, а с другой – является причиной нарушения терморегуляции, что, в свою очередь, приводит к снижению амплитуды циркадианного ритма БТ.

Уровень БТ в группе РНУО был значительно выше (в 3:00 ч ночи),

чем в группе контроля (36,07 и 35,84 соответственно, $p = 0,027$), а самое низкое значение БТ наблюдалось в 8:00 ч ($p < 0,001$). Таким образом, уже на фоне НГН и НТГ уровень БТ не соответствует нормальным значениям, что может указывать на вовлеченность гормона мелатонина в развитие и прогрессирование НУО. А в группе СД2 уровень БТ был выше на протяжении всего дня ($p < 0,0001$) (рис. 4).

et al. говорится, что чем выше амплитуда, тем труднее индуцировать сдвиг фазовой стабильности.

При анализе уровня ЧСС наблюдается тенденция к постепенному изменению суточной модели в связи с развитием РНУО и возникновением СД2. Так, МЕЗОР увеличивается, а амплитуда и фазовая стабильность уменьшаются.

Положительная корреляция между среднесуточным уровнем

амплитуда и фазовая стабильность уменьшаются, что может быть связано с изменениями в работе парасимпатической нервной системы под влиянием нарушенного метаболизма глюкозы (рис. 5) [23].

Таким образом, нарушения циркадианных ритмов могут привести к развитию ожирения, ИР, и наоборот: РНУО и СД2 могут провоцировать нарушения циркадианных ритмов [1, 24-26].

Заключение

Таким образом, в развитии НУО играет важную роль преобладание жировой ткани над мышечной, которое формирует абдоминальное ожирение на фоне внешних факторов среды и поведенческих особенностей человека, а также развитие лептино- и инсулинорезистентности, которое по мере прогрессирования нарушений метаболизма глюкозы приводит к формированию инсулино- и лептинодефицита. В данной работе отражены изменения биологических ритмов, происходящие до манифестации СД2. Так, на фоне ожирения происходит изменение суточных колебаний БТ, гликемии натощак, ЧСС, а при развитии РНУО и СД2 усугубление метаболических нарушений приводит к изменению структуры циркадианных ритмов в организме, что, в свою очередь, может быть, как следствием, так и причиной НУО. Нарушение показателей терморегуляции тесно связано с уровнем лептина в организме и указывает на вовлеченность в данный процесс гормона мелатонина, который после дополнительных исследований, возможно, может быть использован в качестве препарата терапии и профилактики нарушений углеводного обмена.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Список литературы находится в редакции

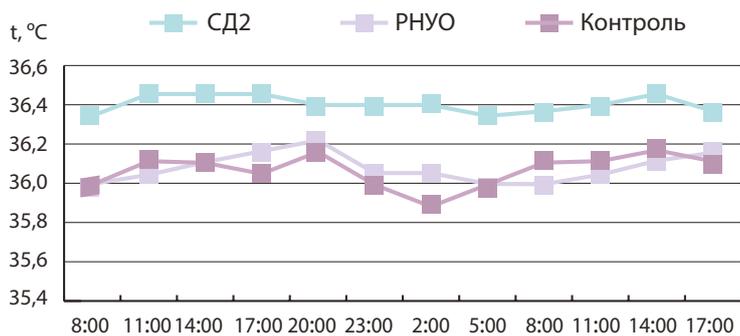


Рисунок 4. Суточные колебания базальной температуры при НУО

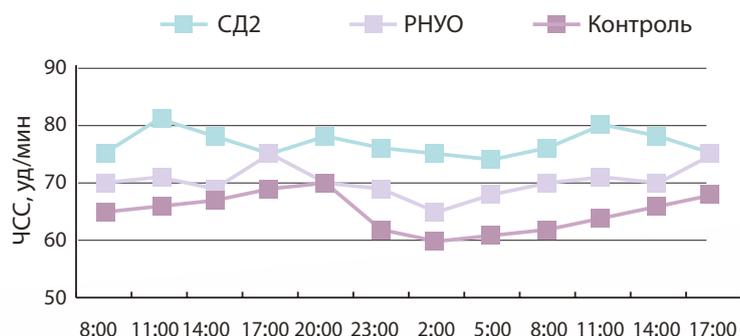


Рисунок 5. Суточные колебания частоты сердечных сокращений

Кроме того, МЕЗОР ГН был значительно выше при СД2, чем при РНУО и в группе контроля. А среднесуточная амплитуда, наоборот, значительно меньше у больных СД2 в сравнении с контрольной группой ($p < 0,004$). Амплитуда ритма имеет важное биологическое значение, поскольку служит показателем мощности ритма. По мнению авторов, Nelson W., Tong Y.L., Lee J.K. et al., высокая циркадианная амплитуда показателя обеспечивает стабильность ритма во времени. В публикациях Reynolds III C.F., Jennings J.R., Hoch C.C. et al., Czeisler A., Kronauer R.E., Allan J.S.

ГН и ИМТ ($p = 0,03$) и среднесуточным уровнем БТ и ИМТ ($p = 0,009$), показывая влияние избыточной массы тела на развитие СД2, является причиной нарушения терморегуляции и приводит к снижению амплитуды циркадианного ритма БТ. Таким образом, нарушение терморегуляции уже происходит при НГН, НТГ и усугубляется при развитии СД2, что подтверждают и другие авторы [21, 22]. В связи с развитием НГН, НТГ и возникновением СД2 наблюдается тенденция к постепенному изменению суточной модели ЧСС. Так, средний уровень ЧСС увеличивается, а

ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ



М.В. Шестакова¹, В.А. Качко²

¹ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

² ООО «Такеда Фармасьютикалс», г. Москва

В статье представлены результаты оригинального исследования, посвященного оценке эффективности препарата алоглиптина (гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы–4 ингибитор [иДПП–4]) в отношении динамики уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики.

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет. По данным Всемирной организации здравоохранения, с 1980 по 2014 г. число пациентов с СД выросло со 108 млн. до 422 млн. [1]. На 2018 г. в мире зарегистрировано 425 млн. взрослых пациентов с СД (1 человек из 11) [2]. В России, как и в других странах, наблюдаются аналогичные тенденции. На конец 2018 г. в РФ, по данным Федерального регистра сахарного диабета, зарегистрировано 4 584 575 пациентов (3,1% населения), из которых пациенты с СД 2 типа (СД2) составляют 92% [3]. Однако реальное количество пациентов значительно выше, т.к. примерно в половине случаев заболевание не диагностируется [4, 5]. Расчетная численность пациентов с СД в России составляет не менее 9 млн. человек (около 6% населения) [3].

СД2 – это хроническое, прогрессирующее заболевание, которое характеризуется развитием осложнений, таких как нефропатии, ретинопатии, нейропатии, а также поражением магистральных сосудов сердца, головного мозга,

артерий нижних конечностей [3]. Осложнения часто являются причиной смерти пациентов [6]. В этой связи своевременная интенсификация терапии с целью профилактики осложнений имеет крайне важное значение.

В соответствии с последними рекомендациями по терапии СД2, целевые показатели гликемии и сахароснижающая терапия должны подбираться индивидуально, в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, тяжести и характера осложнений, сопутствующих заболеваний, а также исходных показателей HbA_{1c} [3]. Пациентам с впервые выявленным СД2 при исходном HbA_{1c} в целевом диапазоне или при превышении его менее чем на 1,0% лечение необходимо начинать с монотерапии (в приоритете – метформин); при превышении целевых значений HbA_{1c} на 1,0–2,5% – сразу начать терапию с комбинации 2 сахароснижающих препаратов; при повышении HbA_{1c} более чем на 2,5% – с комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов [3].

В настоящий момент для терапии пациентов с СД2 на российском рынке зарегистрировано 9 классов сахароснижающих препаратов. Однако количество пациентов с СД2 с целевым уровнем HbA_{1c} <7,0%, по данным Федерального регистра сахарного диабета, составляет лишь 52,4% [7]. Имеются данные, что в реальной практике пациенты с HbA_{1c} >8,0% на протяжении почти 2 лет находятся на монотерапии метформином без необходимой интенсификации терапии [8]. При этом, если пациент не достигает необходимых целей терапии или определенной динамики снижения HbA_{1c}, в соответствии с российскими и международными рекомендациями интенсификацию терапии необходимо осуществлять через 3 мес. (и не позже чем через 6 мес.).

Для интенсификации терапии применяются препараты группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4). Препараты этого класса характеризуются эффективным контролем гликемии, высоким уровнем безопасности, низким риском гипогликемий [3],

отсутствием влияния на массу тела [3], потенциальным протективным эффектом в отношении β -клеток [3].

Несмотря на наличие общих свойств, препараты группы иДПП-4 имеют различия в химической структуре, что приводит к различиям в фармакокинетике и фармакодинамике.

Одним из представителей класса иДПП-4 является препарат алоглиптина бензоат (Випидия®), который был изучен в ходе множества рандомизированных и пост-регистрационных исследований, где были продемонстрированы высокая степень эффективности и хорошая переносимость препарата как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с другими пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином. Кроме того, в исследовании EXAMINE [9] была показана кардиоваскулярная безопасность препарата у пациентов с СД2, перенесших острый коронарный синдром.

Результаты применения препаратов в реальной клинической практике и рандомизированных исследованиях зачастую отличаются. Поэтому оценка эффективности и безопасности применения препарата в рутинной клинической практике имеет большое практическое значение.

Целью исследования являлась оценка эффективности препарата Випидия® в отношении динамики уровня HbA_{1c} у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Дизайн исследования

В период с мая 2016 по август 2018 г. в РФ было проведено локальное многоцентровое (53 исследовательских центра, выбранных в соответствии со следующими критериями: любой тип учреждения системы здравоохранения и высшие профессиональные учреждения системы здравоохранения с наличием амбулаторных отделений, наличие квалифицированных эндокринологов, значительный

поток пациентов с СД2 – не менее 350 в год) неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности алоглиптина в реальной практике лечения пациентов с СД2. В исследование включались пациенты с СД2 в возрасте 18 лет и старше с впервые диагностированным СД2 или пациенты, не достигшие целевых показателей гликемии. Основными критериями исключения являлись противопоказания к применению алоглиптина либо применение препаратов группы иДПП-4 или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1) в течение 3 мес. до начала исследования. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В течение 6-месячного периода наблюдения пациенты посещали врача 3 раза: визит 1 – визит включения, визит 2 – визит наблюдения (через 3 мес. от начала терапии), визит 3 – заключительный визит наблюдения (через 6 мес. от начала терапии). Препарат алоглиптин назначался в соответствии с показаниями в дозах 12,5 мг или 25 мг внутрь 1 р./сут. В случае комбинированного лечения для всех сопутствующих препаратов для лечения СД2 фиксировались МНН, торговое название, режим дозирования и длительность лечения. На каждом визите оценивались уровень HbA_{1c} , показатели гликемии, липидов, массы тела, также проводилась оценка нежелательных явлений (НЯ).

Первичная и дополнительные конечные точки

В качестве первичной конечной точки исследования оценивалась динамика уровня HbA_{1c} через 6 мес. лечения.

Дополнительно оценивались эффективность препарата в зависимости от клинических характеристик; доля пациентов, достигших в ходе наблюдения целевых показателей гликемии ($HbA_{1c} < 7,0\%$); динамика показателей содержания глюкозы в плазме на-

тощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ); доля пациентов, ответивших на терапию (ответом на терапию считалось достигнутое снижение $HbA_{1c} \geq 0,3\%$), динамика показателей липидов, массы тела. Безопасность оценивали по частоте эпизодов гипогликемии и количеству НЯ. Также рассчитывалась доля пациентов, оставшихся на лечении препаратом алоглиптин на протяжении всего периода наблюдения, и доля пациентов, которым потребовалась дополнительная сахароснижающая терапия вследствие гипергликемии.

Статистическая обработка

Все непрерывные переменные были обработаны с использованием показателей описательной статистики. Для всех категориальных переменных использовались частотные и процентные характеристики. Для переменных, обозначаемых как бинарные, были рассчитаны точные 95% доверительные интервалы (ДИ). Для категориальных переменных с более чем двумя категориями 95% ДИ рассчитаны с использованием метода Goodman [10].

Этическая экспертиза

Исследование было проведено в соответствии с протоколом и этическими принципами Хельсинкской декларации [11], а также с положениями протоколов надлежащей практики фармаконадзора, надлежащей фармакоэпидемиологической практики (НФЭП), руководством по НФЭП Международного общества фармацевтического инжиниринга, требованиями надлежащей эпидемиологической практики и местных нормативных актов.

Результаты

Участники исследования

В исследование включено 1399 участников, средний возраст которых составил $58,1 \pm 9,9$ года. Значительная доля пациентов, включенных в исследование, была моложе 65 лет (74,5%). Большая часть (64,8%) популяции была представлена па-

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой популяции

Характеристика		Всего N (%) [95% ДИ]
Возраст		58,1±9,9
Возрастная группа	<52 лет	341 (24,4%) [21,3–27,7]
	52–59 лет	331 (23,7%) [20,6–27,0]
	59–65 лет	356 (25,4%) [22,3–28,8]
	≥65 лет	371 (26,5%) [23,4–29,9]
Пол	Женщины	907 (64,8%) [62,3–67,3]
	Мужчины	492 (35,2%) [32,7–37,7]
Курение	Никогда не курили	1099 (78,6%) [75,8–81,1]
	Ранее курили	190 (13,6%) [11,5–16,0]
	Курят	110 (7,9%) [6,3–9,8]
ИМТ	Нормальная масса тела (ИМТ <25 кг/м ²)	78 (5,6%) [4–7,8]
	Превышение массы тела (25 кг/м ² ≤ИМТ <30 кг/м ²)	396 (28,4%) [24,8–32,2]
	Ожирение ст. 1 (30 кг/м ² ≤ИМТ <35 кг/м ²)	530 (38%) [34,1–42,1]
	Ожирение ст. 2 (35 кг/м ² ≤ИМТ <40 кг/м ²)	275 (19,7%) [16,6–23,2]
	Ожирение ст. 3 (ИМТ ≥40 кг/м ²)	116 (8,3%) [6,3–10,9]
История сердечно-сосудистых заболеваний	Артериальная гипертензия	999 (71,4%) [68,4–74,3]
	Хроническая сердечная недостаточность	213 (15,2%) [13,0–17,7]
	Аритмия	68 (4,9%) [3,6–6,5]
	Заболевания периферических артерий	92 (6,6%) [5,1–8,4]
	Коронарная болезнь сердца	257 (18,4%) [16,0–21,0]
	Инфаркт миокарда	76 (5,4%) [4,1–7,1]
	Инсульт	42 (3%) [2,1–4,3]
	Дислипидемия	848 (60,6%) [57,4–63,8]
	Другие сердечно-сосудистые заболевания	27 (1,9%) [1,2–3,1]
	Семейная история сердечно-сосудистых заболеваний	532 (38%) [34,9–41,2]
Продолжительность СД2	Средняя продолжительность	4,5±5,1
	0–3 года	738 (52,8%) [49,1–56,5]
	3–5 лет	145 (10,4%) [8,3–12,9]
	5–10 лет	314 (22,5%) [19,5–25,7]
История СД2 и его осложнений	≥10 лет	200 (14,3%) [11,9–17,1]
	Диабетическая ретинопатия	186 (13,3%) [11,6–15,2]
	Автономная нейропатия	317 (22,7%) [20,5–24,9]
	Диабетическая нефропатия	93 (6,6%) [5,4–8,1]
	Семейная история СД2	550 (39,3%) [36,2–42,5]
Сахароснижающая терапия до включения в исследование	Не получали сахароснижающую терапию	353 (25,2%) [21,3–29,6]
	Монотерапия бигуанидами	661 (47,2%) [42,6–52,0]
	Монотерапия препаратами сульфонилмочевины	85 (6,1%) [4,2–8,8]
	Другая монотерапия	1 (0,1%) [0,0–1,0]
	Бигуаниды + препараты сульфонилмочевины	281 (20,1%) [16,6–24,1]
	Бигуаниды + ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2)	11 (0,8%) [0,3–2,2]
Сердечно-сосудистый риск*	Другая комбинированная терапия	7 (0,5%) [0,1–1,7]
	Очень высокий	1216 (86,9%) [85–88,6]
	Высокий	183 (13,1%) [11,4–15]
	Макроваскулярные осложнения	1098 (78,5%) [75,7–81]
	Микроваскулярные осложнения	954 (68,2%) [65,7–70,6]
Лабораторные показатели	Средний HbA _{1c}	8,16±1,2%
	7,5% ≥ HbA _{1c} <9%	749 (53,8%) [50,5–57,1]
	HbA _{1c} <7,5%	395 (28,4%) [25,5–31,4]
	HbA _{1c} ≥9%	248 (17,8%) [15,4–20,5]
Назначенная дозировка препарата	Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)	8,7±2,1
	Постприандиальный уровень глюкозы (ммоль/л)	10,4±2,2
	25 мг	1349 (96,4%) [95–97,5]
	12,5 мг	50 (3,6%) [2,5–5]

* – к пациентам очень, высокого риска были отнесены пациенты с любым из указанных симптомов: артериальная гипертензия, дислипидемия, семейная история сердечно-сосудистых заболеваний, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, автономная нейропатия в истории или текущий статус курильщика. Остальным пациентам присваивался статус высокого риска. Для средних данных после ± приведено стандартное отклонение.

циентами женского пола. Основные демографические и анамнестические данные представлены в таблице 1. Отдельно отметим, что по протоколу исследования не требовалось документального подтверждения наличия сопутствующих заболеваний.

Первичная конечная точка

Средний показатель HbA_{1c} на момент включения в исследование составил $8,16 \pm 1,2\%$, на фоне терапии алоглиптинином через 12 нед. – $7,35 \pm 0,9\%$, через 24 нед. – $6,98 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$ для пары исходное/финальное значение). Через 6 мес. от начала терапии HbA_{1c} снизился на $1,2 \pm 1,0\%$ по сравнению с исходным. Данные представлены на рисунке 1.

Дополнительные конечные точки

Эффективность препарата в зависимости от исходных клинических характеристик пациентов

Результаты анализа динамики HbA_{1c} в разных подгруппах, распределенных по возрасту, полу, ИМТ, длительности и осложнений СД2 или наличия сопутствующих заболеваний, показали, что данные факторы не оказывают значимого влияния на эффективность терапии, за исключением исходного уровня HbA_{1c} . В подгруппе пациентов с наиболее высокими исходными показателями ($HbA_{1c} \geq 9\%$, $N=248$) было достигнуто наиболее выраженное снижение $-2,5 \pm 1,4\%$, у пациентов с исходным

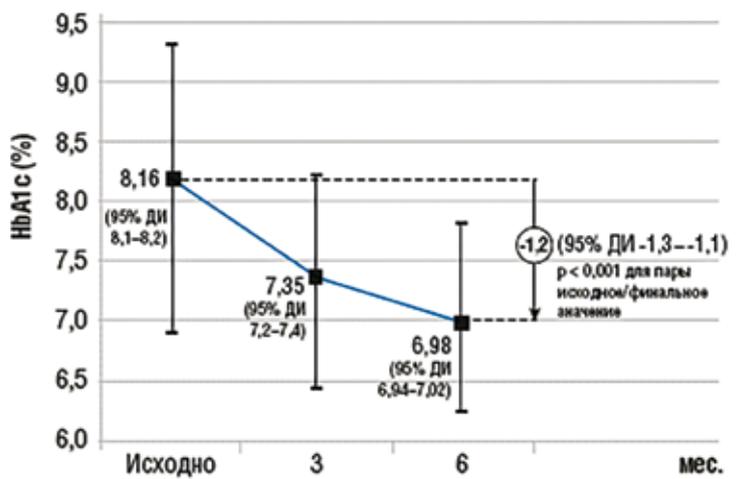


Рисунок 1. Динамика показателей HbA_{1c} на фоне терапии алоглиптинином

$7,5\% \geq HbA_{1c} < 9\%$ ($N=749$) снижение составило $-1,1 \pm 0,6\%$, у пациентов с $HbA_{1c} < 7,5\%$ ($N=395$) к окончанию исследования данный показатель составил $-0,6 \pm 0,5\%$. Проверка этих результатов в статистической модели с использованием множественной линейной регрессии подтвердила большую динамику HbA_{1c} у пациентов с большими исходными показателями. Пациенты с исходными показателями HbA_{1c} в пределах $7,5\% \geq HbA_{1c} < 9\%$ по сравнению с пациентами из подгруппы $HbA_{1c} < 7,5\%$ показали на $-0,5\%$ более значимые изменения. При сравнении подгруппы с исходным $HbA_{1c} \geq 9\%$ с подгруппой $HbA_{1c} < 7,5\%$ эти различия оказались еще более выраженными – $-1,9\%$. Всего за время исследования повышение уровня HbA_{1c} наблюдалось у 10 пациентов (0,7%) [95% ДИ 0,3–1,3].

Доля пациентов, достигших целевых показателей гликемии ($HbA_{1c} < 7,0\%$)

Снижение уровня HbA_{1c} до целевого уровня $< 7,0\%$ к визиту 3 наблюдалось у 52% пациентов. Было показано, что для пациентов с исходным уровнем $HbA_{1c} > 9,0\%$ значимо ($p < 0,05$) меньшая доля пациентов (53 [21,8%, 95% ДИ 16,8–27,5%]) достигла целевых показателей по сравнению с пациентами с меньшим исходным уровнем $HbA_{1c} < 7,5\%$ (314 [87,7%, 95% ДИ 83,9–90,9%]). Данные представлены на рисунке 2.

Динамика показателей ГПН и ППГ

Средний уровень ГПН исходно составлял $8,7 \pm 2,1$ ммоль/л. На момент визита 2 изменение составило $-1,7 \pm 1,8$ ммоль/л. К финальному визиту ГПН снизилась еще на

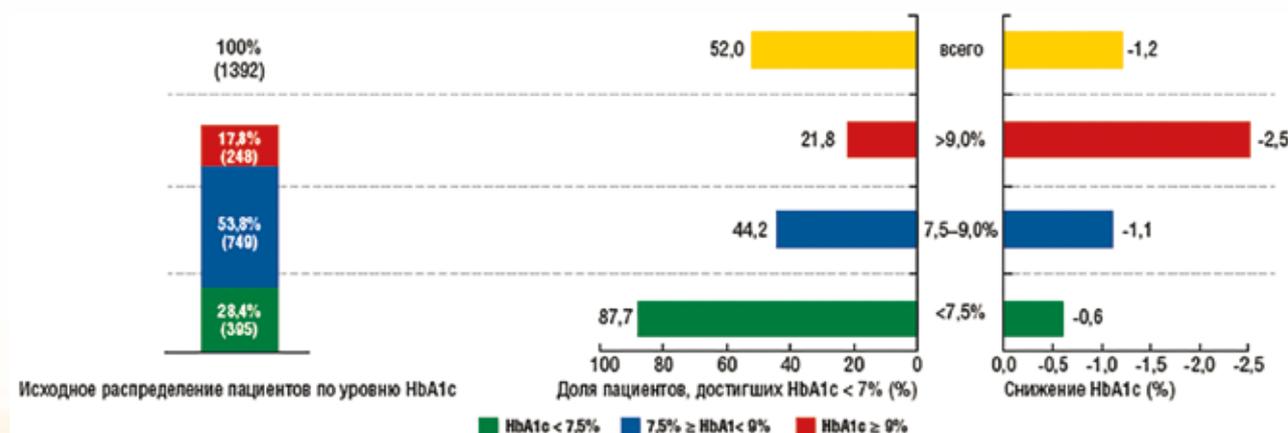


Рисунок 2. Эффективность терапии в зависимости от исходного HbA_{1c}

0,4±0,9 ммоль/л. При этом средний уровень ГПН на визите 2 составил 7,0±1,1 ммоль/л, а на визите 3 – 6,6±1,1 ммоль/л.

Средний показатель ППГ исходно составлял 10,4±2,2 ммоль/л. К визиту 2 изменение составило -1,9±2,0 ммоль/л, а к визиту 3 – еще -0,5±1,0 ммоль/л. При этом на визите 2 средний уровень ППГ составлял 8,4±1,2 ммоль/л, а на визите 3 данный показатель равнялся 8,0±1,2 ммоль/л. Показатели ГПН и ППГ соответствовали результатам измерений уровня HbA_{1c}. Данные о динамике показателей углеводного обмена представлены на рисунке 3.

Доля пациентов, ответивших на терапию

Количество пациентов, у которых наблюдалось снижение HbA_{1c} на 0,3% и более к визиту 3, составило 1171 (89,1%). Доля пациентов, у которых уровень HbA_{1c} уменьшился на 0,3% и более к визиту 3, последовательно росла в группах с более высоким исходным HbA_{1c}: в группе с исходным уровнем HbA_{1c} <7,5% – 274 (76,5%, 95% ДИ 71,8–80,8), с исходным уровнем HbA_{1c} в пределах от 7,5% до 9,0% – 660 (92,6%, 95% ДИ 90,4–94,4), с исходным уровнем HbA_{1c} >9,0% – 237 (97,5%, 95% ДИ 94,7–99,1).

Динамика показателей липидного спектра

Уровень общего холестерина уменьшился на 0,5 ммоль/л к визиту 2 и на 0,7 ммоль/л к визиту 3 по сравнению с исходным. Изменение данного показателя было значимым только для пациентов с исходным значением HbA_{1c} ≥7,5%, но <9,0%. Уровень триглицеридов в среднем снизился на 0,4 ммоль/л к визиту 2 и на 0,5 ммоль/л от исходного значения к визиту 3, при этом значимых различий в среднем изменении уровня триглицеридов между подгруппами не было выявлено. Уровень ЛПНП снизился на 0,4 ммоль/л к визиту 2 и на 0,6 ммоль/л от исходного значения к визиту 3. Уровень ЛПВП значимо не изменялся, существенных различий по этому показателю между

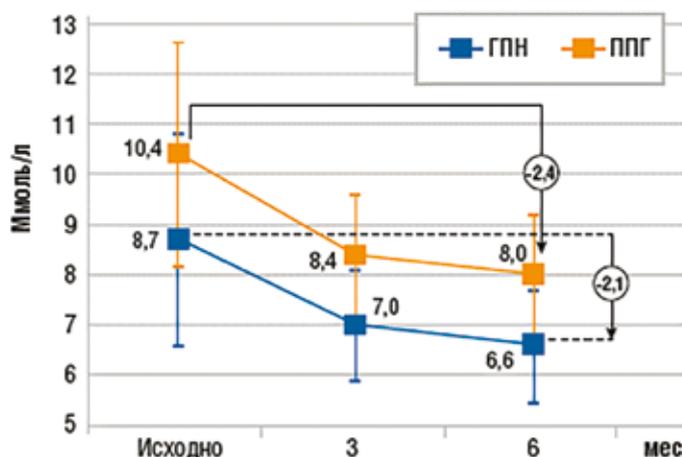


Рисунок 3. Динамика показателей ГПН и ППГ на фоне терапии алоглиптином

Таблица 2. Динамика уровня HbA_{1c} к визиту 3 при различных видах исходной терапии

	Среднее ± ст. откл.
Нет терапии (N=353)	-1,4±1,2
Монотерапия бигуанидами (N=661)	-1,1±0,8
Монотерапия препаратами сульфонилмочевины (N=85)	-1,3±1,3
Бигуаниды + препараты сульфонилмочевины (N=281)	-1,3±1,1
Бигуаниды + ингибиторы НГЛТ-2 (N=11)	-1,4±1,1
Другая комбинированная терапия (N=7)	-1,8±1,4
Всего (N=1399)	-1,2±1

подгруппами также не было выявлено.

Динамика массы тела

Масса тела и ИМТ оценивались на каждом визите. Исходно средняя масса тела составляла 90,6±16,5 кг, на визите 2 – 89,0±15,9 кг, на визите 3 – 88,0±15,5 кг. Согласно тесту Вилкоксона данные изменения были значимы на уровне p<0,001. Изменение ИМТ к визиту 3 было наиболее выраженным в группе пациентов с исходным HbA_{1c} <7,5% и составило -1,1±1,6 кг/м², тогда как в группах пациентов с HbA_{1c} 7,5–9,0% и с HbA_{1c} ≥9,0% этот показатель равнялся -0,9±1,4 кг/м² и -0,8±1,5 кг/м² соответственно.

Эффективность в зависимости от исходной терапии

Доля пациентов, достигших HbA_{1c} <7,0% к визиту 3, составила 71% из тех, кто исходно не получал медикаментозной терапии,

52,1% – в группе монотерапии бигуанидами и 31% – в группе терапии бигуанидами и препаратами сульфонилмочевины. Изменение в уровне ГПН к визиту 3 среди данных подгрупп пациентов также было наиболее выраженным в группе без предшествующей терапии – -2,3±2,0 ммоль/л против -1,9±1,8 ммоль/л и -2,2±2,2 ммоль/л соответственно (табл. 2).

При анализе динамики показателей веса в подгруппах с различной исходной терапией для массы тела были получены следующие результаты: у пациентов исходно без терапии СД2 – -3,6±5,1 кг, на монотерапии бигуанидами – -2,6±3,7 кг, при использовании комбинации бигуанидов и сульфонилмочевины – -1,8±4,3 кг. ИМТ в тех же подгруппах показал аналогичную динамику -1,2±1,7 кг/м², -0,9±1,3 кг/м², -0,6±1,5 кг/м² соответственно, что также свидетельствует о более выраженных изменениях в под-

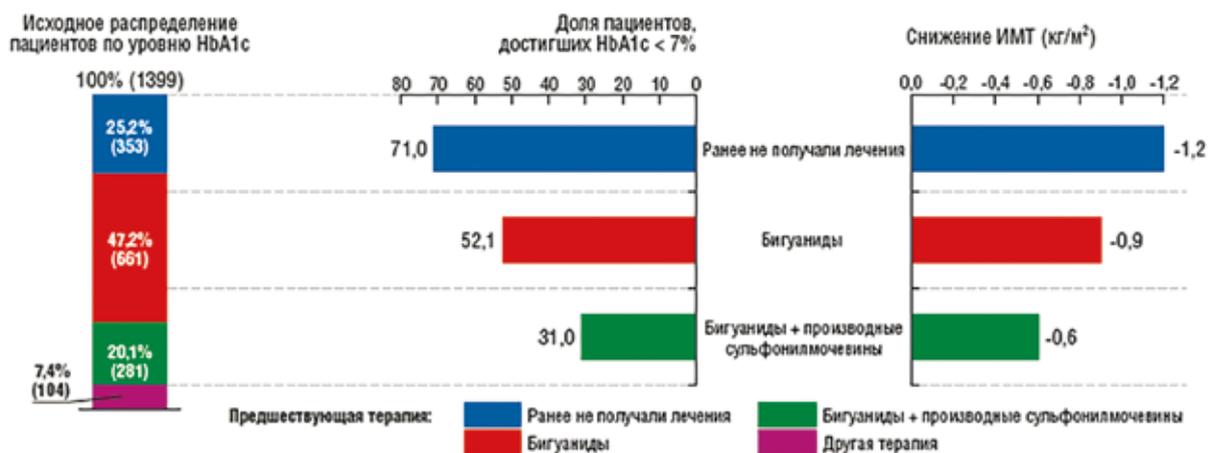


Рисунок 4. Анализ подгрупп в зависимости от исходной терапии

группе пациентов без предшествующей терапии (рис. 4).

Особенности сахароснижающей терапии в ходе исследования

Из 1399 пациентов 96,9% (1356) принимали препарат Випидия® в течение всего периода исследования, 43 пациента (3,1%) прекратили прием препарата по различным причинам, и 19 пациентов из 43 были утеряны для дальнейшего наблюдения. Число пациентов, которым в ходе исследования был назначен хотя бы 1 дополнительный сахароснижающий препарат, для подгруппы, принимавшей 25 мг алоглиптина, составило 257 (19,1%), 17 (34%) – для подгруппы, принимавшей 12,5 мг. В целом доля таких пациентов составила 19,7%. Число пациентов, которым была назначена монотерапия исследуемым препаратом, в начале исследования достигало 227 (16,2%). Стартовая доза исследуемого препарата – 12,5 мг у 50 пациентов и 25 мг – у 1349 пациентов. Среднее время между первым приемом препарата Випидия® и назначением дополнительной сахароснижающей терапии составило $3,0 \pm 7,1$ нед. На момент начала исследования двухкомпонентную терапию исследуемым препаратом и метформинотерапию получали 815 (58,3%) пациентов, алоглипотином и препаратами группы сульфонилмочевины – 66 (4,7%), алоглипотином и препаратами группы ингибиторов натрий/глюкозы-2 – 1 (0,1%). Трехкомпонентная терапия применялась в режиме метформин + препарат группы сульфонилмочевины и ало-

Таблица 3. Наиболее часто встречавшиеся в исследовании нежелательные явления*

Характеристика		Количество (%)
Сосудистые заболевания	Гипертензия	10 (0,7%) [0,3–1,3]
	Острая инфекция верхних дыхательных путей	6 (0,4%) [0,2–0,9]
Инфекции	Вирусный трахеит	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Вирусная инфекция	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Острая респираторная инфекция	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Хронический пиелонефрит	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Гипергликемия	3 (0,2%) [0,0–0,6]
Прочие состояния	Неэффективность лекарства	4 (0,3%) [0,1–0,7]
	Автономная нейропатия	2 (0,1%) [0,0–0,5]

* Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании чаще 1 раза.

глиптин у 276 (19,7%) пациентов, у 10 (0,7%) – в режиме алоглиптин + метформин + препараты группы ингибиторов натрий/глюкозы-2, у 1 (0,1%) – алоглиптин + метформин + иной препарат.

Один пациент (0,1%) проходил терапию в режиме алоглиптин + метформин + препарат группы сульфонилмочевины + препарат группы ингибиторов натрий/глюкозы-2.

Оценка безопасности

Зарегистрированные во время исследования НЯ представлены в таблице 3. Все НЯ, зафиксированные за время наблюдения, были легкой или средней степени тяжести, при этом только одно (трахеобронхит) было расценено как НЯ средней тяжести. За время исследования не было зафиксировано серьезных НЯ. Ни одно из заре-

гистрированных НЯ, по мнению исследователей, не было связано с проводимой терапией.

Обсуждение

В зависимости от исходного уровня глюкозы в крови и целевого уровня HbA_{1c} пациенту может быть назначен один сахароснижающий препарат или их комбинация. Существует несколько наиболее рациональных комбинаций: метформин (препарат первой линии, снижающий резистентность к инсулину) и препараты, повышающие секрецию инсулина: препараты сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы DPP-4 или агонисты GLP-1 [3]. Выбор схемы терапии определяется лечащим врачом в соответствии с алгоритмами лечения СД2. При этом в ходе лечения должна проводиться оценка кли-

нического профиля пациентов, а также эффективности и безопасности препаратов. По этой причине в реальной клинической практике результаты лечения могут отличаться от продемонстрированных в клинических испытаниях.

Важность неинтервенционных наблюдательных исследований состоит в том, что они представляют собой реальную картину применения препарата в клинической практике. Основным критерием включения в подобные программы, как правило, служит состоявшееся до начала наблюдения назначение препарата. Данный критерий указывает на независимость назначения препарата от участия пациента в исследовании. Кроме того, в протоколах подобных исследований не содержится указаний врачу по ведению пациента, но допускаются дополнительные по отношению к рутинному ведению пациента процедуры, если их выполнение не превышает минимальной нагрузки на пациента, а выполнение соответствует научным целям исследования. В конечном итоге применение препарата всегда должно оцениваться в рутинной практике, что невозможно без проведения неинтервенционных наблюдательных исследований.

Данное исследование позволило установить клинические портреты пациентов, которым в обычной клинической практике назначается алоглиптин. В исследовании участвовало больше женщин, чем мужчин (64,8% против 35,2%), большинство пациентов было моложе 65 лет (74,5%). Средний исходный ИМТ составил $32,5 \pm 5,4$ кг/м², средняя продолжительность СД2 – $4,4 \pm 5,1$ года. Более чем половине пациентов (52,8%) был поставлен диагноз менее чем за 3 года до начала исследования. На этапе скрининга у 71,4% пациентов была обнаружена артериальная гипертензия, у 18,4% – ишемическая болезнь сердца, у 15,2% – хроническая сердечная недостаточность. Частота других сопутствующих заболеваний была отмечена менее чем у 20% пациентов. Большинству пациентов (95,7%) была назначена доза препарата в 25 мг. В целом набранная

группа пациентов соответствует общей популяции пациентов с СД2 в РФ.

Снижение показателя HbA_{1c} нарастало с течением времени (на 0,8% к визиту 2 до 1,2% к визиту 3 по сравнению с исходным уровнем), при этом данные изменения были статистически значимыми. Снижение уровня HbA_{1c} до целевого значения <7,0% к визиту 3 было достигнуто у 52% пациентов. Доля пациентов, у которых снижение HbA_{1c} было $\geq 0,3\%$, к визиту 3 составила 89,1%. Эффект от терапии при этом не зависел от возраста, пола, сердечно-сосудистого риска, длительности СД2. Следует отметить, что полученные результаты подтверждают данные об эффективности исследуемого препарата, ранее полученные в рамках рандомизированных исследований [12, 13].

Снижение уровня ГПН в большей степени наблюдалось у пациентов с более высокими исходными показателями HbA_{1c} при прочих равных условиях. Аналогичным образом снижался уровень ППГ (на 1,9 ммоль/л от исходного к визиту 2 и на 2,4 ммоль/л от исходного к визиту 3).

В среднем снижение массы тела пациентов составило 1,5 кг к визиту 2 по сравнению с исходным уровнем и 2,6 кг к визиту 3 по сравнению с исходным уровнем. Средний ИМТ уменьшился на 0,5 кг/м² и 0,9 кг/м² по сравнению с исходным уровнем к визиту 2 и к визиту 3 соответственно. Следует отметить, что динамика данных показателей (массы тела и ИМТ) отмечалась в большей степени в группе пациентов, которые или не получали какого-либо лечения до включения в исследование, или получали метформин. По-видимому, это связано с более коротким анамнезом СД2.

Снижение уровня общего холестерина было выражено в большей степени в подгруппах пациентов с длительностью СД2 менее 10 лет (до 3 лет, 3–5 лет и 5–10 лет) по сравнению с пациентами с длительностью заболевания от 10 лет и более. По всей видимости, динамика показателей липидного обмена также связана

с лечением СД2 на более ранних этапах заболевания.

За время исследования также наблюдалось значимое снижение уровня триглицеридов и ЛПНП в динамике, без существенных различий в динамике ЛПВП. Следует отметить, что феномен снижения уровня триглицеридов ранее уже был описан для алоглиптина [14].

В целом алоглиптин показал хороший профиль безопасности. Все НЯ были расценены как НЯ легкой или умеренной тяжести, при этом ни одно из них не было связано с проводимым лечением. Следует особо отметить, что в исследовании не было зафиксировано случаев панкреатита, а также НЯ, связанных с ухудшением течения сердечной недостаточности.

Заключение

Таким образом, результаты локального многоцентрового неинтервенционного проспективного наблюдательного исследования применения алоглиптина (Випидия®) в терапии пациентов с СД2 на территории РФ показывают значительное улучшение гликемического контроля у данных пациентов. Исследование позволило описать профили пациентов, которым в обычной клинической практике назначается алоглиптин. Результаты наблюдения показали хорошую переносимость алоглиптина и низкую частоту развития НЯ. Все НЯ были расценены как НЯ легкой или умеренной тяжести, при этом ни одно из них не было связано с проводимым лечением. Результаты согласуются с данными об эффективности алоглиптина, ранее полученными в рамках рандомизированных клинических исследований. Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности позволяют рекомендовать широкое применение алоглиптина (Випидия®) в рамках одобренных показаний.

Дополнительная информация

Авторы выражают глубокую благодарность всем исследователям, принявшим участие в этом проекте: Агаджанян М.Ш., Албычевой М.В., Башинской С.А., Бело-

шапкиной Н.В., Богдановой Л.Н., Булановой А.А., Вахно Л.П., Веремейчук Р.В., Войтенко И.Д., Головиной А.П., Головиной Е.А., Гришановой О.Л., Грошевой З.К., Гужихиной Е.Е., Доценко Д.А., Дучевой Н.Ф., Ерохиной Е.Н., Жариковой О.Б., Зилу А.В., Ивановой Е.К., Казнаковой Н.В., Кандалинцевой О.А., Канноевой И.И., Караджан О.В., Каторжанской Т.Ю., Каторжанскому В.К., Ковалевой Т.В., Кривко О.В., Кривошеевой А.А., Кузиной А.В., Куликовой Н.В., Кунгуровой Н.С., Леденцовой О.В., Малаховой О.В., Нагайченко О.А., Немчиновой Е.В., Нехаевой Т.И., Новицкой А.Б., Осташевской Н.Д., Пак Ю.Д., По-

гореловой А.С., Поташовой А.Г., Пряхиной О.И., Пугачевой Е.Е., Сагировой С.С., Сакаевой Н.А., Сафроновой Т.И., Свищерской Т.А., Скрипиловой Е.В., Согомоян К.В., Солуяновой Т.Н., Тен О.Л., Титовой О.И., Уткиной И.М., Учакиной Е.В., Федоровой М.В., Филипповой Я.В., Фокиной И.Г., Фургал Л.В., Харахулах М.И., Чубирко И.П., Чукурова Л.А., Шиловой Л.А., Шуваловой И.Г., Яковлевой Н.М., Яковлевой О.В., Яковченко О.А.

Научно-техническая поддержка в подготовке рукописи и анализе данных для данной статьи выполнена группой MAG (Medical Advisors Group, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова и Ирины Бодэ.

Источник финансирования

Исследование проведено при поддержке компании «Такеда».

Конфликт интересов

Шестакова М.В. как национальный координатор исследования принимала участие в экспертных советах, связанных с проведением исследования.

Качко В.А. – штатный сотрудник (медицинский советник) компании «Такеда Россия».

Участие авторов

Шестакова М.В. и Качко В.А. принимали участие в анализе и интерпретации данных, редактировании черновых вариантов рукописи и утверждали окончательную версию статьи для ее подачи к публикации.

Список литературы

1. WHO/Diabetes. WHO 2017. (Electronic source). URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (access date 31.07.2019).
2. Атлас диабета IDF, издание 8-е, 2017. (Электронный источник). URL: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (дата доступа 31.07.2019). [IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017. (Electronic source). URL: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (access date 07.31.2019) (in Russ.)].
3. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. – М., 2019. DOI: 10.14341/DM20151S1-112. [Clinical recommendations «Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus» Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th edition. – М., 2019. DOI: 10.14341/DM20151S1-112. (in Russ.)].
4. Sun Z., Zheng F., Wu S. et al. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2017; 113: 249–255. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.018.
5. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M. et al. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract.* – 2016; 115: 90–95. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
6. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* – 2017; 14: 88–98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* – 2018; 21: 144–159. DOI: 10.14341/DM9686. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of glucose-lowering therapy according to the federal register of diabetes mellitus. *Sugar Diabetes.* – 2018; 21: 144–159. DOI: 10.14341/DM9686 (in Russ.)].
8. Khunti K., Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes.* – 2017; 11: 3–12. DOI: 10.1016/j.pcd.2016.09.003.
9. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* – 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
10. Goodman L.A. On Simultaneous Confidence Intervals for Multinomial Proportions. *Technometrics.* – 1965; 7: 247–254. DOI: 10.1080/00401706.1965.10490252.
11. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association 2013. (Electronic source). URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (access date 31.07.2019).
12. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract.* – 2009; 63: 46–55.
13. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* – 2008; 31: 2315–2317.
14. Eliasson B., Möller-Goede D., Eeg-Olofsson K. et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia.* – 2012; 55: 915–925. DOI: 10.1007/s00125-011-2447-3.

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», №81, 2019 г., стр. 3–10.

Магний и женская репродуктивная система



ФГБУ «НМИЦ АГП
ИМ. В.И.КУЛАКОВА»

Е.Г. Назаренко, к.м.н., врач научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

В статье освещена роль магния в организме женщины, причины и симптомы его дефицита. Отражена роль эстрогенов, а также комбинированных оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии в развитии магний-дефицитных состояний, а также их связь с витамином В6. Приведены данные многоцентровых исследований по лечению магний-дефицитных состояний с позиций доказательной медицины, результаты которых свидетельствуют о необходимости поддержания адекватного уровня магния и пиридоксина в терапии эстрогензависимых заболеваний.

Ключевые слова: дефицит магния, гормональная контрацепция, гормонально-зависимые состояния, предменструальный синдром, климактерический синдром

Elena G. Nazarenko, Cand. of Sci. (Med.), a physician of Research Polyclinic Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

Magnesium and female reproductive system

The article emphasizes the role of magnesium in a woman's body, the causes and symptoms of its deficiency. It also describes the role of estrogens, combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in the development of magnesium-deficient states, and the relationship between these states and vitamin B6. The paper overviews multicenter studies on the treatment of magnesium-deficient conditions from the standpoint of evidence-based medicine, which show the need to maintain an adequate level of magnesium and pyridoxine in the treatment of estrogen-dependent diseases.

Keywords: magnesium deficiency, hormonal contraception, hormone-dependent states, premenstrual syndrome, menopausal syndrome

Как известно, пища человека включает большое количество компонентов. К ним относятся макро- и микроэлементы: белки, углеводы и жиры – макроэлементы; витамины, электролиты и микроэлементы. Микроэлементы – это элементы, присутствующие в организме в малых количествах (менее 100 мг в день). Минералы, или, как их называют, макроэлементы, – это вещества, потребность в которых превышает 100 мг в день. Большинство минералов обнаруживается в жидкостях тела в виде электролитов.

Магний является макроэлементом, и содержание его в организме составляет 0,027 % (21 -28 г у взрослого человека). В организме магний не синтезируется. Более половины его (53 %) концентрируется в дентине и эмали зубов, костях, а также в тканях с наиболее высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, почки, печень). Около 1 % магния находится во внеклеточной среде и 0,3 % - в плазме крови. Физиологически активным считается только свободный магний [1].

Питание современного человека характеризуется нарушением минерального состава рациона с преобладанием потребления NaCl при дефиците солей калия, магния, кальция, йода и цинка. Ионы магния играют важнейшую роль в процессах регуляции всех органов и систем. В частности, магний и кальций относятся к ионам, отвечающим за стабилизацию генома человека [2].

Нормальное их содержание в организме препятствует возникновению многих негативных иммунологических программ, в т.ч. связанных с онкологией (лимфома, рак почек, мочевого пузыря, толстого кишечника, шейки матки и т.д.). Магний играет центральную роль в регуляции нервной активности, нейромышечной передачи, сердечной деятельности, нормализации сосудистого тонуса, свертывании крови и метаболизма костной ткани. Доказано его участие в энергетическом, пластическом и электролитном обмене, он катализирует и активирует более 300 ферментов, активирует реакции, проходящие с участием АТФ,

регулирует синтез аминокислот, а значит, клеточный рост и их деление, отвечает за строение и проницаемость мембран, взаимодействие гормонов с рецепторами [3].

Ежедневная потребность в магнии для здоровых женщин составляет 300–350 мг (рис. 1), а при его дефиците – 500–600 мг [4]. По международной классификации болезней (МКБ-10) диагноз «Недостаточность магния» кодируется как E61.2.

Америка – 202 мг/дл (J Nutr. 2003; 133:2879–2882; NHANES. 199–2000)
Канада – 320 мг/дл (1997)
Европа – 150 мг/дл (1993)
Финляндия – 280 мг/дл (2205)
Мексика – 260 мг/дл (2004)
Россия – 150 мг/дл

Фастфуд, спец. диеты, магний-выводящие продукты (ортофосфорная кислота, алкоголь, кофеин, Al-содержащие ПД, соль, глутамат и т.д.)

Ночная жизнь, громкий звук, мигающий свет, инверсия «сон – бодрствование» и т.д.

Рисунок 1. Фактические уровни потребления магния

Колебания уровня магния в плазме крови не всегда отражают уровень насыщенности данным элементом, т.к. уровень магния в сыворотке крови может сохраняться в нормальных пределах даже при снижении общего количества магния в организме на 80 % [5].

Основные симптомы дефицита магния можно условно разделить на пять основных групп. Так называемые центральные симптомы, такие как повышенная раздражительность, эмоциональная лабильность, головная боль, бессонница, головокружение, депрессия, снижение либидо, особенно значимы. Периферические симптомы проявляются в виде парестезий, судорог, болей в спине. При органоспецифической симптоматике наблюдаются тахикардия, изменение АД, боль в животе, понос, расстройства мочеиспускания. Для трофических симптомов характерно выпадение волос, ломкость ногтей, дисплазия соединительной ткани, остеопороз. К наиболее тяжелым относятся острые кризовые симптомы, проявляющиеся в виде экламп-

Дефицит Mg приводит к:

- развитию задержки полового развития;
- формированию в подростковом возрасте предрасположенности к алкоголю, наркотикам и табакокурению;
- нарушению развития соединительной ткани и возникновению недифференцированной ее дисплазии (пролапс митрального клапана, нарушение роста и созревания плода, разрывы промежности в родах, опущение стенок влагалища, стрии и растяжки в области бедер, живота, молочных желез);
- нарушению менструального цикла;
- возникновению патологии вульвы и замедленному заживлению шейки матки после лечения патологических процессов;
- невынашиванию беременности

Рисунок 2. Последствия дефицита магния

сии, мышечных контрактур, синкопальных состояний [6].

Известно, что хронический дефицит магния может привести к магниев-дефицитным заболеваниям (рис. 2).

Дефицит магния, детерминированный генетически, может также служить одной из причин аллергических реакций, повышает чувствительность организма к бактериальной и вирусной инфекции, приводит к более выраженному бактериальному токсическому шоку [7]. Кроме того, Mg регулирует фагоцитоз, улучшает созревание Т-лимфоцитов, синтез иммуноглобулина, предотвращает сенсibilизацию, снижает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза [8].

Прием аминогликозидов (гентамицина, неомицина, спиромицина, циклоспорина А и т.д.) приводит к очень быстрой потере Mg с мочой и снижает уровень Mg в реснитчатых клетках эпителия улитки уха, приводит к возникновению шума в ушах, головокружениям, изменениям в липидном спектре крови, избытку секреции инсулина, склерозированию артерий, потере слуха. Препараты тетрациклинового ряда и фторхинолоны могут вызвать снижение всасывания в кишечнике Mg, поступающего с пищей, за счет образования труднорастворимых соединений [9].



Рисунок 3. Неврологические симптомы при гипомagneмизии

Доказано влияние магния на остеогенез, что выражается в изменении активности остеобластов, остеоцитов, остеокластов, снижает восприимчивость костной ткани к ПТГ1, снижает абсорбцию Ca⁺⁺ вследствие образования неактивных метаболитов витамина D2. Таким образом, дефицит Mg способствует старению кости [10].

Гипомагниемия может приводить к различной неврологической симптоматике (рис. 3).

Значение уровня серотонина в активности противоболевых систем давно доказано. Хронические болевые синдромы и ПМС часто сочетаются. Боль отмечают более 60 % женщин с ПМС. Подобная «родственность» отмечается общими звеньями патогенеза. При том и другом состоянии отмечается недостаточность серотонинергических систем мозга [11, 12].

При возникновении болевого синдрома повышен уровень простагландинов, секреция антидиуретического гормона. Нарушение секреции простагландинов в лютеиновую фазу приводит к дисменорее и ПМС. Изменение гемодинамики малого таза в виде гипертензии и спазма сосудов или длительной вазодилатации и венозного застоя, вызванного недостатком магния и повышением концентрации простагландинов F2a, способствует гипоксии клеток, накоплению аллогенных веществ, раздражению нервных окончаний и возникновению боли внизу живота перед и во время менструации. Магний приводит к снижению выработки Pg F2a клетками эндометрия, вызывает релаксацию матки и уменьшает выраженность болевого синдрома [13, 14].

Результатами различных зарубежных и российских исследований доказана роль магния в лечении различных магниевых-дефицитных состояний (рис. 4).

КОК, МГТ, эстрогены, фитоэстрогены фиксируют Mg⁺⁺ в костях, волосах, луко-



Рисунок 4. Динамика развития болевых симптомов при использовании Mg

вицах, ногтях, сухожилиях, связках. Возникает относительный дефицит Mg⁺⁺ в крови и в тканях. Гипомагниемия вследствие перераспределения магния приводит к дефициту витамина B6 [15–17].

По результатам исследования MAGIN1 дефицит магния установлен у 67 % женщин. Эта ситуация усугубляется начальным дефицитом магния, поскольку реальное его поступление в организм с пищей в 2 раза ниже суточной потребности [18, 19].

Для более углубленного изучения влияния магния на состояние женщин репродуктивного возраста в 2016 г. в 20 городах России было проведено исследование, получившее название MAGYN2. В нем принимало участие 238 акушеров-гинекологов амбулаторно-поликлинического звена. В общей сложности в исследование были включены 11 424 женщины по 1 904 пациентки в каждой из 6 подгрупп: женщины, получающие гормональную контрацепцию; пациентки с предменструальным синдромом; пациентки с климактерическим синдромом (включая хирургическую менопаузу), не получающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ); пациентки, получающие МГТ (включая хирурги-

Таблица 1. Распределение пациенток по возрастным группам согласно гормонозависимым состояниям (%)

Состояние/диагноз	Возраст, лет					Всего
	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	
Прием гормональной контрацепции	92 (4,8 %)	946 (49,7 %)	721 (37,9 %)	141 (7,4 %)	4 (0,2 %)	1904 (100 %)
Предменструальный синдром	166 (8,7 %)	961 (50,5 %)	604 (31,7 %)	166 (8,7 %)	7 (0,4 %)	1904 (100 %)
Климактерический синдром, без приема ГЗТ	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	56 (2,9 %)	735 (38,6 %)	1113 (58,5 %)	1904 (100 %)
Прием ГЗТ	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	95 (5,0 %)	857 (45,0 %)	952 (50,0 %)	1904 (100 %)
Остеопороз	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	61 (3,2 %)	394 (20,7 %)	1449 (76,1 %)	1904 (100 %)
Другие гормонозависимые состояния	39 (2,6 %)	496 (26,1 %)	780 (41,0 %)	509 (26,7 %)	80 (4,2 %)	1904 (100 %)
Всего	297 (2,6 %)	2403 (21,0 %)	2317 (20,3 %)	2802 (24,5 %)	3605 (31,6 %)	11424 (100 %)

Таблица 2. Акушерско-гинекологический анамнез и статус в 1-й группе

Наиболее распространенные заболевания/состояния	Общая популяция (n = 1 904)		Дефицит магния (n = 908)	%
	N	%	N	
Заболевания шейки матки и наружных половых органов	353	18,5 %	167	18,4 %
Инфекции половых органов	169	8,9 %	92	10,1 %
Воспалительные заболевания половых органов	200	10,5 %	100	11,0 %
Дисменорея	228	12,0 %	134	14,8 %
Предменструальный синдром	134	7,0 %	72	7,9 %
Нерегулярные менструации	137	7,2 %	68	7,5 %
Угроза прерывания беременности	348	18,3 %	131	14,4 %
Диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии	103	5,4 %	50	5,5 %

Таблица 3. Тяжесть симптомов дефицита магния в 1-й группе (по десятибалльной шкале)

Симптомы	Общая популяция (n = 1 904)			Дефицит магния (n = 908)		M ± δ
	N	%	M ± δ	N	%	
Раздражительность	1569	82,40 %	4,4 ± 2,6	820	90,3 %	5,1 ± 2,5
Выпадение волос, повышенная ломкость ногтей	1375	72,20 %	3,2 ± 2,4	699	77,0 %	3,7 ± 2,6
Слабость	1364	71,60 %	3,1 ± 2,3	749	82,5 %	3,7 ± 2,3
Быстрая утомляемость	1350	70,90 %	4,0 ± 2,7	741	81,6 %	4,7 ± 2,6
Состояние хронического стресса	1190	62,50 %	3,7 ± 3,0	649	71,5 %	
Нарушения сна	1159	60,90 %	2,6 ± 2,5	661	72,8 %	3,2 ± 2,5
Головная боль	1123	59,0 %	3,1 ± 2,8	617	68,0 %	3,7 ± 2,9
Мышечная слабость	1008	52,90 %	2,4	564	62,1 %	3,0 ± 2,5
Боль в спине	981	51,50 %	2,2 ± 2,5	504	55,5 %	2,6 ± 2,6
Головокружение	978	51,40 %	1,7 ± 2,1	574	57,7 %	2,2 ± 2,3
Спазмы в нижних конечностях	961	50,50 %	2,0 ± 2,4	549	60,5 %	2,7 ± 2,5
Онемение конечностей	910	47,80 %	1,8 ± 2,2	516	56,8 %	2,4 ± 2,6
Боль в животе, колики	882	46,30 %	1,7 ± 2,2	468	51,5 %	2,1 ± 2,2
Чрезмерное потоотделение	823	43,20 %	1,5 ± 2,3	438	48,2 %	2,0 ± 2,5
Тахикардия	798	41,90 %	1,3 ± 2,0	425	46,8 %	1,7 ± 2,2
Парестезия	757	39,80 %	0,9 ± 1,7	409	45,0 %	1,3 ± 1,9
Шум в ушах	718	37,70 %	0,7 ± 1,4	368	40,5 %	0,9 ± 1,6
Ощущение комка в горле	683	35,90 %	0,7 ± 1,6	346	38,1 %	0,9 ± 1,8
Тремор	659	34,60 %	0,4 ± 1,2	332	36,6 %	0,6 ± 1,3
Чувство удушья	632	33,20 %	0,3 ± 1,2	303	33,4 %	0,5 ± 1,3
Приливы	622	32,70 %	0,3 ± 1,1	306	33,7 %	0,5 ± 1,4

ческую менопаузу); женщины с остеопорозом; женщины в репродуктивном периоде с другими гормонально зависимыми состояниями (табл. 1).

При этом критериями включения являлись: возраст от 18 до 60 лет; соответствие диагноза по МКБ-10. Критериями исключения были беременность и лактация; анемия; тяжелые соматические заболевания в стадии обострения; текущий прием или прием за один месяц до включения в исследование препаратов магния, антигипертензивной, антиаритмической, ан-

тагидной или психотропной терапии, которые могли повлиять на интерпретацию результатов; почечная недостаточность; индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Основными видами используемых контрацептивов были: комбинация эстрогена с прогестагеном в монофазном режиме – 73,2 %, в многофазном режиме – 12,3 %, вагинальное кольцо или пластырь – 5,5 %, средства, содержащие только прогестины (таблетки, внутриматочная система, имплантат), – 9,7 %.

На I этапе изучалась распространенность ДМ по уровню магния в сыворотке крови и/или по опроснику MDQ. На II этапе проводилось лечение пациенток группы с ДМ препаратом, содержащим магния цитрат 618,43 мг (соответствует 100 мг Mg²⁺) и пиридоксина гидрохлорид 10 мг в течение 4 нед. Собирались сведения о нежелательных реакциях и соблюдении режима приема препарата. Эффективность лечения оценивалась на основании анализа динамики содержания магния в сыворотке крови, показателей опросника MDQ, симптомов ДМ, их тяжести – месяцы опросника MDQ, симптомов ДМ, их тяжести – регулярными у 93,1 и 92,5 % (p>0,05) из группы 1 (без дефицита магния) и с дефицитом магния соответственно. Опросник показал, что умеренный дефицит магния наблюдался у 37 % пациенток, принимавших гормональную контрацепцию, у 5 % пациенток, принимавших гормональную контрацепцию, был выраженный дефицит магния.

Распространенность дефицита магния в исследуемых группах оценивали по уровню Mg ≤0,8 ммоль/л и/или MDQ ≥ 30 баллов. Анализ MDQ был проведен по 3 степеням: отсутствие ДМ, если оценка по MDQ <30 баллов, умеренный ДМ при 30 ≤ MDQ ≤ 50, тяжелый ДМ, если MDQ >50 баллов.

Первую группу составили пациентки, принимающие гормональную контрацепцию. Анализ общего медицинского анамнеза показал, что у пациенток с ДМ и без него наиболее часто встречались вирусные инфекции (15,4 %), сосудистая дистония – 14,2 %, близорукость – 14,1 %, хронический гастрит и гастродуоденит – 13,9 %, заболевания ЛОР-органов – 11,7 % (табл. 2).

Наиболее распространенными симптомами ДМ в общей группе были: раздражительность (82,4 %), выпадение волос и повышенная хрупкость ногтей (72,2 %), слабость (71,6 %), утомляемость (70,9 %), хронический стресс (62,5 %), нарушение сна (60,9 %), головная боль (59,0 %). Интенсивность этих симптомов в баллах была выше в группе пациенток с ДМ. Почти все изученные симптомы встречались чаще в подгруппе с ДМ (табл. 3).

Распространенность дефицита магния в исследуемых группах оценивали по уровню Mg ≤ 0,8 ммоль/л и (или) оценке по MDQ ≥ 30 баллов. Основными крите-

риями оценки клинической эффективности препарата магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида были динамическая оценка ДМ по результатам опроса (значительное снижение риска ДМ с 43,4 ± 11,9 до 24,0 ± 14,9 балла) и изменение уровня магния в крови (значительное увеличение от 0,67 ± 0,09 до 0,80 ± 0,25 ммоль/л) после 4 недель лечения.

Для изучения качества жизни использовался опросник WHOQOL-BREF (краткий опросник для оценки качества жизни ВОЗ). Респондентам было предложено ответить на 26 вопросов, посвященных общим и специфическим характеристикам физических и психических компонентов состояния здоровья и окружающей среды (табл. 4).

Изменения в оценках после 4 недель лечения препаратом магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида по сравнению с исходным уровнем были статистически значимыми (p <0,001). Было достигнуто улучшение физического здоровья (на 5,39 ± 4,08 балла), психологического (на 4,30 ± 3,48 балла), социального (на 1,83 ± 2,09 балла) компонентов, качества жизни и окружающей среды (на 3,55 ± 4,21 балла), а также самооценки качества жизни (на 0,68 ± 0,74 балла) и удовлетворенности состоянием здоровья (на 0,89 ± 0,79 балла). Преждевременное прекращение приема магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида не отмечалось.

Таким образом, на основе проведенного исследования был описан профиль амбулаторных пациенток с гормонозависимыми состояниями, были собраны и проанализированы данные о возрасте, ИМТ, сопутствующей медикаментозной терапии, медицинском анамнезе, симптомах, связанных с дефицитом магния. На основании этого анализа было выявлено, что ДМ тесно связан с гормонозависимыми состояниями (заболеваниями), сопровождает их развитие, влияет на течение заболевания и соответствующие клинические проявления. Профиль пациенток характеризуется высокой распространенностью аналогичных симптомов ДМ и симптомов, связанных с гормонозависимыми состояниями (заболеваниями). Клиническая эффективность магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида подтверждена по результатам повышения уровня магния в сыворотке крови (≥0,80 ммоль/л в 4 группах и 0,79 ммоль/л в 2 группах на втором визите) и нормализации оценки

Таблица 4. Изменения качества жизни после 4 недель последующего наблюдения (опросник WHOQOL-BREF)

Сфера	На момент исходной оценки	После 4 недель лечения	Парный t-критерий
Самостоятельная оценка качества жизни	3,04 ± 0,76	3,72 ± 0,56	<0,001
Удовлетворение состоянием здоровья	2,77 ± 0,79	3,66 ± 0,62	<0,001
Физическое здоровье	20,8 ± 4,21	26,1 ± 3,26	<0,001
Психологическое здоровье	17,6 ± 3,68	21,9 ± 2,69	<0,001
Социальное взаимодействие	9,03 ± 2,27	10,9 ± 1,81	<0,001
Окружающая среда	24,3 ± 4,82	27,8 ± 4,01	<0,001

по MDQ (<30 баллов во всех группах). Назначение магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида эффективно снижало выраженность ДМ и симптомы, потенциально связанные с ДМ, такие как слабость, нарушения сна, шум в ушах, тахикардия и т. д., и положительно влияло на качество жизни. Был продемонстрирован высокий уровень безопасности и переносимости препарата магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида в течение 4 недель лечения. Случаев НЯ/СНЯ зарегистрировано не было. Высокий уровень комплаентности в отношении лечения подтверждается тем фактом, что 91,4 % пациенток соблюдали назначения врача. Большинство врачей (89,8 %) принимали решение о продлении курса лечения магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида. Субъективная оценка врачами эффективности магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида очень хорошая – 40 %, хорошая – 44 %, умеренная – 12 %. Переносимость препарата 49 % врачей оценили, как очень хорошую, 41 % – как хорошую, 3 % – умеренную. Нежелательных

явлений зарегистрировано не было. Соблюдали назначения врача в отношении режима приема препарата 91,4 % пациенток, преждевременного прекращения приема не отмечалось.

Как известно, магний – это нутриент, который в организме не синтезируется и содержится в небольшом количестве. Отмечается высокая распространенность ДМ у пациенток, принимающих ГК (47,7 %). Особенности клинического течения ДМ является более высокая частота симптомов по сравнению с женщинами с достаточным уровнем магния. Клиническая эффективность магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида подтверждается повышением уровня магния в сыворотке крови, нормализацией оценки по данным опросника MDQ и повышением качества жизни пациенток. Использование препаратов магния является эффективным, не вызывает побочных реакций, способствует профилактике возникновения различных заболеваний.

Список литературы:

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и пиридоксин: основы знаний. М., 2009, 234 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and pyridoxine: basic knowledge. M., 2009, 234 p.] (In Russ).
2. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. Nova Science. 2009;250 (ISBN-10:1-60741-704-9).
3. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. Минск, 2012;8(4):545-553. [Trisvetova E.L. Magnesium in clinical practice. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii. Minsk, 2012;8(4):545-553.] (In Russ).
4. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Хашукоева З.З., Карелина Л.А. Роль магния в жизни женщины. Акушерство и гинекология. 2014; 12:37-41. [Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Khashukoeva Z.Z., Karelina L.A. The role of magnesium in the life of a woman. Akusherstvo i Ginekologiya. 2014; 12:37-41.] (In Russ).
5. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013;7(2):6-14. [Dadak K. Magnesium deficiency in obstetrics and gynecology. Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya. 2013;7(2):6-14.] (In Russ).
6. Stanislavska M., Szkup-Jablonska M., Jurczak A. et al. The severity of depressive symptoms vs serum Mg and Zn levels in postmenopausal women. Biol. Trace Elem. Res. 2014;157(1):30-35.
7. Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. Лечащий врач. 2009; 6:16-19. [Nedogoda S.V. The role of magnesium preparations in the management of therapeutic patients. Lechaschi Vrach. 2009; 6:16-19.] (In Russ).
8. A King D.E. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? Magnes. Res. 2009;22(2):57-59.
9. Громова О.А., Лиманова О.А., Трошин И.Ю. Систематический анализ экспериментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013;7(3):29-44. [Gromova O.A., Limanova O.A., Troshin I.Yu. Systematic analysis of experimental and clinical studies as a justification for the need to combine the use of estrogen-containing drugs and magnesium and pyridoxine preparations. Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya. 2013;7(3):29-44.] (In Russ).
10. Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А. Климактерический синдром и магний. Гинекология. 2018; 5:6-8. [Prilepskaya V.N., Mgeryan A.N., Mezhevitinova E.A. Menopausal syndrome and magnesium. Ginekologiya. 2018; 5:6-8.] (In Russ).
11. Буданов П.В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы. Трудный пациент. 2012;10(2-3):34-37. [Budanov P.V. Treatment of premenstrual syndrome: current views and prospects. Trudny Patient. 2012;10(2-3):34-37.] (In Russ).
12. Серов В.Н., Баранов И.И., Блинов Д.В. и др. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормонально зависимыми заболеваниями. Акушерство и гинекология. 2015; 6:91-97. [Serov V.N., Baranov I.I., Blinov D.V. et al. Results of a study of magnesium deficiency in patients with hormone-dependent diseases. Akusherstvo i Ginekologiya. 2015; 6:91-97.] (In Russ).

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2019; 7: 119-125

DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180094

Комбинированные оральные контрацептивы с натуральным эстрогеном и сексуальная функция: оптимальный метод контрацепции для женщин разного возраста



ФГБУ «НМИЦ АГП
ИМ. В.И. КУЛАКОВА»

С.В. Юренева¹ – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Л.М. Ильина² – к.м.н., медицинский советник по менопаузе

¹ ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», г. Москва

² Ассоциация гинекологов-эндокринологов РФ, г. Москва

Обоснование. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее распространенным методом предупреждения нежелательной беременности у женщин от раннего репродуктивного периода до перименопаузы, поэтому их влияние на качество жизни, сексуальную функцию и общее благополучие остается предметом активного обсуждения. Некоторые исследования выявили различные проявления сексуальной дисфункции на фоне приема КОК, поэтому подобные вопросы, а также преимущества/недостатки отдельных компонентов препаратов представляют интерес для клинициста.

Цель. Оценить механизмы влияния КОК на сексуальную функцию женщины.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и проч.) за последние 2–15 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Во многих исследованиях доказано благоприятное влияние комбинации эстрогена, идентичного натуральному – эстрадиола валерата и прогестина IV поколения диеногеста в динамическом режиме дозирования на качество жизни и сексуальную функцию, благодаря сочетанным эффектам обоих компонентов препарата и режима приема.

Выводы. Сочетание эстрогена, идентичного натуральному – эстрадиола валерата и прогестина IV поколения диеногеста может быть оптимальным методом контрацепции для женщин любого возраста, в том числе и молодых, со снижением либидо на фоне приема других КОК.

Ключевые слова: женская сексуальная дисфункция, комбинированные оральные контрацептивы.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее распространенным методом предупреждения нежелательной беременности у женщин от раннего репродуктивного периода до перименопаузы, поэтому их влияние на качество жизни, сексуальную функцию и общее благополучие остается предметом активного обсуждения. Результаты большинства доступных исследований показали благоприятное или нейтральное влияние КОК на сексуальную функцию женщин репродуктивного возраста [1–3]. Однако некоторые исследования выявили различные проявления сексуальной дисфункции на фоне

приема КОК, что вызывает обеспокоенность в отношении возможного отказа таких женщин от надежного метода контрацепции [4, 5].

Гармоничная сексуальная жизнь является одним из важнейших компонентов качества жизни женщины. В руководящих документах последних лет отражены классификации, дефиниции и диагностические критерии «сексуальных нарушений» или «сексуальной дисфункции» у женщин [6–8]. Сексуальная дисфункция у женщины (female sexual dysfunction – FSD) – достаточно распространенная и многофакторная патология, включающая 4 группы нарушений:

- снижение либидо (дефицит или отсутствие сексуальных фантазий/мыслей и/или сексуального влечения);
- расстройство сексуального возбуждения;
- расстройство оргазма (отсутствие или отсроченный оргазм);
- диспареуния.

Термин «гипоактивное расстройство сексуального влечения» (Hypoactive sexual desire disorder – HSDD) впервые появился в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM) IV издания

[9]. HSDD – это расстройство полового влечения, характеризующееся постоянным снижением (или отсутствием) сексуальных фантазий и желаний, сексуальной активности, однако это состояние рассматривается как нарушение только в том случае, если приводит к отчетливому дистрессу или проблемам в межличностных отношениях [9]. За последние годы стандартизированные критерии HSDD широко использовались в многочисленных наблюдательных и в ряде исследований для оценки эффективности различных фармакологических вмешательств, и при этом они согласуются с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [8, 10].

В отдельных исследованиях распространенность HSDD значительно варьирует вследствие отличия используемой методологии сбора данных, возраста изучаемой популяции женщин и др. [11]. В целом распространенность сексуальной дисфункции среди женщин составляет 10%: в возрасте от 18 до 44 лет – 8,9%, от 45 до 64 лет – 12,3% и в возрасте 65 лет и старше – 7,4% [12]. По мнению некоторых экспертов, поскольку с возрастом частота снижения сексуального желания повышается,

и одновременно отношение к этой проблеме (дистресс) несколько снижается, распространенность HSDD остается относительно постоянной величиной.

Причины сексуальной дисфункции носят многофакторный характер, часто пересекаются и усиливают друг друга: повышение возраста и изменение связанного с ним стиля жизни, нейроэндокринные эффекты гормонов (в том числе экзогенных), изменение имиджа тела, снижение самооценки, хронический стресс и уменьшение стрессоустойчивости, ухудшение взаимоотношений с партнером, разрыв социальных связей и др. Таким образом, помимо гормональных нарушений, сексуальное поведение и вероятность развития сексуальной дисфункции у женщин любого возраста зависит от множества других факторов (биологических, социальных и психологических) [6]. В любом случае HSDD связано со снижением качества жизни, ухудшением общего физического и ментального благополучия, качества партнерских взаимоотношений и нарушением эмоционального состояния [11, 12]. Гинекологу в своей обычной практике невозможно разобрататься во всех этих сложностях,

да перед ним и не стоит такая сверхзадача, но определенные «правила» соблюдать необходимо (см. рисунок ниже).

В настоящее время КОК применяются около 14% женщин репродуктивного возраста во всем мире [14]. Доступность препаратов с различными гормональными составами, дозами и режимами расширяет потенциальные возможности для выбора продукта, соответствующего потребностям и предпочтениям конкретной пациентки. Недавний опрос пользователей КОК в странах Центральной и Восточной Европы выявил 4 основных требований, предъявляемых к этим препаратам: надежная контрацепция, обратимость, отсутствие влияния на массу тела и безопасность [15]. А что же влияние на сексуальную функцию? В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и Центра по профилактике и контролю заболеваемости в США нет упоминаний о влиянии КОК на сексуальную функцию [16, 17]. Тем не менее, согласно результатам систематического обзора 36 наблюдательных исследований (n=13 673), из числа женщин, применявших различные КОК (n=8422), 85% участниц отметили повышение

«ПРАВИЛА» РАБОТЫ С ПАЦИЕНТКАМИ

Не бояться касаться этой чувствительной и деликатной темы, так как сексуальное благополучие/удовлетворение сексуальными отношениями относится к одному из важных аспектов качества жизни женщины в целом.

Рассмотреть возможность того, что назначенное лечение или рекомендованный метод контрацепции, по мнению пациентки, могли способствовать появлению/усилению сексуальных нарушений и **переключить ее на другой препарат.**

При подозрении на «истинную» сексуальную дисфункцию, а именно HSDD, необходимо направить пациентку **на консультацию к специалисту-сексопатологу.**

Помнить, что, согласно всем руководящим документам, о сексуальных нарушениях можно говорить только в том случае, если **женщину волнует эта проблема**, она **испытывает дистресс**, нарушается качество ее взаимоотношений с партнером [6–8]. Если женщина со снижением сексуального влечения и даже с аноргазмией **удовлетворена своей сексуальной жизнью** и эта проблема ее не беспокоит, **не требуется никакого вмешательства** [13].
Это необходимо обязательно прояснить во время консультации!

либидо (n=1826) или отсутствие изменений (n=5358) и только 15% – его снижение (n=1238) [2]. Поэтому вопросы возможного изменения сексуальной функции на фоне КОК, а также преимущества/недостатки отдельных компонентов (их типа и дозы) препаратов безусловно представляют интерес для клинициста.

Возможные механизмы влияния КОК на сексуальную функцию

Выбор КОК в качестве метода контрацепции снимает страх нежелательной беременности и теоретически должен способствовать улучшению сексуальных взаимоотношений между партнерами, но так происходит не всегда. В принципе использование любого КОК может улучшить, ухудшить сексуальную функцию у конкретной пациентки или не оказать на нее никакого влияния [2, 3, 5]. Поэтому вопрос о возможных сексуальных изменениях следует задать женщине, когда она придет на контрольный визит после назначения нового препарата, чтобы удостовериться в его хорошей переносимости и отсутствии побочных, в том числе психосексуальных эффектов.

У ряда женщин, чувствительных даже к незначительным гормональным колебаниям, негативное воздействие КОК на сексуальную функцию может быть связано с уменьшением андрогенного влияния. Это происходит за счет повышения концентрации глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), под влиянием эстрогенного компонента препарата, что приводит к снижению содержания биодоступного тестостерона [1, 2]. Этинилэстрадиол (ЭЭ) вызывает повышение уровня ГСПС вне зависимости от пути введения, которое может сохраняться в течение 6 мес. после отмены КОК. Вследствие незначительного снижения биодоступного тестостерона (даже в диапазоне нормальных значений, принимая во внимание крайне низкие уровни андрогенов у женщин) у некоторых пациенток прием КОК может оказывать негативное влияние на вульвовагинальные симптомы за счет недостаточности влагалищного секрета

вплоть до выраженной сухости влагалища, что вносит определенный вклад в развитие диспареунии. Данное влияние может быть связано с генетическими особенностями, а именно с недостаточным числом и чувствительностью андрогенных рецепторов [20]. У таких женщин снижается активность сальных желез, секрет во время сексуального возбуждения уменьшается или образуется с некоторой задержкой, и возникает так называемая «спровоцированная вестибулодиния» (provoked vestibulodynia). В ряде работ показано, что низкодозированные КОК в большей мере могут способствовать появлению сухости влагалища и диспареунии у «чувствительных» женщин [21].

В состав КОК могут входить прогестины, обладающие остаточными андрогенными или, наоборот, антиандрогенными свойствами, а значит, оказывать эффекты агонистов или антагонистов андрогенных рецепторов, в связи с чем по-разному влиять на сексуальную функцию. Некоторые врачи назначают «андрогенные» КОК, например, комбинацию ЭЭ с левоноргестрелом (ЛНГ) при появлении жалоб на снижение сексуального влечения при использовании других КОК, пытаясь уменьшить эффект ЭЭ в отношении ГСПС, описанный выше. Необходимо при этом также учитывать влияние прогестина на степень связывания с ГСПС [1, 18]. Однако все ли зависит от тестостерона?

Известно, что сексуальное поведение женщины меняется в зависимости от фазы цикла, что связано с гормональными колебаниями. Сексуальное желание и возбуждение нарастают и достигают пика к 14-му дню менструального цикла, что соответствует пику эстрогенов, и в дальнейшем идет снижение сексуальной активности. Цикличность сексуального поведения соответствует физиологии женского организма, направленной на реализацию репродуктивной функции. О колебаниях сексуальной активности в рамках исследований с применением монофазных и трехфазных контрацептивов никогда не сообщалось. Однако

в одном исследовании было обнаружено, что женщины, принимавшие трехфазные КОК, могли испытывать больший сексуальный интерес и ответ на возбуждение, чем женщины на фоне монофазных КОК [19].

В любом случае происшедшие на фоне КОК изменения сексуальной функции нельзя оставлять без врачебного внимания, ведь они могут быть связаны с нарушением ее центральной регуляции и закрепиться в результате негативного сексуального опыта, что приведет к развитию «истинной» сексуальной дисфункции, а именно HSDD [12].

Преимущества КОК с эстрогеном, идентичным натуральному

Во многих исследованиях доказано благоприятное влияние комбинации эстрогена, идентичного натуральному – эстрадиола валерата (Э2В) и прогестина IV поколения диеногеста (ДНГ) в динамическом режиме дозирования (Э2В/ДНГ, Клайра®) на качество жизни и сексуальную функцию, благодаря сочетанным эффектам обоих компонентов препарата и режима приема [3, 22–24].

Несомненно, уверенность в эффективности контрацепции играет большую роль в поддержании гармоничных отношений в паре. Высокая контрацептивная эффективность Э2В/ДНГ была продемонстрирована в регистрационных исследованиях III фазы и подтверждена в рамках исследования реальной клинической практики INAS SCORE с участием более 50 тыс. женщин [32–34]. Э2В/ДНГ по сравнению с другими КОК и КОК с ЛНГ показал более низкие показатели наступления беременности при типичном использовании, т.е. с возможными погрешностями приема и влиянием других факторов, которые встречаются в рутинной практике. В Европе общий показатель неэффективности метода контрацепции был самым низким для Э2В/ДНГ и составлял 0,26%, для других КОК – 0,53% и для КОК с ЛНГ – 0,79%. Относительный риск контрацептивных неудач был достоверно ниже для Э2В/ДНГ по



сравнению как с другими КОК, так и для КОК с ЛНГ: 0,5 (95% доверительный интервал – ДИ 0,3–0,7) и 0,3 (95% ДИ 0,2–0,5), соответственно [34]. Причем не было выявлено разницы в эффективности препарата и удовлетворенности от его приема в зависимости от возраста. Более того, в исследовании CONTENT 3152 участницы, принимавшие ЭЭ-содержащий КОК, были переведены на комбинацию Э2В/ДНГ или мини-пили по различным причинам по желанию самой женщины. Примечательно, что именно в группе молодых пациенток в возрасте от 18 до 25 лет, среди принимавших препарат Клайра®, оказались удовлетворены и очень удовлетворены 80,2%, а среди пациенток 26–50 лет высоко оценили препарат 78,4% [35]. По биологическому действию на органы-мишени препарат Клайра® соответствует микродозированному КОК с ЭЭ. В частности, воздействие 2 мг Э2В на подавление овуляции, пролиферацию эндометрия сопоставимо с 20 мкг ЭЭ, в то время как воздействие 2 мг Э2В на индукцию синтеза белков в печени (ГСПС, параметры гемостаза) менее выражено, чем у 20 мкг ЭЭ [36–41]. Э2В/ДНГ привлекает разных исследователей и хорошо изучен в отношении влияния на сексуальную функцию. Это связано как с компонентами препа-

рата, так и с режимом приема. В отличие от других прогестинов ДНГ обладает крайне низким сродством к ГСПС и в основном связывается с альбуминами (90%) и, соответственно, не влияет на уровень тестостерона. Э2В по сравнению с ЭЭ также оказывает меньшее влияние на уровень этого связывающего белка, а значит на содержание биодоступного тестостерона [25, 26], что представляет значительные преимущества у женщин с вызванной КОК сексуальной дисфункцией. Кроме того, Э2В обладает благоприятным трофическим воздействием на слизистую оболочку влагалища и вагинальную микрофлору [22, 23].

Эта взаимосвязь была изучена в ходе крупного (n=276, возраст от 18 до 50 лет) международного рандомизированного двойного слепого исследования STABLE, проводившегося в 32 клинических центрах различных стран [22]. В исследовании были включены женщины с сексуальной дисфункцией на фоне КОК с ЭЭ, что делает данную работу особенно ценной в рамках понимания непростого вопроса женской сексуальности. Исходно была проведена тщательная оценка отдельных сексуальных показателей с использованием нескольких общепризнанных методик: индекс женской сексуальной функции (FSFI),

шкала стресса, ассоциированного с сексуальной дисфункцией, индекс вагинального здоровья и опросник вульвовагинальной атрофии, а также индекс общего психологического благополучия, что придает особую достоверность и надежность полученным данным. После этого участницы были рандомизированы для получения препарата Клайра® в динамическом режиме или комбинации ЭЭ/ЛНГ в монофазном режиме. К 6-му циклу лечения была проведена повторная оценка сексуальной функции с использованием вышеуказанных опросников. Было получено повышение (улучшение) суммы показателей «желание» и «возбуждение» по данным FSFI к 6-му месяцу, и изменение составило $5,90 \pm 5,45$ на фоне препарата Клайра® и $5,79 \pm 6,17$ при использовании ЭЭ/ЛНГ (для обоих $p < 0,0001$). Улучшение других изучаемых параметров сексуальной функции было сходным и значимым.

Нельзя забывать о важности локальных эффектов КОК. В исследовании STABLE было также получено значимое снижение числа баллов по опроснику вульвовагинальной атрофии (сухость, чувствительность, раздражение, диспареуния, выделения из влагалища) на фоне 6 мес. приема Э2В/ДНГ. Авторы исследования полагают, что в определенной мере улуч-

шение показателей сексуальной функции на фоне комбинации Э2В/ДНГ может быть связано с усилением дифференцировки многослойного плоского эпителия и улучшением кровоснабжения слизистой оболочки влагалища, а также снижением pH под воздействием натурального эстрогена, что привело к улучшению сексуальных ощущений во время половых отношений (желание, возбуждение, оргазм) [22]. В целом Э2В/ДНГ позитивно влияет на эпителий влагалища и сохраняет сексуальную функцию, что не свойственно, например, КОК с ЭЭ. Благоприятное влияние на вульвовагинальный эпителий обнаружено и в других исследованиях [23, 27]. F. De Seta и соавт. сравнили влияние двух препаратов с эстрадиолом: комбинации Э2В/ДНГ и эстрадиола с номегэстрола ацетатом и показали преимущества препарата Клайра® по таким показателям, как содержание лактобацилл и сниже-

ние влагалищного pH [23]. Авторы предположили, что выявленные отличия в отношении вагинальной экологии могут быть обусловлены не только типом эстрогена в составе КОК, но и характеристиками прогестина и балансом между эстрогенным и прогестагенным влиянием [23]. Эстрадиол и эстриол, образующийся в результате метаболизма Э2В, оказывает множественное благоприятное влияние на эпителий и микробиоценоз влагалища: стимулирует созревание эпителиальных клеток, регулирует иннервацию и кровоснабжение влагалища, препятствует атрофическим изменениям и способствует полноценной регенерации клеток, улучшению продукции гликогена и активному росту лактофлоры, а ДНГ не оказывает антиэстрогенный эффект и не препятствует положительному влиянию эстрогенов [27]. Эти благоприятные локальные эффекты препарата Клайра® нашли клини-

ческое подтверждение в еще одном исследовании S. Caruso и соавт., показавшем, что все женщины, предъявлявшие жалобы на диспареунию, сообщили о снижении этих симптомов к 3 и 6-му циклам лечения ($p < 0,05$) [19].

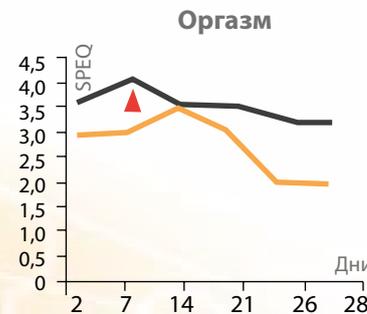
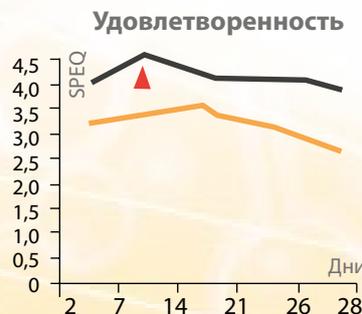
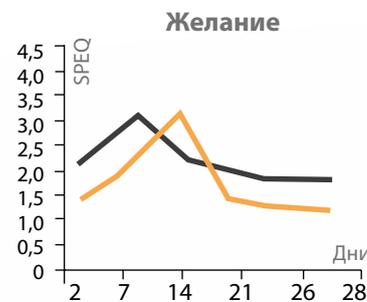
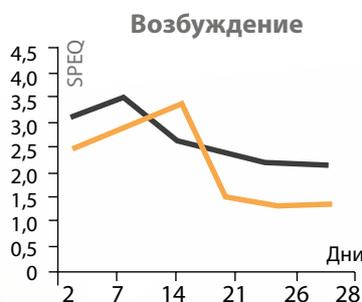
В другом наблюдательном исследовании ($n=57$, возраст 18–48 лет) назначение в течение 6 циклов комбинации Э2В/ДНГ способствовало статистически значимому повышению таких показателей, как желание, возбуждение, оргазм, удовлетворение и сексуальная активность ($p < 0,05$), по данным опросников качества жизни и сексуальной активности (Short Form-36 и Short Personal Experience Questionnaire), которые нарастали от 3 к 6-му циклам приема препарата [19]. Важно подчеркнуть, что вышеперечисленные показатели сексуальной функции достигали пика на 7-й день во время 3 и 6-го циклов приема Э2В/ДНГ и были сходны с пиковыми значениями при

— Естественный цикл
— Прием Клайры. 6-й цикл

На фоне приема Клайра® с целью контрацепции отмечена цикличность сексуального поведения, как и при естественном цикле

Все показатели в лютеиновую фазу были выше таковых при естественном цикле

Желание и возбуждение достигли пика около 7-го дня цикла и были сходны с пиковыми значениями при естественном цикле на 14-й день



Оргазм и удовлетворенность возникали на 7-й день и были выше пиковых значений при естественном цикле на 14-й день

* Шкала опросника сексуального поведения
Наблюдательное исследование 57 женщин в возрасте от 18 до 48 лет, принимавших препарат Клайра®
Использовались опросники:
Short Form-36 (SF-36) – исследование качества жизни
Short Personal Experience Questionnaire (SPEQ) – исследование изменения сексуального поведения

естественном цикле на 14-й день ($p < 0,05$). Авторы объяснили цикличность сексуального поведения динамическим режимом дозирования препарата. Интересно, что женщины отмечали такие же динамические изменения сексуальной активности как в течение естественного цикла, что подтверждалось данными анализа опросников [19]. Можно сказать, что препарат Клайра® бережно поддерживает женскую сексуальность и позволяет сохранить сексуальную активность как в естественном цикле вне зависимости от возраста, включая молодых женщин [19, 24].

Дополнительные причины благоприятного влияния препарата Клайра® на сексуальную функцию

Обильные менструальные кровотечения (ОМК) и синдром хронической тазовой боли (в том числе диспареуния, дисменорея) вызывают и/или усиливают нарушение сексуальной функции. Кроме того, длительно существующая тазовая боль, дезорганизующая центральные механизмы регуляции важнейших функций организма, изменяет психику и поведение женщины, нарушает ее социальную адаптацию, что способствует снижению жизненного тонуса, синдрому хронической усталости, изменению настроения (вплоть до депрессии), самооценки, играющей важную роль

в сексуальных отношениях, и полового влечения в целом. С. Di Carlo и соавт. полагают, что улучшение качества жизни в целом и сексуальной функции в частности может быть связано также со снижением менструальной кровопотери и устранением анемии у тех женщин, которые предъявляли жалобы на ОКМ [24]. Хорошо известно, что Э2В/ДНГ значительно снижает менструальную кровопотерю, что ведет к повышению гемоглобина и ферритина [31]. Кроме того, при использовании комбинации Э2В/ДНГ в качестве контрацептивного средства благодаря стабильной концентрации эстрогена на протяжении цикла, включая 2-дневный интервал без гормонов, снижались различные болевые проявления (тазовая боль, головная боль, дисменорея), возникающие во время 7-дневного безгормонального интервала при применении других КОК [28–30].

Заключение

Проблема сексуальных расстройств у женщин остается недооцененной, несмотря на то, что гармоничная сексуальная функция относится к одному из важнейших аспектов качества жизни современной женщины, поэтому врач должен задавать необходимые вопросы, несмотря на «деликатность» темы.

Влияние КОК на сексуальную функцию является многофакторным

и не определяется только андрогенной природой прогестина, что, к сожалению, закрепилось в сознании некоторых врачей. Благоприятное влияние препарата Клайра® на качество сексуальной жизни женщин в любом возрасте, в том числе у молодых, может быть обусловлено комплексом причин:

- уверенностью в надежной контрацепции [34];
- минимальным влиянием Э2В на синтез ГСПС и отсутствием связывания с ним ДНГ [25, 26];
- благоприятным влиянием эстрадиола на слизистую оболочку влагалища и вагинальную микрофлору [22, 23];
- цикличностью сексуальной активности благодаря динамическому режиму дозирования [19].

Именно поэтому Клайра® может быть оптимальным методом контрацепции для женщин любого возраста, в том числе и молодых, со снижением либидо на фоне приема других КОК. Налаживается гармоничная сексуальная жизнь женщины, поскольку нет негативного влияния на либидо, и все это способствует повышению качества жизни женщины.

Подготовлено при поддержке компании АО «Байер».

Список литературы

1. Burrows L.J., Basha M., Goldstein A.T. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J. Sex Med.* – 2012; 9: 2213–23.
2. Pastor Z., Holla K., Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. *Eur J. Contracept Reprod Health Care.* – 2013; 18: 27–43.
3. Caruso S., Cianci S., Cariola M. et al. Improvement of low sexual desire due to anti-androgenic combined oral contraceptives after switching to an oral contraceptive containing 17beta-estradiol. *J. Women's Health.* – 2017; 26: 728–73.
4. Wallwiener C.W., Wallwiener L.M., Seeger H. et al. Prevalence of sexual dysfunction and impact of contraception in female German medical students. *J. Sex Med.* – 2010; 7: 2139–48.
5. Čiaplinskienė L., Žilaitienė B., Verkauskienė R. et al. The effect of a drospirenone-containing combined oral contraceptive on female sexual function: a prospective randomised study. *Eur J. Contracept Reprod Health Care.* – 2016; 21: 395–400.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
7. McCabe M.P., Sharlip I.D., Atalla E. et al. Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J. Sex Med.* – 2016; 13: 135–4313.
8. Reed G.M., Drescher J., Krueger R.B. et al. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry.* – 2016; 15: 205–21.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Text Rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
10. Parish S.J., Goldstein A.T., Goldstein S.W. et al. Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions. Part II. *J. Sex Med.* – 2016; 13: 1888–906.
11. Parish S.J., Hahn S.R. Hypoactive sexual desire disorder: a review of epidemiology, biopsychology, diagnosis, and treatment. *Sex Med Rev.* – 2016; 4: 103–20.

12. Goldstein I., Kim N.N., Clayton A.H. et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc.* – 2017; 92 (1): 114–28.
13. Shifren J.L. Low sexual desire: Appropriate use of testosterone in menopausal women. *OBG Management.* – 2018; 30 (11): 21–8.
14. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015. <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendsContraceptiveUse2015Report.pdf>
15. Fait T., Buryak D., Cirstoiu M.-M. et al. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. *Drugs Context.* – 2018; 7 (7): 212510.
16. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf
17. Curtis K.M., Jatlaoui T.C., Tepper N.K. et al. US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* – 2016; 65: 1–66.
18. Zethraeus N., Dreber A., Ranehill E. et al. Combined Oral Contraceptives and Sexual Function in Women – a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2016; 101 (11): 4046–53.
19. Caruso S., Agnello C., Romano M. et al. Preliminary Study on the Effect of Four-phasic Estradiol Valerate and Dienogest (E2V/DNG) Oral Contraceptive on the Quality of Sexual Life. *Sex Med.* – 2011; 8: 2841–50.
20. Simon J.A., Goldstein I., Kim N.N. et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause.* – 2018; 25 (7): 837–47.
21. Reed B., Harlow S., Legocki L. et al. Oral contraceptive use and risk of vulvodynia: a population-based longitudinal study. *BJOG.* – 2013; 120 (13): 1678–84.
22. Davis S.R., Bitzer J., Giraldi A. et al. Change to either a non-androgenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J. Sex Med.* – 2013; 10: 3069–79.
23. De Seta F., Restaino S., Banco R. et al. Effects of estroprogestins containing natural estrogen on vaginal flora. *Gynecol Endocrinol.* – 2014; 30 (11): 830–5.
24. Di Carlo C., Gargano V., De Rosa N. et al. Effects of estradiol valerate and dienogest on quality of life and sexual function according to age. *Gynecol Endocrinol.* – 2014; 30 (12): 925–8.
25. Ruan X., Seeger H., Mueck A.O. The pharmacology of dienogest. *Maturitas.* – 2012; 71: 337–44.
26. Sitruk-Ware R., Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2013; 27: 13–24.
27. Роговская С.И. Вульвовагинальный и цервикальный эпителий и гормональные средства. *Status Praesens.* – 2014; 6 (17): 41–7. Rogovskaya S.I. Vul'vovaginal'nyi i tservikal'nyi epiteliy i gormonal'nye sredstva. *Status Praesens.* – 2014; 6 (17): 41–7. [in Russian]
28. Jensen J.T., Mellinger U., Serrani M., Mabey R.G. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. *Eur J. Contracept Reprod Health Care.* – 2013; 18 (4): 274–83.
29. Macias G., Merki-Feld G.S., Parke S. et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J. Obstet Gynaecol.* – 2013; 33: 591–6.
30. Petraglia F., Parke S., Serrani M. et al. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *Int J. Gynaecol Obstet.* – 2014; 125 (3): 270–4.
31. Fraser I.S., Parke S., Mellinger U. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J. Contracept Reprod Health Care.* – 2011; 16: 258–69.
32. Palacios S., Wildt L., Parke S. et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2010; 149: 57–62.
33. Nelson A., Parke S., Mellinger U. et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest: results from a clinical study conducted in North America. *J. Womens Health (Larchmt).* – 2014; 23: 204–10.
34. Barnett C., Hagemann C., Dinges J. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J. Contracept Reprod Health Care.* – 2017; 22: 17–23.
35. Briggs P., Serrani M., Vogt K., Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J. Womens Health.* – 2016; 8: 477–87.
36. Mashchak C.A., Lobo R.A., Dozono-Takano R. et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J. Obstet Gynecol.* – 1982; 144: 511–8.
37. Endrikat J., Parke S., Trummer D. et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception.* – 2008; 78: 218–25.
38. Data on file; clinical trial report B709, 2000.
39. Lindberg U.B., Crona N., Stigendal L. et al. A comparison between effects of estradiol valerate and low dose ethinyl estradiol on haemostasis parameters. *Thromb Haemost.* – 1989; 61: 65–9.
40. Wiegatz I., Lee J.H., Kutschera E. et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception.* – 2004; 70: 97–106.
41. Helgason S. Estrogen replacement therapy after the menopause. Estrogenicity and metabolic effects. *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 1982; 107 (Suppl.): 1–29.

Впервые опубликовано в журнале «Гинекология», Т. 21, №1, 2019 г., стр. 3–14.

Клайра®



Содержит:

- эстрадиола валерат – предшественник естественного 17 β-эстрадиола
- диеногест – прогестаген с выраженным эффектом на эндометрий

Показания к применению:

- оральная контрацепция
- лечение обильных менструальных кровотечений у женщин без наличия органической патологии



Торговое название: Клайра® **Состав:** активные вещества: эстрадиола валерат и диеногест. **Показания к применению:** оральная контрацепция; лечение обильных менструальных кровотечений у женщин без наличия органической патологии, нуждающихся в использовании оральной контрацепции. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время с небольшим количеством воды. Следует принимать по одной таблетке в сутки последовательно в течение 28 дней. **Побочные действия:** головная боль, боли в животе, тошнота, акне, аменорея, дискомфорт в молочных железах (включая боль, напряженность в молочных железах, нарушения и боль в соске), дисменорея, межцикловые кровотечения, метроррагия, прибавка массы тела. **Противопоказания:** наличие или риск венозной тромбоземболии; наличие или риск артериальной тромбоземболии; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации печеночных тестов); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (например, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; вагинальное кровотечение неясного генеза; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Лекарственные взаимодействия:** Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, что может способствовать к возрастанию клиренса половых гормонов и вести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности

препарата. Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (снижающие эффективность комбинированных гормональных контрацептивов вследствие индукции ферментов печени), например: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин и рифампицин; также есть предположения в отношении окскарбазепина, топирамата, фелбамата, гризеофульвина и препаратов, содержащих зверобой. При сочетанном применении с комбинированными оральными контрацептивами многие ингибиторы ВИЧ/НСV-протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут повышать или снижать концентрацию эстрогенов или прогестинов в плазме крови. Указанные изменения в некоторых случаях могут иметь релевантное значение. Известные ингибиторы СYP3A4, такие как противогрибковые препараты, верапамил, макролиды, дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать уровень диеногеста в плазме крови. КОК могут влиять на метаболизм ряда других лекарственных средств (например, ламотриджина), что может приводить либо к повышению (например, циклоспорина), либо к снижению концентрации (например, ламотриджина) этих веществ в плазме крови и тканях. **Особые указания:** Доступные данные по применению препарата Клайра у пациенток младше 18 лет отсутствуют. Клайра не назначается во время беременности. Прием комбинированных оральных контрацептивов может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому, их использование в целом не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Байер Фарма АГ, Берлин, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, 99427 Веймар, Германия. **РК-ЛС-5№019670** 27.11.2017 г. без ограничения срока действия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукта (товара):
ТОО «Байер КАЗ», 050057 Алматы, Республика Казахстан, ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15
тел. +7 727 258 80 40, факс: +7 727 258 80 39, e-mail: kz.claims@bayer.com

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Повышение регенерации нервных волокон нуклеотидами после травматического повреждения периферического нерва

Электрофизиологические и морфометрические исследования*



Б. Ваттиг¹, Г. Шалоу¹, Ф. Хейденрих¹, Р. Варзок¹, Дж. Кервос-Наварро²

¹Институт патологии (Руководитель: Проф. д-р Г. Лоренц), Университет Грайфсвальд,

²Институт невропатологии (Руководитель: Проф. Почетный д-р Дж. Сервос-Наварро), Свободный университет

Берлина (Федеративная Республика Германия)

Влияние введения нуклеотидов на регенерацию миелинизированных нервных волокон после травматического повреждения седалищного нерва крысы изучали с использованием как морфометрических, так и электронейрофизиологических методов. После стандартизированного локализованного травматического повреждения правого седалищного нерва крысам ежедневно давали нуклеотиды – уридинмонофосфат (UMP) в дозе 3.0 мг/кг массы тела, цитидинмонофосфат (CMP) 2.5 мг/кг массы тела или 3.0 плюс 2.5 мг/кг массы тела UMP плюс CMP, соответственно. Наблюдения проводились спустя 20, 40 и 60 дней после регенерации нерва для сравнения с подобранными по возрасту травмированными или не оперированными контрольными группами.

Электронейрофизиологические исследования правых икроножных нервов проводились в виде измерения единичных волокон. Морфометрию выполняли на полутонких поперечных срезах правого общего малоберцового нерва с помощью полностью автоматизированной интерактивной системы анализа изображений. Через 40 дней после повреждения скорость проводимости одного волокна всех афферентов типа II в группе, получавшей UMP/CMP, была значительно увеличена. В это время наблюдалась тенденция (10% ≥ p ≥ 5%) к увеличению средней афферентной функции одиночных нервных волокон. Морфометрия нервных волокон выявила тенденцию к увеличению средней площади и среднего диаметра волокон, связанную с увеличением площади и толщины миелина.

Через 60 дней наблюдалась тенденция к увеличению скорости проведения одиночного волокна у всех афферентов типа II в группе, получавшей UMP/CMP. Автоматическая морфометрия показала значительное увеличение следующих параметров: площадь волокна, диаметр волокна, площадь миелина, толщина миелина и площадь аксона. В группе UMP/CMP плотность волокна показала значения, близкие к нормальным по сравнению с неоперированными контрольными группами, подобранными по возрасту, и значительно более низкие значения, чем у травмированных контрольных групп. Никаких значительных эффектов после единичного введения препарата не было.

Настоящие результаты свидетельствуют о том, что как аксоны (нейроны), так и миелиновые оболочки (клетки Шванна) восстанавливающихся нервных волокон, подвергаются влиянию введенных нуклеотидов, и что комбинированное введение UMP/CMP приводит к ускоренной регенерации.

Ключевые слова: цитидинмонофосфат, лечение нервных болезней, нуклеотиды, периферические нервы, регенерация, уридинмонофосфат

* Некоторые части данного исследования были опубликованы в виде аннотации [32]

Arzneim.-Forsch/Drug Res. 42 (II), Nr 9 (1992) Ваттинг и др. Уридин монофосфат и цитидин монофосфат 1075

Введение

Восстанавливающиеся нервы проявляют ряд метаболических, функциональных и структурных изменений как в нервных клетках, так и в периферических нервных волокнах. Изменения происходят в синтезе или использовании липидов [1, 34-35], белков [4, 12, 24] и углеводов [27], под влиянием гормонов [2, 7, 21], отражая возросшую потребность в материалах, необходимых для транспортировки аксонов в растущие волокна и для восстановления нерва. Введение отдельных веществ, таких как ганглиозиды, которые встречаются в нервной ткани в высоких концентрациях, как было показано, способствует регенерации волокон [3, 9, 11, 13, 15, 29]. Поэтому представляется возможным, что эффективная активация повышенных уровней транскрипции и трансляции может способствовать регенерации периферических нервов. В этом контексте уридин и цитидинфосфат представляют значительный интерес, поскольку они не только представляют компоненты ДНК и РНК, но также выполняют важную функцию в биосинтезе фосфолипидов и гликолипидов.

Последние необходимы для формирования и созревания аксонов и миелиновых оболочек. Основываясь на исследованиях после повреждения с размождением нервного волокна, есть основания полагать, что стимуляция поглощения предшественников нуклеотидов в поврежденной нервной ткани отражает увеличение пула нуклеотидов и изменения включения нуклеотидов в определенные типы РНК [14, 16]. В обоих исследованиях нервную ткань инкубировали *in vitro* с [3H] уридином или [3H] цитидином на ранних стадиях регенерации. После повреждения с размождением седалищного нерва крыс в течение исследуемого периода, который длился до 8 дней, было обнаружено увеличение включения [32P] фосфата в нуклеотиды, уридин и цитидин трифосфат показали наиболее высокое и устойчивое увеличение включения [25].

Тем не менее, о детализированных исследованиях влияния нуклеотидов на длительную регенерацию нерва не сообщалось. В настоящем исследовании были предприняты попытки проанализировать влияние введения нуклеотидов после повреждения с размождением периферических нервов на электронейрофизиологические и морфометрические параметры при долгосрочной регенерации нервных волокон *in vivo*.

Материалы и методы

В общей сложности, в пластиковых клетках содержали 96 самок крыс Уистара в возрасте 7 недель со средним весом 165 г и кормили стандартной пищей и позволяли пить водопроводную воду без ограничений. Введя эфирный наркоз, специальными щипцами крысам освобождали правый седалищный нерв и повреждали, сдавливая его в течение 2 мин (длина повреждения 2.2 мм) (давление раздавливания 18 630 кПа) в 1 см от коленного сустава. Процедура проводилась под микроскопом для препарирования. После этого прооперированным крысам ежедневно делали внутримышечные инъекции (в левую четырехглавую мышцу) уридинмонофосфата (UMP 3.0 мг/кг массы тела), цитидинмонофосфата (UMP 2.5 мг/кг массы тела), UMP плюс CMP (3.0 и 2.5 мг/кг массы тела; H. Trommsdorff GmbH & Co, Alsdorf, FRG) или физиологического раствора (контрольная группа), соответственно.

Одна контрольная группа не подвергалась повреждениям (контрольная группа). Крысы из этой группы получали равный объем физиологического раствора. Через 20, 40 и 60 дней после травмирующей операции, соответственно, под эфирным наркозом выполнялись электронейрофизиологические исследования правых икроножных нервов. Исследование выполнялось в виде измерений отдельных волокон с помощью накопительно-го осциллографа VKS 22-16 (VUCO Elektronische GmbH, Mühlheim, FRG) для изучения электрофизио-

логии аферентов II типа после возбуждения периферических рецепторов и для изучения скорости нервной проводимости миелинизированных классов моторных волокон, соответственно [22-23]. Затем, на расстоянии 5 мм от нижней части области повреждения, под микроскопом, тщательно препарировали правый общий малоберцовый нерв, разрезали на сегменты длиной 5 мм, держали в течение 4 ч в 4 % глутаральдегиде в 0.1 моль/л какодилатном буфере (4 °C, pH 7.2), после чего держали в 1 % осмия тетроксиде (0,1 моль/л какодилатного буфера), обезвоженном в ацетоне с повышающейся концентрацией и залитом в аралдит.

Поперечные срезы нерва, окрашенные полутонким (1 мкм) тионином и акридином в оранжевый цвет (ТАО), исследовали с помощью интерактивной автоматической системы анализа изображений с использованием масляного иммерсионного объектива x 100 и программы IMAGE C/NERVE-NEUROPATHY [32] (разрешение: 512 x 512 пиксель, 0,17 мкм/пиксель).

Исследовали следующие морфологические особенности регенеративного ответа: плотность миелинизированных волокон каждого нерва и площадь поперечного сечения волокон, диаметр волокон, площадь аксонов, площадь и толщина миелина каждого волокна [33]. Для всех отдельных волокон были рассчитаны отношения площади аксона к общей площади волокон («соотношение g»).

Все численные данные выражали в виде среднего: \pm SEM, а статистическое сравнение проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия Колмогорова-Смирнова. Кроме того, в качестве 50%-ных процентильных блочных диаграмм использовали множественные и спиральные диаграммы с центральными линиями для медиан и вертикальными расширениями для максимальных и минимальных значений (Statgraphics, STSC Inc., Роквилл, США).

Таблица 1. Параметр скорости проводимости одиночного афферентного волокна икроножного нерва (афференты типа II)

	День 20 ($m \cdot s^{-1}$)	День 40 ($m \cdot s^{-1}$)	День 60 ($m \cdot s^{-1}$)
UMP/СМР	Не измеряем (n-5)	15.6 ± 2.8 (n-12)**	25.5 ± 2.6 (n-10)*
UMP			22.8 ± 1.5 (n-13)
СМР			24.2 ± 1.4 (n-10)
Прооперирован. контр. группа	Не измеряем (n-5)	12.6 ± 1.9 (n-12)	23.5 ± 2.2 (n-13)
Контрольная группа			42.1 ± 2.9 (n-11)***

Величины являются средними ± SEM. Количество крыс в скобках * = 10 % ≥ p ≥ 5 % (тенденция против проопер. контр. группы). ** p ≤ 5 %, *** p < 1 %, значимость против проопер. контр. группы. Другие сравнения не значимы.

Результаты

Спустя 40 дней скорость проводимости одного волокна всех афферентов типа II была увеличена с помощью UMP/СМР (табл. 1, рис. 1). Через 60 дней после начала эксперимента у одной и той же группы крыс электрофизиология выявила тенденцию к увеличению скорости проводимости отдельного афферентного волокна. Наблюдалась тенденция к увеличению средней функции одиночного нервного волокна через 40 дней (UMP/СМР; табл. 2) и через 60 дней (UMP, табл. 2).

Через 40 дней плотность волокон существенно не отличалась между прооперированными контрольными группами и группой UMP/СМР (табл. 3). Средняя площадь волокна, средний диаметр волокна, средний периметр волокна, средняя площадь миелина и средняя толщина миелина существенно не различались (p ≥ 5 %), но систематическая тенденция к увеличению показателей была очевидна для группы UMP/СМР (10 % ≥ p ≥ 5 %). Явных изменений в областях аксонов не было. В результате наблюдалась общая тенденция к тому, что соотношение g будет ниже у крыс группы UMP/СМР, чем у прооперированной контрольной группы.

Спустя 60 дней после травматического повреждения морфометрический анализ выявил значительное снижение количества миелинизированных волокон на единицу площади у крыс группы UMP/СМР по сравнению с прооперированными животными, получавшими физиологический раствор (табл. 4). Значимых различий

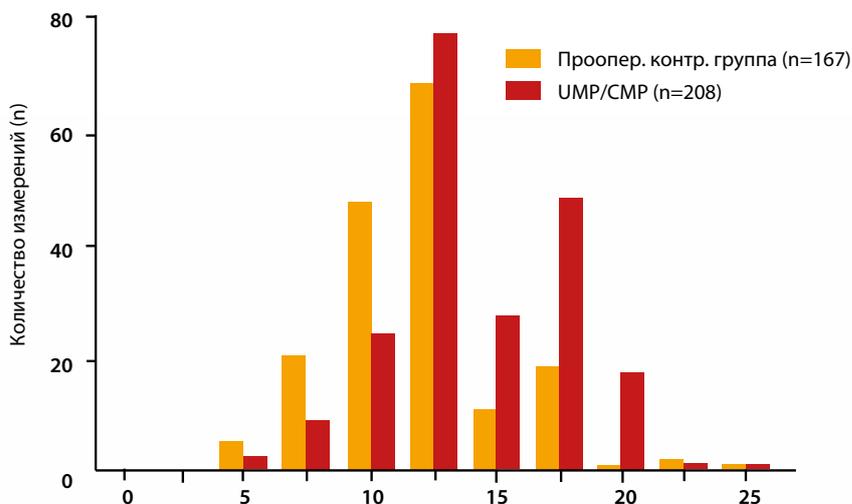


Рисунок 1. Гистограммы скорости проводимости одного афферентного волокна на 40 день: значительное отклонение вправо (UMP/СМР, p ≤ 5 %)

Таблица 2. Параметры скорости проводимости одного афферентного волокна икроножного нерва

	День 20 ($m \cdot s^{-1}$)	День 40 ($m \cdot s^{-1}$)	День 60 ($m \cdot s^{-1}$)
UMP/СМР	Не измеряем (n-5)	17.0 ± 2.7 (n-9) *	31.3 ± 7.9 (n-4)
UMP			33.3 ± 11.5 (n-5) *
СМР			27.8 ± 3.0 (n-4)
Прооперирован. контр. группа	Не измеряем (n-5)	14.6 ± 2.4 (n-10)	24.4 ± 262 (n-5)**
Контрольная группа			55.0 ± 14.1 (n-6) ***

Величины являются средними ± SEM. Количество крыс в скобках * = 10 % ≥ p ≥ 5 % (тенденция против проопер. контр. группы). ** p ≤ 5 %, *** p < 1 %, значимость против проопер. контр. группы. Другие сравнения не значимы.

в плотности миелинизированных волокон в нервах у крыс с UMP/СМР и неоперированных животных контрольной группы (только тенденция: 10 % ≥ p ≥ 5 %) обнаружено не было. Плотность воло-

кон была значительно увеличена у прооперированных животных контрольной группы по сравнению с неоперированными животными контрольной группы. У крыс, получавших UMP/СМР, наблюдались

Таблица 3. Параметры нервной морфометрии у крыс, леченных UMP/CMP и прооперированных животных контрольной группы, день 40

	UMP/CMP (n=13)	Проопер. контр. группа (n=11)
Плотность волокна (н/мм ²)	29 250 ± 3 848	30 058 ± 4 422
Площадь волокна (мкм ²)	13.7 ± 1.7*	12.6 ± 2.1
Диаметр волокна (мкм)	4.1 ± 0.7*	3.8 ± 0.3
Периметр волокна (мкм)	15.7 ± 0.6*	15.2 ± 1.3
Площадь аксона (мкм ²)	5.2 ± 1.9	5.6 ± 0.9
Площадь миелина (мкм ²)	7.6 ± 1.5*	7.3 ± 1.2
Толщина миелина (мкм)	0.93 ± 0.65*	0.77 ± 0.23
Соотношение g	0.387 ± 0.060*	0.396 ± 0.034

Величины являются средними ± SEM. Количество крыс в скобках * = 10 % ≥ p ≥ 5 % (тенденция против проопер. контр. группы). Другие сравнения не значимы. Соотношение g = соотношению аксона к общей площади волокна

более высокие значения площади волокон и диаметра волокон за счет увеличения площади аксона и миелина по сравнению с крысами из контрольной группы (табл. 4, рис. 2 а-с). Такие изменения не обнаружены ни в группе, получавшей UMP, ни в группе крыс с CMP (табл. 4). Из-за сбалансированного ускорения созревания аксонов и миелина в группе UMP/CMP достоверных различий между соотношениями g этой группы и контрольной группы не выявлено. Через 60 дней после повреждения все параметры морфометрии поперечного сечения нервных волокон показали достоверно более высокие значения у неоперированных животных, чем у контрольной группы крыс. Среднее число профилей волокон в данном сечении, измеренное в данном исследовании, составило 359.

Последующие хронологические наблюдения за повреждениями с размытием подтвердили, что после кратковременной регенерации количество миелинизированных волокон в дистальных сегментах нерва превышает количество проксимальных сегментов [28] и что количество избыточных аксональных отростков со временем уменьшается [19]. В настоящем исследовании после того, как регенерированные аксоны установили связи со своими мишенями, у крыс, получавших UMP/CMP, наблюдалось достоверное снижение плотности миелинизированных волокон по сравнению с прооперированными животными контрольной группы и близкое к нормальным значениям по сравнению с неоперированными животными контрольной группы. Крысы, по-

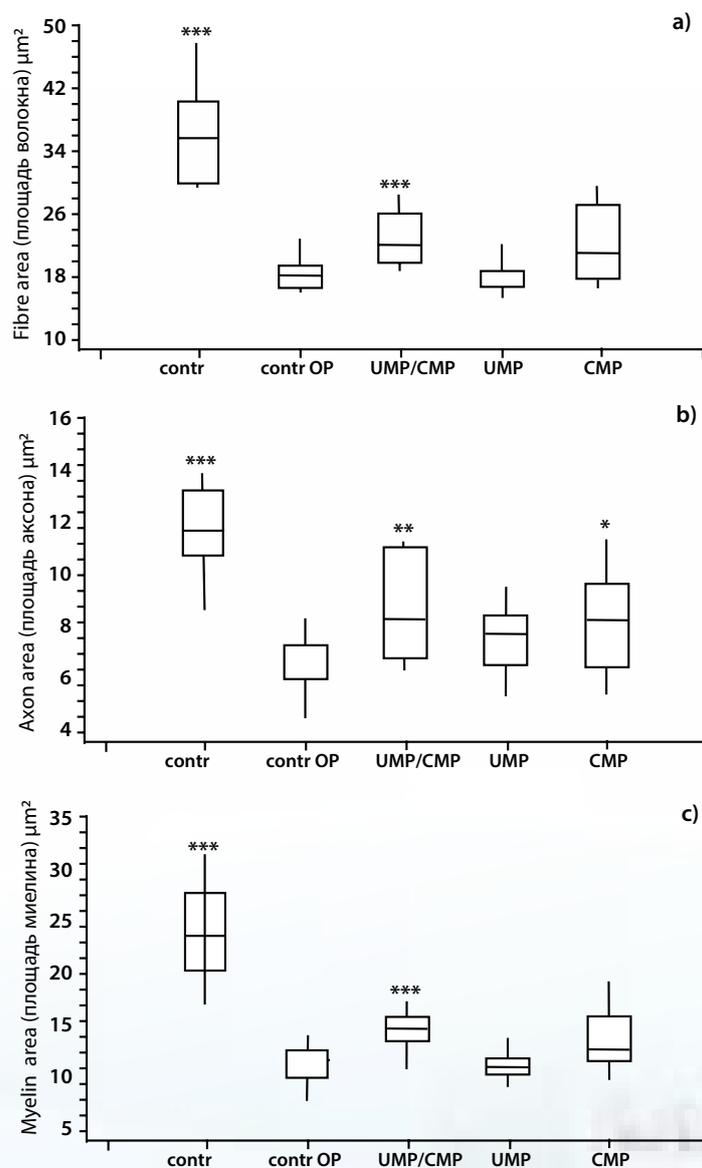


Рисунок 2: а) Блочная диаграмма перцентилей для площади волокна. *** Значимость ($p \leq 1\%$) против проопер. контр. группы, б) Блочная диаграмма перцентилей для площади аксона. * Тенденция ($10\% \geq p \geq 5\%$) против проопер. контр. группы, ** Значимость ($p \leq 5\%$) против проопер.контр. группы, *** Значимость ($p \leq 1\%$) против проопер. контр. группы. с) Блочная диаграмма перцентилей для площади миелина. *** Значение ($p \leq 1\%$) против проопер. контр. группы.

Таблица 4. Параметры нервной морфометрии у крыс, леченных нуклеотидами (UMP плюс CMP, UMP, CMP), контрольная группа с повреждением (проопер. контр. группа) и неоперированные крысы (контрольная группа), день 60

	UMP/CMP (n=10)	UMP (n=13)	CMP (n=11)	Проопер. контр. группа (n=12)	Контрольная группа (n=12)
Плотность волокна (н/мм ²)	19 862 ± 3 067**	25 142 ± 4 580	24 170 ± 4 308	25 143 ± 5 623	17 131 ± 3 755***
Площадь волокна (мкм ²)	22.9 ± 3.5***	18.7 ± 3.5	23.3 ± 4.4	17.9 ± 2.8	36.0 ± 6.1***
Диаметр волокна (мкм)	5.0 ± 0.3***	4.6 ± 0.4	4.9 ± 0.5	4.5 ± 0.4	6.3 ± 0.5***
Площадь аксона (мкм ²)	8.6 ± 2.0**	7.6 ± 1.6	8.2 ± 1.8*	6.8 ± 1.2	12.2 ± 2.2***
Площадь миелина (мкм ²)	14.3 ± 1.9***	11.1 ± 2.0	13.1 ± 2.8	11.2 ± 1.7	23.8 ± 4.4***
Толщина миелина (мкм)	1.06 ± 0.10**	0.90 ± 0.09	0.99 ± 0.11	0.94 ± 0.08	1.34 ± 0.16***
Соотношение g	0.325 ± 0.040	0.362 ± 0.033***	0.344 ± 0.028**	0.329 ± 0.018	0.341 ± 0.039

Величины являются средними ± SEM. Количество крыс в скобках * = 10 % ≥ p ≥ 5 % (тенденция против проопер. контр. группы). ** p ≤ 5 %, *** p < 1 %, значимость против проопер. контр. группы. Другие сравнения не значимы. Соотношение g = соотношение аксона к общей площади волокна

лучавшие только UMP или CMP, не показали аналогичного снижения плотности волокон через 60 дней, по сравнению с оперированными животными контрольной группы.

Данное исследование показало, что размер волокна в общем малоберцовом нерве, выраженный либо в виде площади, либо диаметра, значительно возрастает между 40 и 60 днями при комбинированном введении UMP/CMP. Сходные изменения влияют как на площадь миелина (толщина миелина), так и на более поздней стадии на площадь аксона у крыс, получавших UMP/CMP, что указывает на влияние общих или сходных механизмов контроля при длительной регенерации как для клеток Шванна, так и для аксонов. Такие эффекты не проявляются после однократного введения препарата [30, 31].

Увеличение результатов изменения поперечного сечения нерв-

ных волокон, наблюдаемое через 40 и 60 дней в группе UMP/CMP, связано с ускорением скорости проводимости одного афферентного (значимость или тенденция) или эфферентного (тенденция) волокна, хотя уровни значимости морфологии и электрофизиологии относительно периода регенерации коррелируют не сильно.

Известно, что четыре различные молекулы (ганглиозиды, АСТН (4-10) > фактор роста нервов и db-cAMP) являются усилителями регенерации периферических нервов [2, 5, 6, 8, 10-11, 17-18, 20, 26, 36]. В отношении АСТН (4-10) некоторые выводы не являются окончательными [11], и в одном исследовании [11] было показано пагубное влияние db-cAMP на регенерацию седалищного нерва крыс. Еще меньше информации имеется о долгосрочном влиянии ганглиозидов на регенерацию нервов.

Регенерация периферических нервов включает значительное изменение приоритетов синтеза нейрона и клеток Шванна, что требует изменений в геномной программе, приводящих к увеличению производства предшественников РНК и увеличению синтеза РНК [14, 16, 25, 27]. Точное метаболическое будущее введенных нуклеотидов не ясно [25]. Одни могут быть использованы для синтеза нуклеиновых кислот, другие - в энергетическом метаболизме [25]. Полное биохимическое объяснение морфологических результатов, полученных после введения нуклеотидов, является одной из целей дальнейших исследований.

Представленные здесь результаты указывают на то, что введение нуклеотидов, возможно, представляет собой новую возможность для лечения травматических поражений периферических нервов.

Список литературы

1. Alberghina M., Viola M., Giuffrida A.M., Neuroshem. Kes.9, 887 (1984)
2. Bijlsma W.A., Jennekens F.C. I., Schotman P. Gispens W.H., Muscle Nerve 6, 104 (1983)
3. Bose B. Osterholm J.L., Kalia M., Neurosci. Lett. 63, 165 (1986)
4. Chakraborty G., Yu M., Luo D., Sturman, J. A., Ingoglia, N. A., J. Neurosci. Res. 25, 503 (1990)
5. Dekker A.M., Exp. Neurol, 99, 490 (1988)
6. De Koning P., Gispens W. H., Peptides 8, 415 (1987)
7. Edwards P.M., Van der Zec C.E. E. W. M., Verhaagen J., Schotman P., Jennekens F. Cr. L., Gispens W. H. J. Neurosci. Sci. 64, 333 (1934)
8. Gershenbaum M.R. Roisen F.J., Neuroscience 5, 1565 (1980)
9. Gorio A., Marini P., Zanoni R., Neuroscience 8, 417 (1983)

Нуклео Ц.М.Ф. ФОРТЕ

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№Н014762 от 02 мая 2018 г.

Торговое название

Нуклео Ц.М.Ф. ФОРТЕ

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения в комплекте с растворителем.

Состав

Одна ампула препарата содержит **активные вещества** – цитидин 5'-динатрий монофосфат 10,00, уридин 5'-тринатрий трифосфат, уридин 5'-динатрий дифосфат, уридин 5'-динатрий монофосфат (всего) 6,00 (эквивалентно содержанию уридина 2,66) **вспомогательные вещества**: маннитол **состав растворителя**: натрия хлорида, вода для инъекции.

Описание

Порошок лиофилизированный белого или почти белого цвета, гигроскопичен. Растворитель – прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Препараты для лечения заболеваний нервной системы прочие. Код АТХ N07XX

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Компоненты этого препарата имеют органическое происхождение, которые уже присутствуют в биологических жидкостях, обуславливает трудность проведения фармакокинетических исследований препарата, и это послужило основанием проведения исследования с использованием продукта, меченного радиоактивными изотопами. Цели этого исследования заключались в оценке абсорбции и фармакокинетики УМФ, ЦМФ, а также УТФ.

После применения 14С-УМФ дозой 4,97 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C_{max}), составляющие 1,749 мг/кг, достигались через 10 минут. Затем радиоактивность быстро выводилась с периодами полувыведения 0,5 и 0,6 часа для альфа-распределения и бета-элиминации, соответственно.

После применения 14С-ЦМФ дозой 4,83 мг/кг, значение C_{max} , составляющие 1,567 мг/кг, достигались через 20 минут. Затем радиоактивность быстро выводилась с соответствующими периодами полувыведения 1,0 и 3,8 часа.

После применения 14С-УТФ дозой 4,86 мг/кг, значение C_{max} , составляющие 1,291 мг/кг, достигались через 20 минут. Затем радиоактивность быстро выводилась с соответствующими периодами полувыведения 1,2 и 5,0 часов.

Был обнаружен тот же самый путь метаболизма у УМФ и УТФ, т.е. быстрое превращение через урацил до, как минимум, одной более полярной радиоактивной фракции.

Соединение ЦМФ быстро превращалось в цитозин, урацил и, как минимум, одну более полярную радиоактивную фракцию. Поэтому цитозин, в основном, превращался в урацил. Эти результаты указывают на то, что в крови наблюдался менее быстрый метаболизм урацила в присутствии цитозина, который образовывался из исходного принятого соединения – ЦМФ.

Фармакодинамика

Нуклео Ц.М.Ф. Форте содержит ряд нуклеотидов: цитидина монофосфат (ЦМФ), уридина трифосфат (УТФ), которые широко используются для лечения заболеваний ПНС (периферической нервной системы).

С биохимической точки зрения, действие этих двух компонентов можно описать следующим образом: ЦМФ принимает участие в синтезе комплекса липидов, которые образуют нейрональную мембрану, главным образом сфингомиелин – основной компонент миелиновой оболочки. ЦМФ также является предшественником нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), которые, в свою очередь, являются основными элементами клеточного метаболизма (например, в белковом синтезе). УТФ действует как кофермент в синтезе гликолипидов, нейрональных структур и миелиновой оболочки, дополняя действие ЦМФ. Кроме того, он действует как источник энергии в процессе сокращения мышц. В общем, ЦМФ и УТФ принимают участие в синтезе фосфолипидов и гликолипидов, которые, в основном, составляют миелиновую оболочку и другие нервные структуры. Это приводит к интенсивной метаболической активности, способствующей, в свою очередь, процессу регенерации миелиновой оболочки, регулируя демиелинизацию при периферических нервных повреждениях. Таким образом, объединение действия ЦМФ и УТФ способствует регенерации миелиновой оболочки, правильному проведению нервного возбуждения и восстановлению мышечной трофики. Нуклео Ц.М.Ф. Форте обеспечивает организм фосфатными группами, необходимыми для объединения моносахаридов с керамидами для формирования нервных оболочек, и фосфатидными кислотами, составляющими сфингомиелин и глицерофосфолипиды – основные компоненты миелиновой оболочки. Таким образом, обеспечивается устойчивый трофический эффект, более полное созревание и регенерация аксональных нервных волокон. В результате чего уменьшается воспаление и нормализуется чувствительность поврежденного участка аксона, что способствует восстановлению аксонального транспорта.

Показания к применению

- ишиалгия
- радикулиты
- диабетическая полинейропатия
- алкогольные полиневриты
- опоясывающий лишай

- невралгия лицевого, тройничного, межреберных нервов
- люмбаго

Способ применения

Порошок лиофилизированный растворить в 2 мл растворителя и вводить внутримышечно сразу после разведения.

Взрослым: по 2 мл (1 ампула) 1 раз в день.

Курс лечения до 21 дня.

Детям с 2-х лет: 2 мл (1 ампула) 1 раз в 2 дня.

Курс лечения 6–12 дней.

Побочные действия

Не были описаны, но в случае возникновения любых неблагоприятных реакций, связанных с применением препарата, проконсультируйтесь с вашим лечащим врачом.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- детский возраст до 2-х лет

Лекарственные взаимодействия

Не известны.

Особые указания

Беременность и период лактации

Целесообразность приема устанавливается в зависимости от преобладания преимуществ приема над потенциальным риском.

Особенности влияния на способность управлять автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Передозировка

В связи с малой токсичностью препарата вероятность передозировки мала.

Форма выпуска и упаковка

Порошок лиофилизированный помещают в ампулы оранжевого нейтрального стекла с кольцом для вскрытия.

По 2 мл растворителя в ампулы бесцветного нейтрального стекла с кольцом для вскрытия.

По 3 ампулы с препаратом и 3 ампулы с растворителем вкладывают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Феррер Интернациональ, С.А.,
Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона,
Испания.

Владелец регистрационного удостоверения

Феррер Интернациональ, С.А.,
Гран Виа Карлос III, 94, 08028, Барселона,
Испания.

10. Hengs U., 283, Goldschmit R., Tullner H.U., Arch. Ini. Pharmacodyn. 283, 229 (1986)-
11. Knoop B., Hurtado H., van den Bosch den Aguilar, P. Neurosci. Lett. 110, 180 (1990) –
12. Kuecherer-Ehrei A., Graeber M.B., Edgar D., Thoenen H. Krcutzberg G.W., J. Neurocytol. 19, 101 (1990)
13. Lang W., Stotzem C.D., J. Neurochem. 53, 929 (1989)
14. Langford C.J., Scheifer J.W., Jeffrey P.I., Austin L.J. Neurochem, 34, 531 (1980)
15. Mengs U., Stotzem C.D., Eur. J. Pharmacol, 142, 419 (1987)
16. Moses E.K., Langford C.I., Austin L.; Biochem. Int. 5, 177 (1982)
17. Muller H., Exp. Neurol. 101, 228 (3988)
18. Maller H., Williams L.R. Varon S., Brain Res. 413, 320 (1987)
19. Ohara S., Ikuta F., J. Neurspath. Appl. Neurobiol. 14, 229 (1988)
20. Pichichero M., Science 182, 724 (1973)
21. Saint-Come C., Strand F.L., Peptides 9 (Suppl. 1), 215 (1988)
22. Schalow G., Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 29, 33 (1989)
23. Schalow G., Lang G., Neurosurg. Rev, 12, 223 (1989)
24. Shyne-Atilwal S., Riccio R.V. Chakraborty G., Ingoglia N.A., Science 231, 603 (1986)
25. Kanie M., Brain Res. 415, 270 (1987)
26. Sparrow J.R., Grafstein B., Exp. Neurol. 77, 230 (1982)
27. Tetzlaff W. Graeber M.B., Kreutzberg Cr.W., Exp. Brain Res. (Suppl. 13), 3 (1986)
28. Toft P.B., Fugleholm K., Schmalbruch H., Muscle Nerve 11, 880 (1988)
29. Triban C., Guidolin D., Fabris M., Marini P., Schiavinato A., Dona M., Rortolami M.C., DiGiamberardino L., Fiori M.G., Diabetes 38, 1012 (1989)
30. Wattig B., Schalow G., Cervós-Navarro J., Warzok R., in preparation
31. Wattig B., Schalow G. Madauss M., Heydenreich F, Cervós-Navarro J., Warzok R., Acta Histochem. Suppl. 42, 333 (1992)
32. Wattig B., Schalow G., Warzok R., Cervós Navarro J., Clin. Neuropathoi, 10, 277 P., (1991)
33. Wattig B., Warzok R., Zglinicki T., Hufnagl P. in preparation
34. Yao J.K., Biochem, Biophys. Acta 712, 542 (1982)
35. Yao J.K., Natarajan V., Dyck P.J., J. Neurochem. 35, 933 (1980)
36. Yasuda T., Sobue G., Ito T., Mitsuma T., Takahashi A., Brain Res. 524, 54 (1990)

Выражение признательности

Авторы благодарят фармацевтическую компанию Н. Trommsdorff GmbH & Co, Альсдорф, ФРГ, за предоставленные нуклеотиды.

Гиперальдостеронизм у детей и подростков



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

В.В. Смирнов, д.м.н., профессор, Л.И. Бикбаева
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

В обзорной статье рассмотрены современные данные об этиологии, патогенезе, клинике, генетической диагностике гиперальдостеронизма у детей и подростков. Описаны фенотипические признаки, характерные для этого синдрома.

Ключевые слова: альдостерон, артериальная гипертензия, генетическая диагностика, гиперальдостеронизм, гипернатриемия, гипокалиемия, дети, надпочечники, страничка педиатра, тубулопатии, ангиология, педиатрия, терапия, уронефрология.

V.V. Smirnov, L.I. Bikbaeva

Hyperaldosteronism in children and adolescents

The review article considers current data on the etiology, pathogenesis, clinical picture, genetic diagnostics of hyperaldosteronism in children and adolescents. Phenotypic signs characteristic of this syndrome are described. Diagnostic methods and treatment strategies are presented.

Keywords: aldosterone, arterial hypertension, genetic diagnostics, hyper aldosteronism, hypernatremia, hypokalemia, children, adrenal glands, tubulopathy, pediatric, therapy, urology.

Псевдоальдостеронизм

Псевдоальдостеронизм – группа патологических заболеваний, при которых проявления синдрома гиперальдостеронизма связаны не с избытком самого альдостерона, а с повышением количества других минералокортикоидов или с дефектом минералокортикоидных рецепторов. В эту группу включены также тубулопатии, при которых гиперальдостеронизм скорее вторичный.

Псевдоальдостеронизм типа I при болезни Иценко-Кушинга (БИК) связан с усиленным образованием АКТГ и стимуляцией синтеза всех гормонов коры надпочечников, в том числе с избыточным образованием в пучковой зоне ДОК и кортикостерона.

Минералокортицизм при БИК обычно сравнительно легкой относительно тяжести водно-электролитных нарушений и АГ, но редко, при большой кортикотропиноме, развивается резко выраженная гипертензия с нейромышечными и почечными нарушениями.

Дополнительным патогенетическим фактором псевдоальдостеронизма при БИК служит усиленное связывание кортизола с МКР. Из-

вестно также выраженное анаболическое влияние глюкокортикоидов на печень, в результате чего усиливаются синтез и секреция ангиотензиногена, а значит, образование АГ-II. Последний повышает АД и стимулирует секрецию альдостерона.

Таким образом, в патогенезе синдрома минералокортицизма при кушингоидном синдроме имеются черты и гипоренинемического (первичного), и гиперренинемического, то есть вторичного альдостеронизма [10].

Псевдоальдостеронизм типа II имеет двойной патогенез. Во-первых, это дефицит вненадпочечниковых ферментов (11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы или 5 β -стероид-редуктазы), которые осуществляют метаболизм гидрокортизона соответственно в почках и крови. Во-вторых, снижение чувствительности глюкокортикоидных рецепторов либо повышение аффинности МКР. Возможен ятрогенный дефект этих ферментов в связи с назначением препаратов лакрицы.

При недостаточности 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (11 β -ГСД) возрастает интравенальная концен-

трация кортизола, который обладает довольно высокой аффинностью к МКР. При этом уровень в крови альдостерона и других минералокортикоидов остается нормальным, в связи с чем синдром получил название «неопределяемый альдостеронизм».

Существует врожденная и приобретенная форма данной патологии. Врожденная форма является аутомно-рецессивным дефектом гена, локализованного в хромосоме 16q22, который кодирует фермент 11 β -ГСД. Приобретенная форма связана с блокадой данного фермента глицирризиновой кислотой, которая содержится в карбеноксолоне (репарат, применяемый при асептических воспалениях слизистой рта) и лакрице (солодка).

Альдостерон и кортизол имеют одинаковую активность по отношению к МКР, находящемуся в дистальных канальцах почек. Однако в норме кортизол не оказывает действия на этот рецептор, так как рядом с ним находится фермент 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназа, который превращает кортизол в неактивный кортизон. При нарушении функции этого фермента кортизол

начинает проявлять минералокортикоидную активность в организме, что приводит к возникновению симптомов, сходных с гиперальдостеронизмом. Вследствие замедления выведения кортизола из сыворотки крови, содержание АКТГ снижено, поэтому симптомы гиперкортицизма не наблюдаются [20].

Заболевание обычно проявляется в детском возрасте замедлением роста и развития, тяжелой АГ, гипокалиемией, полиурией, полидипсией. Смертность при данной патологии высокая – до 19 %, что является результатом злокачественного течения АГ, которая может привести к нарушению мозгового кровообращения или сердечной недостаточности.

Возможна острая гипокалиемия и, в некоторых случаях, почечная недостаточность вследствие нефрокальциноза. Характерно, что практически все диуретики быстро вызывают у этих больных тяжелую гипокалиемию. Напротив, Верошпирон купирует данный синдром.

Диагностика заболевания основывается на определении отношения кортизона к кортизолу в сыворотке крови или их метаболитов тетрагидрокортизона и тетрагидрокортизола в моче. Оба соотношения при данной патологии значительно снижены. Другой способ – инфузия 11-[3H] кортизола с последующим определением $3H_2O$ в моче. При синдроме мнимого избытка минералокортикоидов продукция $3H_2O$ значительно ниже, чем в норме. Также выявляют наличие мутантного гена.

В лечении рекомендуется диета с ограничением поваренной соли и назначение блокаторов натриевых каналов дистальных отделов почек (триамтерена или амилорида), что уменьшает гиповолемию и снижает АГ [12].

Псевдоальдостеронизм III (тубулопатии) – генетически обусловленные синдромы, при которых имеется или дефект МКР, или нарушение транспорта различных анионов и катионов в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефрона [21].

Синдром Барттера – аутосомно-рецессивное заболевание, обу-

словленное дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в толстом восходящем колоне петли Генле, для которого характерно развитие гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза и гиперренинемического гиперальдостеронизма. Встречается с частотой 1,2 случая на 1 000 000 человек [22].

Основное нарушение при синдроме Барттера – снижение реабсорбции хлорида в толстом восходящем колоне петли Генле. Снижение реабсорбции хлоридов и, соответственно, натрия в петле Генле увеличивает поступление натрия в дистальный отдел нефрона и усиливает натрий-калиевый обмен в этом отделе. В результате увеличивается секреция калия в дистальном извитом канальце. Возникающая гипокалиемия стимулирует образование простагландина E2 почечными клетками и простагландина I2 эндотелиальными клетками.

Длительная стимуляция секреции ренина этими простагландинами приводит к гиперплазии юкстагломерулярного аппарата. Развивается гиперренинемия и повышается уровень ангиотензина II в крови. Однако стимулирующее действие ангиотензина II на кору надпочечников нивелируется гипокалиемией, поэтому уровень альдостерона при синдроме Барттера повышается умеренно. Вазопрессорному эффекту избытка ангиотензина II противодействует высокий уровень простагландина I2, в результате АД остается нормальным.

Для данного заболевания характерно постоянное снижение объема циркулирующей крови, что в сочетании со снижением количества электролитов в плазме стимулирует юкстагломерулярный аппарат почек. В свою очередь, высокое содержание ренина и альдостерона формирует вторичный альдостеронизм. Для этого синдрома характерны недоношенность, отечность, низкая масса тела при рождении, полиурия, полидипсия, мышечная гипотония, судороги.

В настоящее время при синдроме Барттера выявлено пять типов генетических мутаций.

Тип 1 – мутация гена NKCC2 (локус SLC12A1, хромосома 15q21.1),

первичный дефект натрий/калий-хлоридного котранспортера (Na-K-2CL) толстого восходящего колена петли Генле (OMIM 601678). Потеря натрия при данном типе заболевания ведет к снижению внутрисосудистого объема, активации продукции ренина и альдостерона, повышению фракционной экскреции калия с последующей гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

Тип 2 – мутация гена ROMK (локус KCNJ1, хромосома 11q24.3), нарушение функции канала ROMK (АТФ-чувствительный ректифицирующий калиевый канал) толстого восходящего колена петли Генле. Нарушение функции канала ROMK препятствует возвращению реабсорбированного калия в просвет толстого восходящего колена петли Генле, что снижает функцию $Na^+K^+2Cl^-$ -котранспортера (OMIM 241200). При неонатальном варианте синдрома Барттера развивается гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Тип 3 – мутация гена CLCNKB (1p36.13), дефект структуры канала CLC-Kb (почечноспецифичный хлоридный канал) толстого восходящего колена петли Генле. Является наиболее распространенной формой (OMIM 607364). Сопровождается нарушением транспорта хлоридов через базолатеральную мембрану обратно в циркуляцию, что ведет к гиповолемии и последующей активации РААС с развитием гипокалиемического метаболического алкалоза. Нефрокальциноз отсутствует.

Тип 4 – мутация гена BSND (1p32.3), нарушение структуры мембрано-связанной субъединицы хлоридных каналов CLC-K (CLC-Ka, CLC-Kb). Помимо симптомов, характерных для псевдоальдостеронизма, дефект данного гена вызывает сенсоневральную глухоту (OMIM 602522).

Тип 5 – вызван мутациями (CLCNKA) с активацией кальций-чувствительных рецепторов (CaSR). Клинически схож с типом 1, но умеренно выражен.

В целом заболевание может проявиться в неонатальном периоде. Для подтверждения диагноза следует проводить генетические исследования.

Однако синдром Барттера может быть ятрогенным, когда нарушение функции канальцев обусловлено токсической нефропатией при лечении гентамицином, или связанным с длительным применением тиазидных и петлевых диуретиков [8].

Синдром Гительмана (OMIM 263800) – семейная гипокалиемическая гипомагниемия, сольтеряющая тубулопатия, характеризующаяся гипокальциурией и вторичным альдостеронизмом, который приводит к метаболическому алкалозу.

Для заболевания характерен аутосомно-рецессивный тип передачи. Причина синдрома – мутация гена в локусе SLC12A3 на хромосоме 16q13. Ген кодирует тиазид-чувствительный Na⁺/Cl⁻-котранспортер (NCCT) в дистальных извитых канальцах. Дефект канала приводит к снижению транспорта ионов в дистальных извитых канальцах с последующим развитием гиповолемии и стимулирующей РААС. В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно, лишь изредка наблюдаются эпизоды лихорадки, рвоты, болей в животе, мышечной слабости, тетании.

Синдром Гительмана является гипокальциурическим вариантом синдрома Барттера. Мутация вызывает задержку натрия с компенсаторным повышением экскреции калия, магния по механизму, указанному ранее. Гипернатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия и метаболический алкалоз формируют классическую картину гиперальдостеронизма, однако сам уровень альдостерона не повышается.

Синдром Лиддла – редкое аутосомно-доминантное заболевание, развивающееся в результате нарушения нормального функционирования эпителиального натриевого канала. Мутации генов SCNN1B, SCNN1G (локус 16p12.2) приводят к нарушению структуры β- и γ-субъединиц амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов (ENaC), связывающих канальцев и главных клеток кортикальных собирательных трубочек [24].

Это вызывает увеличение объема циркулирующей крови, повышение

реабсорбции натрия в почечных канальцах, алкалоз со сниженным содержанием калия. Избыток натрия в плазме и гиперволемиа ведут к АГ, что подавляет секрецию ренина и альдостерона.

Клинически синдром Лиддла проявляется с первых лет жизни гипертензией, гипокалиемией и алкалозом, хотя ранее считалось, что это болезнь взрослого населения. Симптоматика сходна с гиперальдостеронизмом, однако уровень АРП и альдостерона понижен по механизму обратной связи. Со временем развивается хроническая болезнь почек.

Диагностика заболевания основывается на наличии тяжелой АГ, биохимических показателях (упорной гипокалиемии, гипернатриемии), в суточной моче калиурия и снижение экскреции натрия, никтурия, в крови низкий уровень ренина и альдостерона. Всем больным следует проводить генетические исследования.

Для постановки диагноза рекомендуется исследование кислотно-щелочного состава крови (рН крови, стандартный бикарбонат – HCO₃⁻, BE), проведение биохимического анализа крови (определение уровня калия, натрия, хлоридов, креатинина, АРП и уровень альдостерона плазмы).

Единственный эффективный способ лечения – применение препаратов, снижающих проницаемость клеточных мембран дистальных отделов почечных канальцев для ионов натрия (триамтерен или амилорид), которые нормализуют АД и метаболические нарушения. При формировании хронической болезни почек проводится их пересадка [25].

Синдром Геллера (мутация МКР) – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное мутацией в участке кодирования информации о МКР, связывающих стероиды. Рецептор становится постоянно активным с сохранением возможности дополнительной стимуляции альдостероном. В результате развивается АГ, начинающаяся до двадцатилетнего возраста. МКР приобретает способность активироваться под дей-

ствием прогестерона (в норме прогестерон связывается с рецептором, но не активирует его). В результате это заболевание может проявиться резким повышением давления во время беременности, когда уровень прогестерона увеличивается в сотни раз. Также следует заметить, что при данной патологии блокатор минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон, наоборот, стимулирует МКР [26].

Синдром Гордона – редкое заболевание, наследуемое аутосомно-доминантно и проявляющееся избыточной активацией тиазид-чувствительного Na⁺-Cl⁻-котранспортера (NCCT), а также других ион-транспортирующих каналов [20].

Развитие заболевания связано с мутацией в одном из двух генов: PRKWINK1 (12p13) и PRKWINK4 (17p). Повышение активности канала приводит к задержке натрия, воды и, как следствие, к АГ, гиперкалиемии и ацидозу. При этом заболевании наблюдается снижение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона в крови.

Особенностью данного синдрома является повышенная чувствительность к тиазидным диуретикам (у пациента с АГ тиазиды снижают систолическое и диастолическое давление на 13 и 10 мм рт. ст. соответственно, а у больных синдромом Гордона на 55 и 25 мм рт. ст. соответственно) [25].

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН)

Этиология ВГКН связана с экспрессией аномальных генов, кодирующих недостаточность ферментов биосинтеза кортикостероидов, что сопровождается дефицитом одних, но компенсаторным избытком других гормонов и двусторонней гиперплазией коры надпочечников. Гипертоническая форма ВГКН встречается при дефиците 11β-гидроксилазы и дефиците 17α-гидроксилазы [27].

Дефицит 11β-гидроксилазы является следствием мутации CYP11B1-гена. Это митохондриальный фермент, превращающий 11-дезоксикортизол в кортизол и 11-дезоксикортикостерон в кортикостерон. Недостаточность данного фермента

ведет к снижению концентрации указанных гормонов в крови. Следствием снижения уровня кортизола является стимуляция синтеза АКТГ, что вызывает развитие внутриутробной гиперплазии обоих надпочечников [12].

В результате происходит изменение синтеза стероидных гормонов, синтезирующихся без участия 11β -гидроксилазы: 11-ДОК, дегидроэпиандростерон, андростендион. 11-дезоксикортикостерон и его метаболиты обладают минералокортикоидной активностью. Их повышение вызывает задержку натрия, воды в организме. При этом активность РААС снижается по типу обратной связи.

Гипернатриемия, гиперволемиа приводят к повышению АД. Однако АГ редко выявляется до 3–4 лет в связи с редким измерением этого показателя. При наличии стойкого повышения АД у больных развиваются признаки, характерные для гипертонической болезни с поражением органов-мишеней: расширение границ сердца, изменение сосудов глазного дна, поражение почек. Повышение АД не всегда соответствует уровню увеличения 11-ДОК. В некоторых случаях АГ у этих больных выявляется в старшем или подростковом возрасте (неклассическая форма). В этих случаях дефект гена *CYP11B1* неглубокий.

Недостаточность 11β -гидроксилазы приводит к выраженной гиперандрогении, формирующейся еще внутриутробно. К моменту рождения наружные гениталии девочек имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, половые губы могут напоминать мошонку. У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может быть умеренно увеличен половой член. После рождения быстро прогрессирует преждевременное половое и физическое развитие.

Диагноз устанавливают с помощью измерения базального и стимулированного АКТГ, уровня 11-дезоксикортизола, 11-ДОК и андрогенов. При 11β -гидроксилазной недостаточности уровень 11-дезоксикортизола повышен в 10–40 раз, а базальный уровень 11-дезоксикортикостерона

повышен в 10–15 раз. Уровни АКТГ, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), являющихся общим субстратом в процессе биосинтеза кортизола и минералокортикоидов, высокие. Содержание альдостерона и активность ренина плазмы часто снижены, может наблюдаться гипокалиемия. Обязательна визуализация надпочечников УЗИ, КТ, МРТ, с помощью которых выявляют их гиперплазию [28].

Основным методом терапии 11β -гидроксилазного дефицита является назначение глюкокортикоидов, которые подавляют выработку АКТГ. Адекватно подобранная доза глюкокортикоидных препаратов нормализует АД и обеспечивает правильный темп роста и костного созревания.

Дефицит 17 α -гидроксилазы (17,20-лиазы) – сравнительно редкая патология, при которой в избыточном количестве синтезируются предшественники альдостерона – кортикостерон, 11-дезоксикортикостерон. При этой патологии выявляется низкоренальная АГ и гипокалиемия. Заболевание характеризуется ауто-сомно-рецессивным типом наследования. Причина возникновения ферментопатии – инактивирующие мутации в гене *CYP17* (10q24.3).

Данный фермент реализует гидроксилирование прегненалона и прогестерона, которые необходимы для биосинтеза кортизола, а также превращения 21-стероидов в 19-стероиды (дегидроэпиандростерон и андростерон). Единственный ген 17 α -гидроксилазы (*CYP17*), расположенный на 10-й хромосоме, экспрессируется как в надпочечниках, так и в яичках.

Из-за дефицита кортизола усиливается секреция АКТГ, что приводит к избыточной секреции кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона. Уровень альдостерона чаще в пределах нормы, так как образование его из 11-дезоксикортикостерона регулируется РААС, активность которой подавлена избытком менее активных минералокортикоидов. В результате возникают гипокалиемия и АГ.

У мальчиков при рождении наружные гениталии могут быть сформированы по женскому типу, тестикулы гипоплазированы. В пу-

бертатном периоде выражены признаки первичного гипогонадизма (мужской псевдогермафродитизм). У девочек наружные и внутренние гениталии соответствуют гендерному полу. Однако в пубертатном возрасте также формируется гипергонадотропный гипогонадизм.

Подтверждают диагноз сниженные показатели кортизола, тестостерона, эстрадиола, резкое увеличение АКТГ и высокое содержание кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона. Уровень альдостерона нормальный или слегка снижен. Это связано с тем, что образование альдостерона из кортикостерона в клубочковой зоне надпочечников происходит под контролем ренин-ангиотензиновой системы, которая блокирована высоким уровнем 11-дезоксикортикостерона. Содержание ренина снижено.

Терапия при этом заболевании аналогична принципам лечения дефицита 11β -гидроксилазы, однако для нормализации АД доза глюкокортикоидов может потребоваться более высокая.

Этиопатогенез трех разновидностей псевдоальдостеронизма – ДОК- и кортикостерон-секретирующих аденом и карцином, а также идиопатической гиперплазии фетальной зоны коры надпочечников – не вполне ясен. В части случаев они представляют собой первичную неоплазию или дисплазию. Но у этой патологии может быть и дисрегуляторная природа. Например, повышенная чувствительность надпочечников к АКТГ, локальное (внутринадпочечниковое) или системное повышение концентрации катехоламинов либо частичный дефект ферментов стероидогенеза, проявляющийся с возрастом. В последнем случае речь идет о синдроме врожденной гиперплазии коры надпочечников с неполной пенетрантностью аномальных генов [10].

Альдостеронпродуцирующие карциномы у детей встречаются крайне редко. В клинике чаще наблюдаются смешанные аденокарциномы, секретирующие различные гормоны – кортизол, андрогены, эстрогены, реже повышенный уровень альдостерона.

Синдром идиопатической резистентности к глюкокортикоидам (СИРГ)

СИРГ является одним из самых редких и трудных для диагностики разновидностей псевдоальдостеронизма. По аналогии с синдромом Барттера, при котором снижена аффинность МКР, при СИРГ имеется такой же дефект в отношении глюкокортикоидных рецепторов. В результате снижается влияние глюкокортикостероидов на организм, компенсаторно возрастает секреция АКТГ и кортизола, на фоне чего, как показано выше, формируется гиперальдостеронизм [10].

Вторичный гиперальдостеронизм (ВГА) – самый распространенный тип гиперальдостеронизма, поскольку индуцируется многочисленными эндогенными, экзогенными и ятрогенными причинами. Ведущим патогенетическим фактором ВГА и его главным отличием от ПГА служит высокий уровень альдостерона и повышенная выработка ренина юкстагломерулярным аппаратом почек. При этом первичный гиперренизм связан с ренинсекретирующей опухолью, стенозом почечной артерии и сочетается с АГ. Все остальные формы ВГА – примеры вторичного гиперренизма, протекающие с нормальным АД.

Опухоль почки, исходящая из юкстагломерулярного аппарата. Основным патогенетическим звеном опухоли (рениномы) является избыточный синтез ренина, в результате чего запускается работа РААС и повышается синтез альдостерона. Однако даже если опухоль почки не связана с юкстагломерулярным аппаратом, она все равно сопровождается гиперренинемическим альдостеронизмом, так как, достигнув определенного размера, опухоль сдавливает или смещает почку, вызывая нарушение почечной перфузии, что стимулирует работу РААС [10].

Реноваскулярная (вазоренальная) гипертензия (РВАГ) – заболевание, характеризующееся повышением АД, которое развивается при нарушении кровообращения одной или обеих почек в результате недостаточного поступления крови. Повышение

АД в результате нарушения кровотока в почечных артериях может быть первичным звеном патогенеза АГ у пациента, а может явиться причиной развития рефрактерности у больного с имеющейся ранее гипертонической болезнью. В этом случае наблюдается резкое «утяжеление» течения АГ.

Наиболее часто причиной РВАГ являются атеросклероз и фиброзно-мышечная дисплазия почечных артерий. Значительно реже развитие реноваскулярной гипертензии обусловлено иными причинами (системные васкулиты, тромбоэмболии, врожденные аневризмы почечных артерий, травмы, ангиомы, нефробластома и др.) или внепочечной патологией (опухоли со сдавлением, метастазы, гематомы).

Фиброзно-мышечная дисплазия как причина развития вазоренальной гипертензии чаще встречается у молодых женщин до 30 лет. При этой патологии поражаются все слои артерий, но преимущественно медиа, в результате сосуд напоминает бусы. Врожденные аномалии почечных артерий встречаются редко, но в этом случае манифестация заболевания чаще наблюдается в детском возрасте.

Вследствие ишемии почки происходит повышение выработки ренина и активация синтеза ангиотензина и альдостерона. Если в патологический процесс вовлечена одна почка, то наблюдается компенсаторное повышение функции второй почки с увеличением диуреза и снижением АД [29].

Заболевания, сопровождающиеся отеками (сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени и др.). Патогенез ВГА при данных заболеваниях обусловлен гиповодемией, снижением онкотического давления и гипонатриемией. Падение онкотического давления приводит к перемещению внутрисосудистого натрия и воды в межклеточные пространства. Из-за гиповодемии и уменьшения концентрации натрия в сосудистом русле раздражаются барорецепторы, которые рефлекторным путем вызывают компенсаторное усиление секреции альдостерона под действием АДГ. Увеличение секреции альдостерона в условиях

перемещения внутрисосудистого натрия и воды в межклеточные пространства в еще большей степени способствует задержке жидкости и натрия в организме.

Усиление развития отеков вызывают и другие факторы: снижение инактивации альдостерона в печени, а также повышение проницаемости капилляров в результате повышения активности гиалуронидазы.

ВГА не имеет специфических клинических проявлений, поскольку является компенсаторным феноменом при многих заболеваниях и состояниях. Электролитные изменения, характерные для ПГА (гипокалиемия, гипернатриемия, гипертензия), при ВГА никогда не развиваются [30].

Клиническая картина

Клиническая картина гиперальдостеронизма представлена тремя характерными синдромами: артериальной гипертензией, нервносенсорномиопатическим синдромом и синдромом «гипокалиемической почки». Однако ни один из них не является абсолютным.

Артериальная гипертензия – самый частый клинический признак гиперальдостеронизма. В начале болезни она имеет умеренный характер, но способна быстро прогрессировать с развитием злокачественной формы, которая характеризуется гипертоническими кризами, устойчивостью к гипотензивной терапии и частым поражением органов-мишеней (сердца, почек, центральной нервной системы и др.). При стойком повышении концентрации альдостерона сужение сосудов связано не только со спазмом, но и с развитием фиброзно-мышечной дисплазии их стенок.

Выраженная гипокалиемия нарушает процессы возбуждения миокарда, что приводит к удлинению реполяризации кардиомиоцитов, выраженной гипертрофической кардиомиопатии с развитием аритмий вплоть до фибрилляции желудочков или асистолии, внезапной клинической смерти.

Гипокалиемия сопровождается гипернатриемией, что приводит к стойкому электролитному дисбалансу, проявляющемуся в тяжелых случаях

психоневрологическими, миопатическими и нейротрофическими симптомами, астеническим, тревожно-депрессивным или ипохондрически-сенестопатическим синдромами. Сенсорно-моторные нарушения при этом варьируют от легких парестезий и «судорожной готовности» (симптомы Хвостека, Труссо) до локальных и генерализованных судорог.

Тяжелой формой гипокалиемической и нервнотрофической миопатии является рабдомиолиз, массивный асептический некроз скелетных мышц, особенно характерный для больных пожилого возраста. Соматическая невропатия может принять форму цервикоторакальной или люмбосакральной плексопатии [3].

Морфологические проявления «гипокалиемической почки» при ПГА характеризуются поражением эпителия нефронов, особенно проксимальных, с вакуолизацией канальцевого эпителия. В канальцах и интерстициальной ткани возникают необратимые изменения – фиброз, рубцевание и атрофия. Указанная патология приводит к полиурии, гипостенурии, никтурии, протеинурии и склонности к гипогидратации. Нарушения механизма формирования чувства жажды характерны для хронической гипокалиемии.

Развитие нейромышечного и почечного синдромов обусловлено наличием и степенью выраженности гипокалиемии. Однако ПГА может протекать моносимптомно – только с повышенным уровнем АД. Содержание калия при этом остается в пределах нормальных значений. Большинство авторов уже не рассматривают гипокалиемию в качестве обязательного диагностического критерия ПГА.

Диагностика

Согласно современным клиническим рекомендациям, диагностика ПГА основывается прежде всего на лабораторных методах: определение калия в сыворотке крови ($\leq 2,7$ мэкв/л), однако последние исследования продемонстрировали, что только у 9–37 % пациентов с ПГА имеется гипокалиемия; определение уровня альдостерона плазмы крови

(обнаруживают повышение данного гормона; норма – 29–65 пг/дл в горизонтальном положении, 58–172 пг/дл – в вертикальном); определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС). Данные методы исследования составляют первую ступень диагностики гиперальдостеронизма [31].

В настоящее время АРС является самым надежным и доступным методом скрининга гиперальдостеронизма. Однако при сочетании спонтанной гипокалиемии, неопределяемого уровня ренина или активности ренина плазмы, плазменной концентрации альдостерона более 20 нг/дл (550 пмоль/л) – диагноз ПГА считается установленным без проведения дальнейшего подтверждающего тестирования.

В разных исследованиях показатель АРС изменяется от 20 до 100. Большинство исследователей используют значение АРС в пределах 20–40 [32].

В связи с низкой воспроизводимостью и специфичностью данного теста пациентам с положительным АРС рекомендовано проведение одного из 4 подтверждающих ПГА тестов: тест с внутривенной или пероральной натриевой нагрузкой, супрессивный тест с флудрокортизоном, тест с каптоприлом (вторая ступень диагностики гиперальдостеронизма).

Применение одного из 4 подтверждающих тестов обязательно, так как позволяет с высокой степенью достоверности уменьшить количество ложноположительных диагнозов ПГА.

На третьем этапе проводится топическая диагностика различных нозологических форм первичного гиперальдостеронизма с помощью КТ. Альдостерон-продуцирующая опухоль может определяться в виде небольших гиповаскулярных узлов (обычно диаметром менее 2 см). Однако при ИГА надпочечники могут выглядеть как неизменными, так и с узловыми образованиями. Ограничения КТ связаны с тем, что небольшие альдостеромы могут быть интерпретированы как ИГА при двустороннем или множественном

характере узлового поражения надпочечников или не быть выявлены за счет малого размера [31, 33].

При гипокалиемии вследствие замедления реполяризации желудочков возникают изменения на ЭКГ. При умеренной гипокалиемии наблюдаются уплощение или инверсия зубца Т, повышение амплитуды зубца U, депрессия сегмента ST и удлинение интервала QT (QU), в тяжелых случаях – удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS (редко). Однако четкой связи между изменениями ЭКГ и тяжестью гипокалиемии нет. Возможны желудочковые аритмии, особенно у больных с ишемией миокарда и гипертрофией левого желудочка.

У части больных развиваются нарушения толерантности к глюкозе в результате снижения содержания инсулина, которое объясняют гипокалиемией.

ВГА не является самостоятельным заболеванием и не требует целенаправленного выявления [21].

У детей и подростков с ПГА и отягощенным семейным анамнезом следует проводить генетические исследования для исключения семейных форм заболевания.

Лечение

При обнаружении альдостерон-продуцирующей карциномы и первичной односторонней гиперплазии надпочечников требуется оперативное лечение, которое требует консервативной терапии в предоперационном периоде. Лапароскопическая адреналэктомия – это операция выбора для пациентов с АСА, АСК [31]. Частота излечения от гипокалиемии после операции наблюдается приблизительно в 100 % случаев. Сложнее ситуация обстоит с АГ – она может отсутствовать лишь в 30–70 % после односторонней адреналэктомии [1].

Основным препаратом для коррекции АД при ПГА является антагонист альдостерона – спиронолактон, блокирующий МКР клеток канальцев нефрона.

Препарат обладает сильным мочегонным действием и эффективно снижает АД даже при резистентной АГ. Для полного проявления анти-

гипертензивного эффекта спиронолактона требуется несколько недель. Спиринолактон может привести к дозозависимой гинекомастии. Начальная доза препарата составляет 12–25 мг/сут и титруется постепенно в течение нескольких недель или нескольких месяцев до достижения целевого АД под постоянным контролем уровня калия, натрия, креатинина.

При наличии побочных эффектов целесообразна замена спиронолактона эплереноном, нежелательные эффекты которого менее выражены. Однако и эффективность эплеренона ниже. Снижение АД при применении эплеренона на 30 % менее выражено, по сравнению со спиронолактоном. Также недостатками этого препарата являются короткий период полураспада (3,8 часа) и отсутствие активных метаболитов, в отличие от спиронолактона. В связи с этим эплеренон требует увеличения назначаемой дозы и количества приемов в сутки. Стартовая доза – 25 мг 2 раза/сут. Однако важно заметить, что у больных с III стадией хронической почечной недостаточности

(ХПН) спиронолактон и эплеренон имеют более высокий риск гиперкалиемии. У больных с IV стадией ХПН препараты противопоказаны [34].

Амилорид является дополнительной альтернативой лечения, если у пациента выражены побочные эффекты после терапии спиронолактоном и эплереноном. Амилорид следует начинать с дозы 5 мг/сут, при необходимости ее можно увеличить до 20–30 мг/сут. 20 мг амилорида при этом сравнимы с 100 мг спиронолактона [35].

При СПГА-I и ВГН назначают дексаметазон в дозе от 0,5 до 2 мг в сутки. Стартовая доза дексаметазона для взрослых – 0,125–0,25 мг/сут. Стартовая доза преднизолона – 2,5–5 мг/сут. Для детей доза глюкокортикостероидов должна назначаться с поправкой на возраст и массу тела, а показатели АД определяются возрастными и гендерными нормативными значениями. При этом монотерапия глюкокортикоидами не всегда приводит к нормализации АД, что требует дополнительного назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов, блокаторов кальциевых каналов [23].

При тубулопатиях используют ингибиторы простагландинов (Ортофен и др.) в сочетании с препаратами калия, магния и кальция [1].

При гиперальдостеронизме также может потребоваться коррекция негазового алкалоза, которая направлена на восстановление объема циркулирующей крови, объема внеклеточной жидкости, дефицита K^+ , восстановление электролитного баланса. Легкие и средней тяжести негазовые алкалозы не требуют специфического лечения. В тяжелых случаях требуется экстренное проведение комплексных мероприятий: инфузии NaCl (восстановление нормоволемии); введение KCl (при низких уровнях K^+).

Общее правило лечения гиперальдостеронизма состоит в том, что нельзя ориентироваться только на хирургическую или исключительно на медикаментозную терапию. Тактика должна быть гибкой, учитывать клинико-лабораторные и топографо-анатомические особенности и динамику этих показателей под влиянием стартового лечения спиронолактоном.

Список литературы

1. Steven B. Magill Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Mineralocorticoid Disorders, American Physiological Society // Comprehensive Physiology. 2014, № 4. P. 1083–1119.
2. World Health Organization. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland, 2002.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
4. Spat A., Hunyady L. Control of aldosterone secretion: A model for convergence in cellular signaling pathways // Physiological Review. 2004. № 84: P. 489–539.
5. Mangelsdorf D.J. et al. Overview: The nuclear receptor superfamily: The second decade // Cell. 1995. Vol. 83. P. 835–839.
6. Cernila B., Cresnar B., Breskvar K. Isolation, partial length sequence and expression of steroid inducible hps 70 gene from *Rhizopus nigricans*. Pflugers // Arch. 2000. Bd. 439, № 3. P. 97–99.
7. Heid S.E., Pollenz R.S., Swanson H.I. Role of heat shock protein 90 dissociation in mediating agonist-induced activation of the aryl hydrocarbon receptor // Moll. Pharmacol. 2000. Vol. 57, № 1. P. 89–92.
8. Детская нефрология: практическое руководство / Под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010, 400 с.
9. Heinrich D.A., Adolf C., Rump L.C., Quack I., Quinkler M., Hahner S., Januszewicz A., Seufert J., Willenberg H.S., Nirschl N., Sturm L., Beuschlein F., Reincke M. Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms // Eur J Endocrinol. 2018. Jun; 178 (6): 605–611. DOI: 10.1530/EJE-17-0978.
10. Хирургическая эндокринология: руководство / Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. СПб: Питер, 2004. 960 с.
11. Mulatero P., Tizzani D., Viola A. et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: The PATOGEN study (Primary aldosteronism in TORino-GENetic forms) // Journal Hypertension. 2011, № 58, p. 797–803.
12. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 1128 с.
13. So A., Duffy D.L., Gordon R.D. et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity // Journal Hypertension 2005, № 23, p. 1477–1484.
14. Carss K.J., Stowasser M., Gordon R.D., O’Shaughnessy K.M. Further study of chromosome 7p22 to identify the molecular basis of familial hyperaldosteronism type II // Journal of Human Hypertension. 2011, № 25, p. 560–564.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», № 4/2019; с. 49–54

Купирование болевого синдрома при эндометриозе – как не упустить точку невозврата?



М.И. Ярмолинская – профессор РАН, д.м.н., руководитель отдела эндокринологии репродукции, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБНУ «НИИ АГ и Р им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург
 Центр «Диагностики и лечения эндометриоза», г. Санкт-Петербург
 СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Основные цели специалиста при ведении больных эндометриозом – добиться оптимального использования медикаментозной терапии, избежать повторных хирургических вмешательств, улучшить качество жизни пациенток.

В связи с этим очень важно применять патогенетически обусловленную терапию, которая не только влияет на все звенья патологического процесса, но и купирует болевой синдром, предотвращая развитие центральной сенситизации.

Исследования показали, что качество жизни женщин, страдающих эндометриозом, сопоставимо с качеством жизни больных сахарным диабетом 1 типа, ревматоидным полиартритом и болезнью Крона. По данным опроса 1026 пациенток, 2/3 из них отметили негативное влияние эндометриоза на качество жизни. При этом наличие эндометриоза оказывало негативное влияние на разные сферы жизни женщин, такие как качество сексуальной жизни (50%), отношения с партнером (36%), работа или учеба (35%), социальная активность (29%) [1].

Основным симптомом эндометриоза, существенно снижающим качество жизни, является боль. На дисменорею – выраженные болезненные ощущения при менструации, указывающие с высокой долей вероятности на эндометриоз, – жалуются 78,7% женщин [2]. 44,9% пациенток с эндометриозом отмечают диспареунию – боль во время полового акта – характерный симптом при поражениях брюшины (88%) и ректовагинальной пере-

городки (100%) [3]. Хронической тазовой болью страдают 69,4% женщин с эндометриозом [4]. При этом нет четкой зависимости между интенсивностью боли и распространенностью процесса [4]. Даже небольшая эндометриоидная гетеротопия может быть причиной выраженного болевого синдрома. Сочетание у одной пациентки тазовой боли, диспареунии и дисменореи отмечается в 34,4% случаев (рис. 1).

Одним из ключевых медиаторов, генерирующих боль, связанную с эндометриозом, является фактор роста нервов (ФРН). В очагах эндометриоза происходит повышение его экспрессии, в результате чего усиливается нейрональная активность в спинном мозге (вследствие усиленного кумулятивного стимула, поступающего с периферии) [5–7]. В последующем повышается чувствительность в болевых центрах головного мозга – она является ключевым фактором генерации хронической боли и центральной сенситизации [8]. Важно вовремя

купировать болевой синдром – раннее начало патогенетической терапии болевого синдрома при эндометриозе предотвращает формирование хронической тазовой боли и центральной сенситизации (ситуации, когда даже удаление пораженного органа, например экстирпация матки при аденомиозе, не приводит к облегчению, и может потребоваться дополнительный прием психотропных препаратов).

Согласно данным статистики за 2017 г., 86% больных эндометриозом имеют симптомы депрессии, 29% – тревожные расстройства и 68% – отмечают перепады настроения.

Медикаментозное лечение эндометриоза должно обеспечивать адекватное обезболивание за счет подавления вышеуказанных нарушений в эндометриоидных гетеротопиях. Значительное купирование боли при использовании диеногеста в дозе 2 мг/сут. (препарат Визанна) обусловлено тем, что он способен снижать экспрессию провоспалительных цитокинов

(фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 бета), что сопровождается уменьшением экспрессии ФРН в эндометриoidных очагах, поэтому его применение является патогенетической терапией болевого синдрома при эндометриозе [9].

При поражении самого нерва, расположенного в непосредственной близости к очагам эндометриоза, возникает нейропатическая боль, связанная уже с поражением соматосенсорной, центральной и/или периферической нервной системы; ноцицептивный компонент боли, ранее связанный с раздражением болевых рецепторов в результате воспаления в очаге поражения, уменьшается [10, 11]. Это происходит при длительном течении заболевания или после хирургических вмешательств (повторные операции могут даже усилить центральную сенситизацию) [12]. Хроническая боль и хронические негативные эмоции нарушают работу эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой систем; меняется поведение и сама структура личности человека.

Наличие эндометриоза у женщины может оказывать негативное влияние на партнера и взаимоотношения с ним. Британское исследование ENDOPART (2012–2013 гг.) по изучению влияния эндометриоза на партнеров женщин с эндометриозом и качество партнерских отношений, в котором приняли участие 22 пары, показало, что эндометриоз затронул многие жизненные сферы у мужчин, включая интимные отношения, планирование беременности и наличие детей, трудовую жизнь и доход семьи [13]. Наличие симптомов эндометриоза у женщин оказывало отрицательное влияние на их психоэмоциональное состояние, вызывая чувство беспомощности и безысходности, беспокойство и гнев. Мужчинам приходилось оказывать дополнительную психологическую поддержку своим партнерам. Доказано, что вероятность развития диспареунии (также патогномичного симптома при эндометриозе)



Рисунок 1. Частота встречаемости и сочетание симптомов

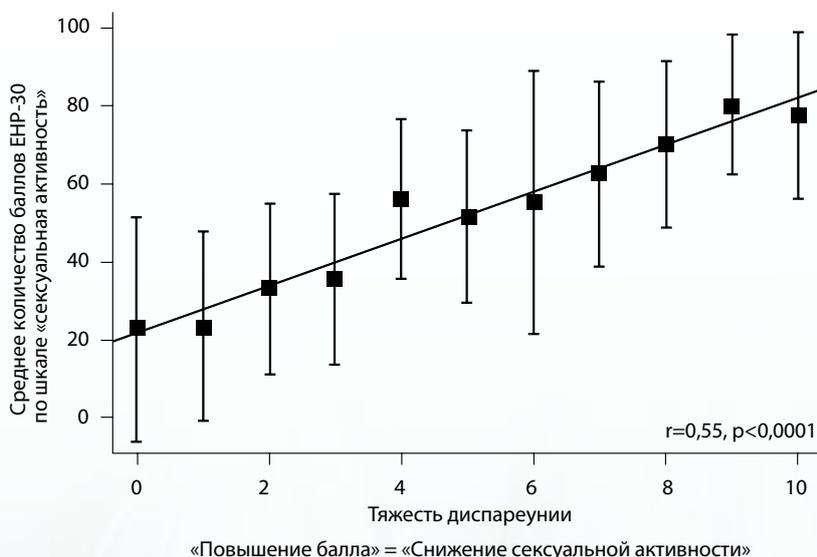


Рисунок 2. Корреляция между тяжестью диспареунии и ухудшением качества сексуальной жизни

в 9 раз выше у пациенток с данным заболеванием по сравнению с общей популяцией. Это, несомненно, оказывает крайне негативное влияние на качество жизни больных [14, 15]. Выявленная диспареуния при эндометриозе чаще обусловлена локализацией очагов в области крестцово-маточных связок, дуласова пространства, заднего свода влагалища и передней стенки прямой кишки. Боль во время полового акта может быть вызвана растяжением покрытой рубцами и неэластичной эндометриoidной ткани или механическим давлением на эндометриoidные очаги [16].

Проведенное в 2018 г. с применением опросника «Профиль здоровья при эндометриозе» (ЕНР-30, Endometriosis Health Profile) проспективное исследование-регистр, в котором приняли участие 277 пациенток, подтвердило достоверную корреляцию между тяжестью диспареунии и ухудшением качества их сексуальной жизни (рис. 2) [17].

Диспареуния – не единственная проблема, ассоциированная с сексуальной дисфункцией при эндометриозе. Такие нарушения, как снижение удовлетворенности, сексуального желания, возбуждения и трудности с оргазмом – так-

же частые спутники заболевания [18–21]. Таким образом, молодые женщины, страдающие эндометриозом, в возрасте наивысшей сексуальной активности сталкиваются с сексуальной дисфункцией, что может вызвать и проблемы с зачатием [15]. Как известно, эндометриоз – хроническое прогрессирующее рецидивирующее заболевание. По данным К. Chaman-Ara и соавт., эндометриоз нарушает психическое здоровье пациенток [22]. Средняя задержка в постановке диагноза – около 9 лет, что является для них стрессовым фактором. Симптомы заболевания (в т.ч. хроническая тазовая боль без своевременного должного лечения) и длительное течение нарушают качество жизни пациенток. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие негативно влияет на семейные отношения и является фактором риска развития психических нарушений.

Известно, что прогестагены могут снижать или блокировать чувствительность рецепторов к окситоцину. Поэтому можно предполагать, что своевременное назначение больным эндометриозом медикаментозного лечения для купирования проявлений болевого синдрома может предотвратить или снизить частоту возникновения психических расстройств.

Пациентки с эндометриозом достоверно чаще по сравнению со здоровыми женщинами страдают психическими расстройствами (от среднетяжелых до тяжелых), также они имеют повышенный риск развития глубокой депрессии, биполярных, обсессивно-компульсивных расстройств. Согласно данным статистики за 2017 г., 86% больных эндометриозом имеют симптомы депрессии, 29% – тревожные расстройства и 68% – отмечают перепады настроения.

13 из 15 проведенных в мире исследований, в которых участвовали пациентки с эндометриозом, свидетельствуют о его сочетании с психическими расстройствами: отмечалась высокая частота встречаемости биполярного аффективного

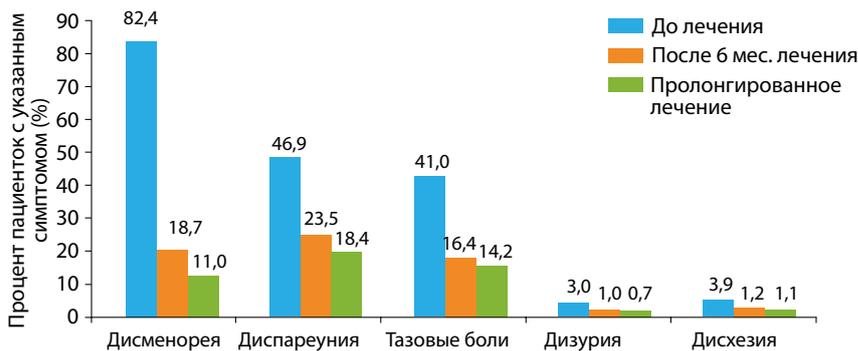


Рисунок 3. Динамика болевого синдрома на фоне лечения диеногестом 2 мг

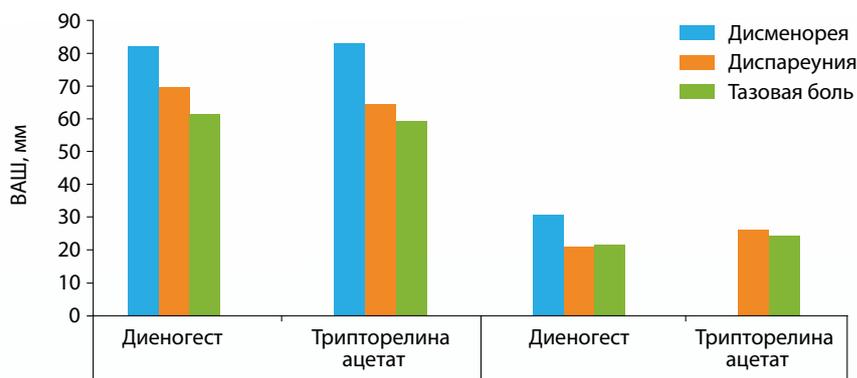


Рисунок 4. Сравнение эффективности диеногеста и трипторелина ацетата по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)

расстройства (БАР), панического и соматоформного расстройств, наблюдались также повышенные психотизм, интроверсия, тревога [23]. Это обусловлено сходством патогенеза: нарушение регуляции окситоцина – общее свойство для расстройств биполярного спектра и эндометриоза. Гиперэкспрессия рецепторов к окситоцину в матке, повышенный уровень окситоцина в сыворотке, а также усиленная окситоцинергическая активность стимулируют гипер- и дисперистальтику матки – характерные изменения для эндометриоза. Важно отметить, что повышенная экспрессия окситоциновых рецепторов при внутреннем эндометриозе наблюдается в негравидарной матке, что рассматривается как одна из причин эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Повышенный сывороточный уровень окситоцина отмечается у подростков с резистентной депрессией, при этом является предиктором БАР, большого депрессивного расстройства и шизофрении. Пациенткам с эндометриозом и их се-

мьям требуется психологическое сопровождение: психологический скрининг, консультирование и коррекция в случае тяжелых нарушений [22]. Известно, что прогестагены могут снижать или блокировать чувствительность рецепторов к окситоцину [24]. Поэтому можно предполагать, что своевременное назначение больным эндометриозом медикаментозного лечения для купирования проявлений болевого синдрома может предотвратить или снизить частоту возникновения психических расстройств.

Известны группы гормонов, применяемых для лечения эндометриоза, однако не все из перечисленных современных препаратов зарегистрированы для лечения данного заболевания:

- прогестагены;
- агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ);
- антагонисты ГнРГ;
- антигонадотропины;
- даназол (старый препарат, все реже применяется в практике);
- комбинированные эстро-

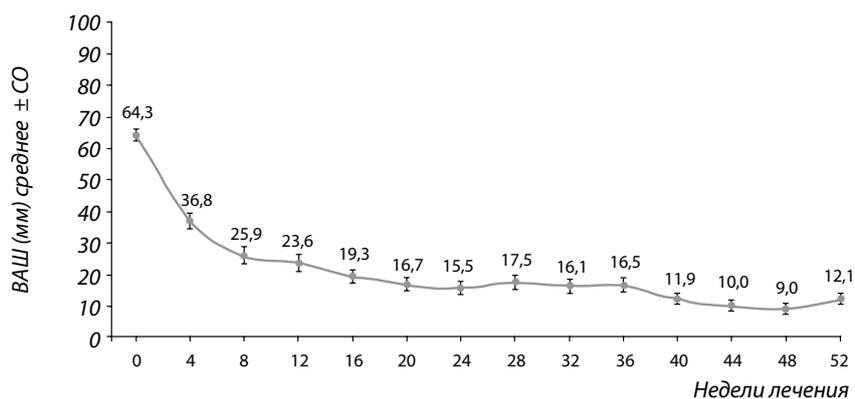
ген-прогестагенные контрацептивы (низко- и микродозированные по дозе эстрогенного компонента, монофазные, пролонгированный режим);

- селективные модуляторы прогестероновых рецепторов;
- ингибиторы ароматазы;
- антиэстрогены.

Наиболее часто во врачебной практике применяются прогестагены, аГнРГ и КОК. Однако при болевом синдроме длительность применения агонистов ГнРГ ограничена, в то время как КОК применяются и вовсе в отсутствие одобренных показаний. Согласно Кохрановскому обзору 2018 г., роль комбинированных эстроген-прогестагенных контрацептивов в устранении эндометриоз-ассоциированной боли – вопрос дискуссионный. Эффективность прогестагенов, таких как диеногест 2 мг, подтверждена большим пулом повторных лапароскопических исследований. Продемонстрировано, что диеногест 2 мг (препарат Визанна) способен значительно снижать интенсивность болевого синдрома, связанного с эндометриозом, может влиять на дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и тазовую боль [25]. Данный препарат статистически значительно превосходит плацебо. Его эффективность эквивалентна эффективности агонистов ГнРГ – «золотого стандарта» терапии [26].

При длительном применении диеногеста 2 мг (препарат Визанна) отмечалось стойкое купирование боли. Также наглядным показателем эффективности являлось уменьшение объема эндометриозных поражений.

При длительном применении диеногеста 2 мг (препарат Визанна) отмечалось стойкое купирование боли [25]. Также наглядным показателем эффективности являлось уменьшение объема эндометриозных поражений [27]. Важность длительной противорецидивной терапии особенно возрастает у молодых женщин, не реализовавших свою репродуктивную функцию.



ВАШ – визуально-аналоговая шкала, СО – стандартное отклонение

Рисунок 5. Применение препарата Визанна у девушек-подростков с эндометриозом [36]

Вышеперечисленные параметры эффективности препарата Визанна нашли подтверждение в собственном клиническом исследовании, в котором приняли участие 1057 больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) [28]. Степень распространенности заболевания у пациенток определялась в соответствии с классификацией Американского общества фертильности (R-AFS). I степень распространенности заболевания была диагностирована у 53 (5%) больных, II степень – у 231 (21,9%), III степень – у 308 (29,1%), IV степень – у 465 (44%). Таким образом, у большинства 773 (73,2%) пациенток был отмечен распространенный эндометриоз. Был назначен 6-месячный курс терапии диеногестом 2 мг (препарат Визанна), 639 пациенток в дальнейшем продолжили прием препарата. При долгосрочном применении диеногеста продолжительность терапии составила от 11 до 45 мес. без перерыва (в среднем $32,8 \pm 9,3$ мес.), отмечались высокая эффективность препарата и устойчивое снижение всех видов боли: дисменореи, диспареунии, диффузной тазовой боли, дизурии и дисхезии (рис. 3).

Ретроспективное когортное многоцентровое исследование 2017 г. с участием 541 пациентки с эндометриозом показало эффективное купирование болевого синдрома на фоне приема диеногеста 2 мг (длительность приема – от 48 до 160 нед.). Значимое снижение

боли отметили более 80% пациенток. Частота рецидивов эндометриоза составила 1,8% (9 из 514) в течение более 40 месяцев терапии, а прекратили лечение по причине побочных эффектов только 1,3% (7 из 514 пациенток) [29].

В исследовании Y. Osuga и соавт. было доказано, что диеногест 2 мг является препаратом с благоприятным профилем эффективности для долгосрочной терапии, значимо снижающим боль и кровотечения. Через 1 год после терапии аденомиоза диеногестом 2 мг наблюдалось снижение показателей боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с начальным уровнем в среднем на 86%, уменьшение размера матки на 30% [30], 57% женщин отметили аменорею (достижение аменореи в результате медикаментозного лечения аденомиоза является благоприятным терапевтическим эффектом).

Даже кратковременное применение диеногеста 2 мг продемонстрировало сопоставимые с агонистами показатели эффективности в отношении всех видов болей при аденомиозе (рис. 4) [31].

Симптомы эндометриоза у подростков и взрослых женщин несколько отличаются. Представляют интерес результаты одномоментного поперечного углубленного исследования пациенток с эндометриозом в разных когортах: 295 – подростки, у которых диагноз был установлен в возрасте ≤ 18 лет; 107 – взрослые пациентки с диагнозом, установлен-

ным в возрасте >18 лет. Большинство пациенток (90%) испытывали умеренную или интенсивную менструальную боль [32]. В среднем до момента постановки диагноза пациентка успевала сменить трех врачей, вне зависимости от времени появления первых симптомов. Подростки в большей степени (50%) отметили появление болевого синдрома с момента наступления менархе, в отличие от взрослых женщин (33%). Сопровождение боли тошнотой также преобладало у более молодых пациенток (69% vs. 53%), при этом превалировала нециклическая генерализованная тазовая боль. Важно отметить, что у 38% женщин первые болевые симптомы эндоме-

триоза появляются в возрасте до 15 лет [33].

Раннее начало заболевания, длительный диагностический поиск, непрерывно рецидивирующее, а порой и агрессивное течение процесса, болевой синдром, снижающий качество жизни, – все это, несомненно, диктует необходимость раннего начала эмпирической терапии.

Исследование М.Р. Jensen с участием 111 пациенток в возрасте от 12 до 18 лет с умеренной или тяжелой степенью эндометриоз-ассоциированной боли, продемонстрировало высокую эффективность диеногеста (препарата Визанна) в купировании болевого синдрома у подростков (рис. 5) [34].

Таким образом, сегодня в арсенале гинекологов существует препарат с высоким профилем эффективности и безопасности, подтвержденным многочисленными исследованиями, что особенно важно при длительной терапии пациенток с эндометриозом. Дополнительным его преимуществом является тот факт, что, согласно инструкции по медицинскому применению, препарат Визанна разрешен к использованию для лечения эндометриоза и эндометриоз-ассоциированной боли у подростков с 12 лет [37].

Материал публикуется при поддержке компании «Байер».

Список литературы

1. Bernuit D., Ebert A.D., Halis G., Strothmann A., Gerlinger C., Geppert K., Faustmann T. Female perspectives on endometriosis: findings from the uterine bleeding and pain women's research study. *J. of Endometriosis*. – 2011; 3 (2): 73–85.
2. Mahmood T.A., Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod*. – 1991; 6 (4): 544–549.
3. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod*. – 2001; 16 (12): 2668–2671.
4. Sinaii N., Plumb K., Cotton L., Lambert A., Kennedy S., Zondervan K., Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril*. – 2008 Mar; 89 (3): 538–545.
5. Vincent K., Warnaby C., Stagg C.J., Moore J., Kennedy S., Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*. – 2011 Sep; 152 (9): 1966–1975.
6. Wang G., Tokushige N., Markham R., Fraser I.S. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. – 2009; 24 (4): 827–834.
7. Stratton P., Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. – 2011; 17 (3): 327–346.
8. Vercellini P., Somigliana E., Vigand P., Abbiati A., Barbara G., Fedele L. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach. *Gynecol Endocrinol*. – 2009 Mar; 25 (3): 149–158.
9. Mita S., Shimizu Y., Sato A., Notsu T., Imada K., Kyo S. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β . *Fertil Steril*. – 2014 Feb; 101 (2): 595–601.
10. Von Hehn C.A., Baron R., Woolf C. Deconstructing the Neuropathic Pain Phenotype to Reveal Neural Mechanisms. *Neuron*. – 2012; 73 (4): 638–652.
11. Neziri A.Y., Bersinger N.A., Andersen O.K., Arendt-Nielsen L., Mueller M.D., Curatolo M. Correlation between altered central pain processing and concentration of peritoneal fluid inflammatory cytokines in endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Reg Anesth Pain Med*. – 2014 May–Jun; 39 (3): 181–184.
12. Millan M.J. Descending Control of Pain. *Prog Neurobiol*. – 2002 Apr; 66 (6): 355–474.
13. Culley L., Law C., Hudson N., Mitchell H., Denny E., Raine-Fenning N. A qualitative study of the impact of endometriosis on male partners. *Hum Reprod*. – 2017; 32 (8): 1667–1673.
14. Ballard K.D., Seaman H.E., de Vries C.S., Wright J.T. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-Part 1. *BJOG*. – 2008 Oct; 115 (11): 1382–1391.
15. Vercellini P., Meana M., Hummelshoj L., Somigliana E., Viganò P., Fedele L. Priorities for endometriosis research: a proposed focus on deep dyspareunia. *Reprod Sci*. – 2011 Feb; 18 (2): 114–118.
16. Vercellini P., Somigliana E., Consonni D., Frattaruolo M.P., De Giorgi O., Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod*. – 2012 Dec; 27 (12): 3450–3459.
17. Shum L.K., Bedaiwy M.A., Allaire C., Williams C., Noga H., Albert A., Lisonkova S., Yong P.J. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med*. – 2018 Sep; 6 (3): 224–233.
18. Fritzer N., Haas D., Oppelt P., Renner S., Hornung D., Wölfler M., Ulrich U., Fischerlehner G., Sillem M., Hudelist G. More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2013 Jul; 169 (2): 392–396.



Визанна® – препарат для лечения эндометриоза

- Уменьшает тазовые боли, связанные с эндометриозом
- Уменьшает эндометриодные очаги
- Не вызывает уменьшения минеральной плотности костной ткани



Торговое название Визанна®. **Международное непатентованное название** Диеногест. **Состав** одна таблетка содержит диеногест 2 мг. **Показания к применению** Лечение эндометриоза. **Способ применения и дозы** Прием таблеток можно начинать в любой день менструального цикла. Принимают по одной таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости заливая жидкостью. Таблетки необходимо принимать непрерывно вне зависимости от вагинальных кровотечений. После завершения одной упаковки начинают прием следующей упаковки без перерыва в приеме таблеток. Опыт применения Визанны® в лечении эндометриоза продолжительностью более 15 месяцев отсутствует. Следует прекратить прием любых гормональных контрацептивов перед началом лечения препаратом Визанна®. При необходимости контрацепции следует использовать негормональные методы контрацепции (например, барьерный метод). **Применение в педиатрии** Препарат Визанна® не показан для девочек до наступления менархе. **Побочные действия** Побочные эффекты чаще возникают в первые месяцы приема Визанны® и их частота уменьшается в процессе лечения препаратом. Могут отмечаться изменения в характере кровотечений, как например,

мажущие выделения, нерегулярные кровотечения или аменорея. К наиболее частым побочным эффектам: головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне. **Противопоказания** Визанну® не следует применять при наличии любого из перечисленных ниже состояний, которые частично взяты из информации по другим препаратам, содержащим только гестагенный компонент. Если какое-либо из данных состояний развивается на фоне приема Визанны®, использование препарата следует немедленно прекратить: активные венозные тромбозы/эмболии, заболевания сердца и сосудов (например, инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца) в настоящее время или в прошлом, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, тяжелые заболевания печени в настоящее время или в прошлом, до тех пор, пока показатели печеночной функции не придут в норму, опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в прошлом, выявленные или подозреваемые злокачественные опухоли, зависимость от половых стероидов, вагинальное кровотечение неясного генеза, гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ. **Лекарственные взаимодействия** Снижение

клиренса половых гормонов в связи с ингибированием ферментов может увеличивать экспозицию диеногеста, что может приводить к развитию побочных эффектов. Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (снижение эффективности путем индукции ферментов), например: Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также, возможно, окскарбазелин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и средства, содержащие зверобой. **Особые указания** Перед началом приема Визанны® необходимо исключить беременность. **Период лактации** Не рекомендуется лечение Визанной® в период лактации. **Фертильность** Согласно имеющимся данным, во время приема Визанны® у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако Визанна® не является контрацептивным средством. Согласно имеющимся данным, менструальный цикл восстанавливается в течение 2 месяцев после прекращения приема Визанны®. **Применение в педиатрии** Препарат Визанна® не показан для девочек до наступления менархе. **Условия отпуска из аптек** По рецепту. **Производитель** Байер Веймар GmbH и Ко. KG, 99427 Веймар, Германия. Владелец регистрационного удостоверения Байер Фарма AG, Берлин, Германия.

PK-USA-MKT/001 от 25.03.2016. Без ссылок на сайт производителя

L.KGA.MKT.WH.2016-08-08.0397

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукта товара: ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15 050057 Алматы, Республика Казахстан тел. +7 727 258 80 40 факс: +7 727 258 80 39 e-mail: kz.claims@bayer.com

Перед назначением и применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

Визанна®

19. Montanari G., Di Donato N., Benfenati A., Giovanardi G., Zannoni L., Vicenzi C., Solfrini S., Mignemi G., Villa G., Mabrouk M., Schioppa C., Venturoli S., Seracchioli R. Women with deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. *J. Sex Med.* – 2013 Jun; 10 (6): 1559–1566.
20. Jia S.Z., Leng J.H., Sun P.R., Lang J.H. Prevalence and associated factors of female sexual dysfunction in women with endometriosis. *Obstet Gynecol.* – 2013 Mar; 121 (3): 601–606.
21. Vercellini P., Somigliana E., Buggio L., Barbara G., Frattaruolo M.P., Fedele L. «I can't get no satisfaction»: deep dyspareunia and sexual functioning in women with rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril.* – 2012 Dec; 98 (6): 1503–1511.e1.
22. Chaman-Ara K., Bahrami M.A., Bahrami E. (2017). Endometriosis Psychological Aspects: A Literature Review. *J. Endometr Pelvic Pain Disord.* – 2017 Feb; 9 (2): 105–111.
23. Dinsdale N.L., Crespi B.J. Revisiting the wandering womb: Oxytocin in endometriosis and bipolar Disorder. *Horm Behav.* – 2017 Nov; 96: 69–83.
24. Di Renzo G.C., Giardina I., Clerici G., Brillo E., Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* – 2016 Jul 1; 27 (1): 35–48.
25. Maiorana A., Incandela D., Parazzini F., Alio W., Mercurio A., Giambanco L., Alio L. Efficacy of dienogest in improving pain in women with endometriosis: a 12-month single-center experience. *Arch Gynecol Obstet.* – 2017 Sep; 296 (3): 429–433.
26. Strowitzki T. et al. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J. Gynaecol Obstet.* – 2012 Jun; 117 (3): 228–33.
27. Köhler G. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J. Gynaecol Obstet.* – 2010 Jan; 108 (1): 21–5.
28. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 615.
29. Lee S.R., Yi K.W., Song J.Y., Seo S.K., Lee D.Y., Cho S., Kim S.H.. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci.* – 2018 Mar; 25 (3): 341–346.
30. Osuga Y., Watanabe M., Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017 Sep; 43 (9): 1441–1448.
31. Fawzy M., Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* – 2015 Dec; 292 (6): 1267–1271.
32. DiVasta A.D., Vitonis A.F., Laufer M.R., Missmer S.A. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J. Obstet Gynecol.* – 2018 Mar; 218 (3): 324.e1–324.e11.
33. Ballweg M.L. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2003 Jun; 16 (3 Suppl): 21–26.
34. Jensen M.P., Chen C., Brugger A.M. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J. Pain.* – 2003 Sep; 4 (7): 407–414.
35. Ebert A.D. et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *J. Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2017 Oct; 30 (5): 560–567.
36. Рисунок адаптирован из Merz M. et al. *J. Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* – 2015; 7 (suppl. 1): S71.
37. Инструкция препарата Визанна.

Впервые опубликовано в журнале «Hi+Med», №4 (56), 2019 г., стр. 2–6.

Резолюция I Международного форума экспертов по вопросам менопаузы

8–9 ноября 2019 г. в Тбилиси (Грузия) состоялся, инициированный Ассоциацией гинекологов-эндокринологов Украины, I Международный форум экспертов по вопросам менопаузы. В рабочую группу экспертного совета вошли ведущие специалисты в области акушерства и гинекологии Армении, Беларуси, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана и Украины.

Эксперты представили данные своих стран о состоянии менеджмента менопаузы, опыте решения проблем этого периода, а также обсудили ключевые моменты будущего сотрудничества в стратегии развития подходов к обеспечению здорового долголетия женщин.

I. Важность менеджмента менопаузы и состояние проблемы в разных странах

Увеличение продолжительности жизни во всем мире, продление трудоспособного возраста обуславливают рост популяции профессионально активных женщин, находящихся в периоде менопаузы. В связи с такими демографическими изменениями сохранение здоровья и улучшения качества жизни этой категории женщин имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

В период менопаузы вследствие снижения уровня половых гормонов возникает ряд изменений, которые значительно влияют на здоровье женщин и ухудшают качество их жизни. К таким нарушениям относятся ранние, нейровегетативные симптомы, и более поздние – генитоуринарные атрофические изменения, остеопороз и метаболические нарушения. Последние, в свою очередь, способствуют абдоминальному ожирению, возрастанию риска развития сахарного диабета 2-го типа, а также повышают частоту сердечно-сосудистых заболеваний.

Возрастные изменения неизбежны, но все же процесс старения можно замедлить. Повысить качество жизни женщины в менопаузе, поддержать ее физическое и душевное равновесие поможет здоровый образ жизни, который включает в себя соблюдение рационального режима труда и отдыха, полноценное и сбалансированное питание, отказ от вредных привычек, регулярную физическую и социальную активность.

В последние десятилетия в странах постсоветского пространства (Украина, Казахстан, Узбекистан, Беларусь, Грузия, Армения, Кыргызстан) наблюдается тенденция к росту доли женщин зрелого возраста, особенно в структуре трудоспособного населения, а также к увеличению их пенсионного возраста. Это требует сохранения высокого качества жизни и трудоспособности. В структуре заболеваемости и причин смертности в вышеуказанных странах первое место занимает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому в меняющихся социально-экономиче-

ских условиях менеджмент менопаузы приобретает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость.

II. Важность консультирования по вопросам менопаузы и менопаузальной гормональной терапии

В свете развития медицины четырех «П», которая базируется на таких принципах, как прогнозирование (predictive), профилактика (precautionary), персонализация (personification) и партнерство (participatory), все большее значение приобретает персонализированная тактика в каждом конкретном случае. Поскольку проблема менопаузы многогранна, ее решение должно основываться на мультидисциплинарном подходе. Соответственно, успех стратегии сохранения здоровья в менопаузе базируется на повышении осведомленности о ближайших и отсроченных рисках дефицита половых стероидных гормонов и способах поддержания гормонального баланса со стороны как самих женщин, так и врачей различных специальностей.

В ходе качественного консультирования и информирования особое внимание следует уделять своевременному старту терапии, разъяснению пользы и риска менопаузальной гормональной терапии (МГТ), выявлению возраст-зависимых рисков и путей их преодоления.

III. МГТ как научно обоснованный золотой стандарт терапии менопаузальных симптомов

Во всем мире признано, что наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом коррекции климактерических расстройств является МГТ. Эта терапия рассматривается как весомая часть стратегии сохранения здоровья женщин зрелого возраста, включающая наряду с модификацией образа жизни использование эстрогенов в комбинации с прогестероном. Консультируя женщин по вопросам менопаузы, необходимо уделить особое внимание своевременному старту МГТ, объяснить ее пользу и риски, а также определить методы предотвращения рисков, связанных с возрастом.

Цель МГТ – частично восполнить дефицит половых гормонов, используя минимально-оптимальные дозы, способные улучшить общее состояние женщины и обеспечить профилактику поздних обменных нарушений и остеопороза.

Несмотря на то, что в большинстве представленных на форуме стран наблюдается тенденция к увеличению численности женщин старше 40 лет, применение и приверженность МГТ там низкие, в среднем от 1 % до 3 %.

Номенклатурные документы, определяющие подходы к тактике ведения пациенток в менопаузе, есть в Республике Казахстан и в Республике Беларусь (в виде протоколов), рекомендательный документ в виде консенсуса – в Украине. Разработка и утверждение регламентирующих документов менеджмента менопаузы на основании мировых стандартов с учетом региональных особенностей является очевидной необходимостью. Это позволит оптимизировать усилия по повышению качества жизни женщин старше 40 лет.

Обобщение многих исследований, изучавших пользу/риски МГТ, демонстрируют ее положительное влияние на многие аспекты здоровья женщины зрелого возраста. Согласно доказательной базе, МГТ – это наиболее эффективный метод лечения вазомоторных расстройств. Системная МГТ способна предупредить/снизить выраженность проявлений атрофических изменений урогенитального тракта, поддерживая этим вагинальное здоровье. МГТ эффективна в предотвращении потери костной ткани, поэтому может рассматриваться как метод профилактики и один из методов терапии первой линии для лечения остеопении и остеопороза у женщин в менопаузе.

МГТ поддерживает синтез коллагена и эластина, улучшает секрецию сальных и потовых желез, улучшает трофику и местный иммунитет слизистых. Появляется все больше данных о способности МГТ снижать частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие положительного действия на эндотелиальную функцию, в результате снижения фракций атерогенных липидов в крови. Согласно доказательной базе, МГТ может препятствовать развитию сахарного диабета 2-го типа и абдоминального ожирения, а также способствует поддержанию когнитивных функций.

IV. Индивидуальный подход в выборе режимов комбинированной МГТ

Индивидуализация подбора МГТ зависит от возраста пациентки и менопаузального статуса. Следует отметить, что монотерапия эстрогенами назначается женщинам после тотальной гистерэктомии. Но при субтотальной гистерэктомии и при гистерэктомии по поводу эндометриоза рекомендована комбинированная эстроген-гестагенная МГТ.

Для каждого этапа репродуктивного старения женщины, согласно системе критериев, STRAW+10¹, требуется взвешенное решение по выбору режима и дозировок комбинированной МГТ терапевтически эффективными низкодозированными формами. Алгоритм выбора препарата МГТ хорошо иллюстрируется на линейке препарата Фемостон®, содержащего 17β-эстрадиол + дидрогестерон в циклическом (1/10; 2/10) и непрерывном режимах (1/5; 0,5/2,5).

Линейка комбинированной МГТ эстрадиол/дидрогестерон (Э/Д) в циклическом и непрерывном режиме (препарат Фемостон®) в полной мере соответствует требованиям безопасности для пациенток с сохраненной маткой и обеспечивает эффективное лечение. Эстроген, входящий в состав данного препарата в форме микронизированного 17β-эстрадиола, идентичен эндогенному эстрадиолу человека. Дидрогестерон близок к натуральному прогестерону, а небольшие отличия химической структуры повышают его активность, придают метаболическую стабильность. Важным качеством дидрогестерона является отсутствие эстрогенных, андрогенных, анаболических и минералокортикоидных свойств. Дидрогестерон оказывает выраженное антиэстрогенное действие на эндометрий, снижая его пролиферативную активность.

V. Принципы назначения комбинированной МГТ при первичном обращении пациентки в период перименопаузы и в постменопаузе

Диагноз перименопаузы для большинства женщин старше 45 лет с наличием вазомоторных симптомов на фоне нерегулярных менструаций не требует дополнительных лабораторных гормональных исследований. В случае преждевременной недостаточности яичников диагноз подтверждают путем определения повышенного уровня фолликулостимулирующего гормона больше 40 МЕ/л дважды с промежутком в 4–8 недель в возрасте до 45 лет. Постменопауза диагностируется через 12 месяцев отсутствия менструаций.

Начинать МГТ рекомендуется преимущественно в перименопаузе или в ранней постменопаузе, но при длительности менопаузы не более 10 лет.

Алгоритм оценки состояния эндометрия в перименопаузе представлен на рис. 1.



Рисунок 1. Контроль толщины и структуры эндометрия при назначении МГТ

KZN2140421

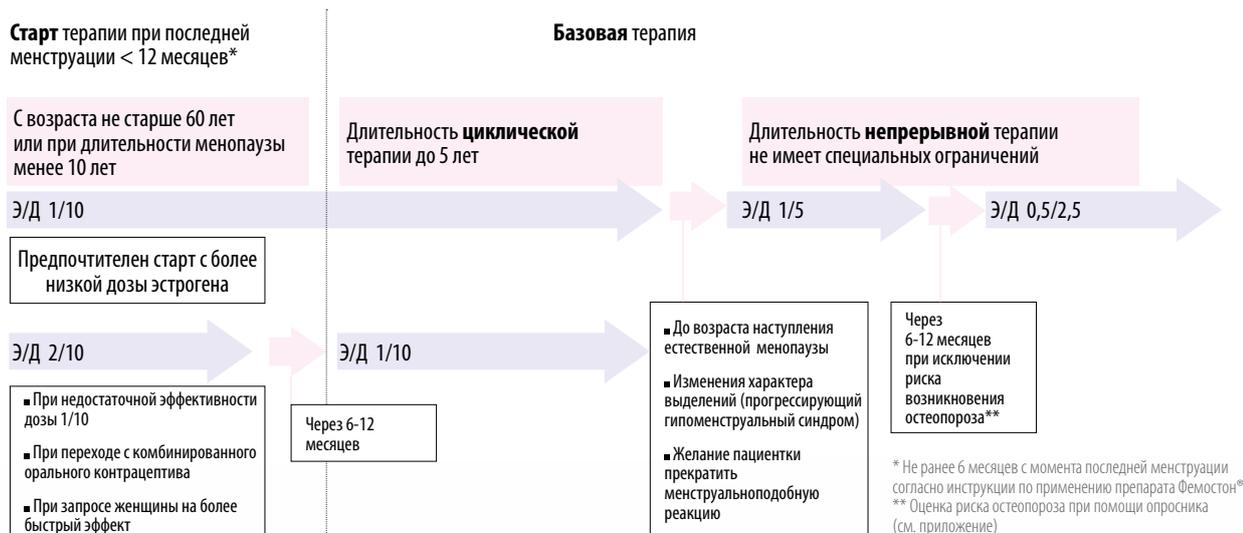


Рисунок 2. МГТ в перименопаузе

Перед началом терапии обязательно следует выполнить оценку толщины эндометрия (методом трансвагинальной сонографии), которая не должна превышать 4 мм. В случае утолщения эндометрия > 4 мм для исключения гиперплазии показано назначение гестагена на протяжении 10 дней с последующей оценкой толщины М-эхо на 5 день менструальноподобной реакции. При визуализации толщины эндометрия < 4 мм после гормонального юретажа возможно назначение МГТ. Если сохраняется толщина эндометрия 4 мм, обязательно проведение гистероскопии и/или пайпель-биопсии с последующей гистологической оценкой полученного материала.

В перименопаузе предпочтительнее начинать с МГТ в комбинированном циклическом режиме с более низкой дозы эстрогена – Э/Д 1/10 (рис. 2).

При недостаточной эффективности старта Э/Д 1/10, при переходе с комбинированного орального контрацептива или при запросе женщины на более быстрый эффект возможно начинать МГТ с более высокой дозы, например, Э/Д 2/10, с последующим переходом на более низкую дозу (Э/Д 1/10) через 6–12 месяцев. Длительность циклической терапии не должна превышать 5 лет, с последующим переходом на непрерывный режим приема МГТ (1/5 или 0,5/2,5). Уменьшение дозы Э/Д до

0,5/2,5 возможно через 6–12 месяцев применения Э/Д 1/5 после исключения риска остеопороза по международной шкале оценки риска остеопоротических переломов FRAX (приложение).

Постменопауза – период после наступления менопаузы (12 месяцев после последней менструации) до конца жизни женщины. В постменопаузе предпочтительнее начинать МГТ с более низкой дозы эстрогена и использовать непрерывный комбинированный режим дозирования эстрогена и гестагена (Э/Д 0,5/2,5). При недостаточной эффективности старта 0,5/2,5 и/или наличии риска остеопороза по шкале FRAX целесообразно использование более высокой дозы (Э/Д 1/5) с возможным последующим переходом на Э/Д 0,5/2,5 (рис. 3).

С целью эффективной профилактики возникновения остеопороза у женщин в постменопаузальный период предлагается проводить непрерывную оценку рисков развития переломов. Одним из вариантов ее проведения может быть заполнение опросника с такими параметрами, как возраст, семейный анамнез, наличие переломов в прошлом, прием кортикостероидов и т.д. Такой опросник является удобным инструментом для быстрой и эффективной оценки рисков возникновения остеопороза с целью принятия соответствующих профилактических и терапевтических мер. В настоящее время разра-

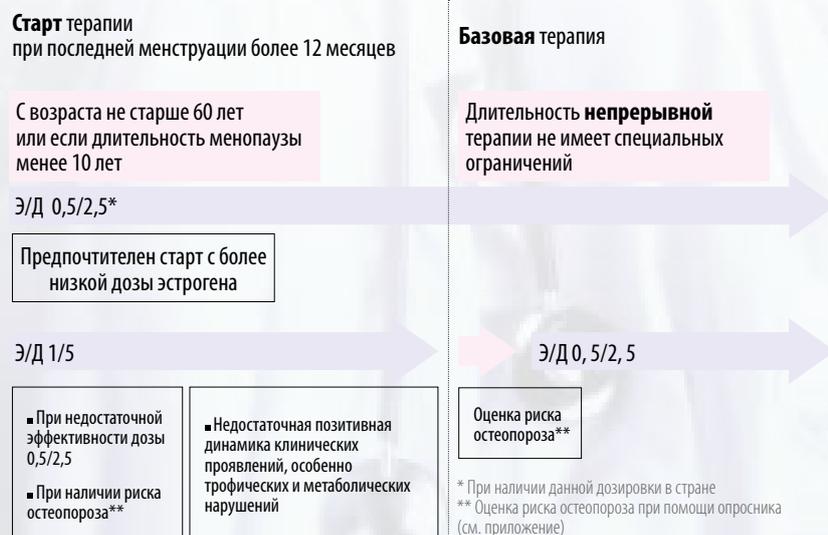


Рисунок 3. МГТ в постменопаузе

KZN2140421

ботаны опросники, которые могут использоваться как с учетом минеральной плотности костной ткани, так и без него – например, FRAX (см. приложение). В частности, на основании оценки рисков FRAX медикаментозная терапия может быть рассмотрена при среднем риске и должна применяться при высоком. При этом решение о назначении профилактических мероприятий или лечения должно приниматься на основании клинических данных.

На протяжении всего периода использования МГТ необходимо проводить ежегодное базовое обследование: измерение веса, окружности талии и уровня артериального давления, гинекологический осмотр, цитологическое исследование цервикального мазка по Папаниколау, УЗИ органов малого таза с определением толщины и структуры эндометрия, маммографию. Ежегодное обследование рекомендуется всем женщинам в пери- и постменопаузе вне зависимости от приема МГТ.

I. Последовательное непрерывное образование женщин и специалистов (гинекологов, врачей других специальностей)

С целью улучшения здоровья и качества жизни женщин необходимо повысить их осведомленность относительно возраст-зависимых рисков сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также симптомов эстрогенного дефицита в пери- и постменопаузе. Также следует побуждать данный контингент женщин к прохождению плановых профилактических осмотров. Это будет способствовать ранней диагностике и профилактике заболеваний, которые манифестируют преимущественно в этом возрасте.

Приложение. Шкала FRAX: определение 10-летней вероятности остеопоротических переломов и порога вмешательства

Свободный доступ с возможностью выбора страны и языка по ссылке: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9>

Риск переломов (FRAX) за 10 лет у пациента может быть оценен как:

низкий (<10% в последующие 10 лет); средний (10-20 % в последующие 10 лет); высокий (> 20 % в последующие 10 лет).

Следует разработать и внедрить стратегию формирования культуры «здорового долголетия», разработать информационные материалы для населения, привлечь средства массовой информации.

Для врачей-гинекологов необходимо разработать и внедрить в практику работы алгоритмы консультирования с учетом подходов и принципов «здорового долголетия» – здорового образа жизни и использования МГТ как части этой стратегии, что соответствует мировым стандартам. Соответственно, необходимо последовательное непрерывное обучение гинекологов современным подходам к менеджменту менопаузы для своевременного старта МГТ, корректного назначения различных режимов и дозировок на длительный период и улучшения качества жизни женщины в пери- и постменопаузе.

Необходимо повысить уровень знаний врачей других специальностей, прежде всего семейных врачей, а также терапевтов, эндокринологов, кардиологов, неврологов, ревматологов, ортопедов, стоматологов и др. в вопросах негативного влияния дефицита эстрогенов на течение ряда заболеваний, а также в вопросах менеджмента климактерия и менопаузы, включая применение МГТ.

Следует обратить внимание акушеров-гинекологов, а также врачей других специальностей, терапевтов, на важность междисциплинарного подхода к ведению пациенток с климактерическим синдромом и поздними проявлениями эстрогенного дефицита. Целесообразно развитие междисциплинарных информационных и клинических проектов, направленных на поддержку здорового и активного долголетия (healthy ageing).

Участники I Международного форума экспертов по вопросам менопаузы:

Ф.А. Гафурова, акушер-гинеколог, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Ташкентского института усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан

М. Тегечкори, акушер-гинеколог, профессор, академический доктор медицины, клинический профессор Тбилисского ГМУ, президент Грузинской Ассоциации гинекологии и эндокринологии, руководитель академического/исследовательского направления репродуктивной клиники им. З. Сабахтарашвили, г. Тбилиси, Грузия

А.Л. Громова, акушер-гинеколог высшей категории, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ им. А. Богомольца, г. Киев, Украина

А.А. Давлетбаева, акушер-гинеколог высшей категории, директор медицинского центра SMALL Clinic, г. Алматы, Казахстан

М. Джанелидзе, акушер-гинеколог, репродуктолог, д.м.н., директор и основатель клиники IQ, г. Тбилиси, Грузия

Т.А. Ермоленко, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Одесского НМУ, г. Одесса, Украина

Е.В. Занько, к.м.н., научный сотрудник отдела репродуктивного здоровья ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий» НАН Украины, г. Киев, Украина

Б.Ж. Иманкулова, к.м.н., корпоративный фонд University Medical Center, заведующая отделом амбулаторной гинекологии клинического академического департамента «Женское здоровье», г. Нур-Султан, Казахстан

Е.Н. Кириллова, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Белорусского ГМУ, г. Минск, Беларусь

Д.И. Кристесашвили, заместитель директора центра репродуктивной медицины «Универси», профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ТГУ им. И. Джавахишвили, вице-президент Грузинской Ассоциации репродуктивного здоровья, г. Тбилиси, Грузия

Н. Марсагишвили, акушер-гинеколог, репродуктолог, д.м.н., руководитель консультативно-диагностического центра, клиника IN-VITRO, г. Тбилиси, Грузия

Г.Т. Мырзабекова, акушер-гинеколог высшей категории, «Центр молекулярной медицины», г. Алматы, Казахстан

Л. Надареишвили, гинеколог, репродуктолог, д.м.н., руководитель консультативно-диагностического центра клиники Чачава, г. Тбилиси, Грузия

Н.Н. Педаченко, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

И.Г. Персоян, акушер-гинеколог, гинеколог-

эндокринолог, к.м.н., заведующая женской консультацией МЦ «Астхик», президент Армянской антивозрастной медицинской ассоциации, г. Ереван, Армения

В.И. Пирогова, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ФДПО Львовского НМУ им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Л. Пхаладзе, акушер-гинеколог, репродуктолог, д.м.н., клинический директор Института репродуктологии им. И. Жордания, г. Тбилиси, Грузия

А.Э. Самигуллина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, г. Бишкек, Кыргызстан

Т.Ф. Татарчук, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина

О.А. Теслова, к.м.н., декан факультета повышения квалификации и переподготовки кадров Белорусского ГМУ, г. Минск, Беларусь

У.М. Уразова, акушер-гинеколог высшей категории, к.м.н., заместитель директора городской поликлиники № 4, г. Нур-Султан, Казахстан

С.А. Эм, акушер-гинеколог, клиника Status medical plus, г. Ташкент, Узбекистан

Резолюция I Международного форума экспертов по вопросам менопаузы

8–9 ноября 2019 г. в Тбилиси (Грузия) состоялся инициированный Ассоциацией гинекологов-эндокринологов Украины I Международный форум экспертов по вопросам менопаузы. В рабочую группу экспертного совета вошли ведущие специалисты в области акушерства и гинекологии Армении, Беларуси, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана и Украины. Экспертами были представлены данные своих стран о состоянии менеджмента менопаузы, опыте решения проблем этого периода жизни.

В ходе врачебного консультирования женщины следует уделять особое внимание своевременному началу терапии, объяснению пользы и риска менопаузальной гормональной терапии (МГТ), выявлению возраст-зависимых рисков и путей их преодоления.

Сегодня наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом коррекции климактерических расстройств является МГТ. Цель МГТ – частично восполнить дефицит половых гормонов, используя минимально-оптимальные дозы, способные улучшить общее состояние женщины и обеспечить профилактику поздних обменных нарушений и остеопороза.

Индивидуализация подбора МГТ зависит от возраста пациентки и менопаузального статуса. Для каждого этапа репродуктивного старения женщины, согласно системе критериев STRAW+10, требуется взвешенное решение по выбору режима и дозировок комбинированной МГТ терапевтически эффективными низкодозированными формами. Начинать МГТ рекомендуется преимущественно в перименопаузе или в ранней постменопаузе, но при длительности менопаузы не более 10 лет. Перед началом терапии обязательно следует выполнить оценку толщины эндометрия методом трансвагинальной сонографии. В перименопаузе предпочтительнее начинать с МГТ в комбинированном циклическом режиме с более низкой дозы эстрогена. В постменопаузе предпочтительнее начинать с более низкой дозы эстрогена и использовать непрерывный комбинированный режим дозирования эстрогена и гестагена. С целью эффективной профилактики возникновения остеопороза у женщин в постменопаузальный период предлагается проводить непрерывную оценку рисков развития переломов.

На протяжении всего периода использования МГТ необходимо ежегодное базовое обследование: измерение веса, окружности талии и уровня артериального давления, гинекологический осмотр, цитологическое исследование цервикального мазка по Папаниколау, УЗИ органов малого таза с определением толщины и структуры эндометрия, маммография.

Ключевые слова: резолюция, Ассоциация гинекологов-эндокринологов Украины, Международный форум экспертов по вопросам менопаузы, менопаузальная гормональная терапия.

Resolution of the I International forum of experts in menopause

On November 8–9, 2019 in Tbilisi (Georgia) the I International Forum of Menopause Experts initiated by the Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine was held. Expert working group included leading specialists in the field of obstetrics and gynecology in Armenia, Belarus, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Uzbekistan and Ukraine. Experts presented data of their countries on the status of menopause management, experience in solving problems of this period of life.

During medical counseling women should pay special attention to the timely start of therapy, explaining the benefits and risks of menopausal hormone therapy (MHT), identifying age-dependent risks and ways to overcome them. MHT is the most effective and pathogenetically substantiated method for the correction of menopausal disorders today. The goal of MHT is to partially compensate for the deficiency of sex hormones using minimally optimal doses that can improve the general condition of women and ensure the prevention of late metabolic disorders and osteoporosis.

Individualization of MHT depends on the patient's age and menopausal status. For each stage of woman's reproductive aging according to the STRAW+10 a balanced decision is required on the choice of the regimen and dosage of the combined MHT with therapeutically effective low-dose forms. It is recommended to start MHT mainly in perimenopause or in early postmenopause, but with menopause duration no more than 10 years. It is necessary to evaluate the thickness of the endometrium using transvaginal sonography before therapy.

In perimenopause it is preferable to start MHT in a combined cyclic regimen with a lower dose of estrogen. In postmenopausal women it is preferable to start with a lower dose of estrogen and use a continuous combined dosage regimen of estrogen and gestagen. It is proposed a continuous assessment of the fractures risks to effectively prevent the osteoporosis in women in the postmenopausal period.

An annual basic examination is necessary throughout the entire period of MHT use: measurement of weight, waist circumference and blood pressure level, gynecological examination, cytological examination of a cervical smear according to Papanicolaou, ultrasound of the pelvic organs with determination of the endometrium thickness and structure, mammography.

Keywords: resolution, Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine, International Forum of Experts in Menopause, menopausal hormone therapy.

KZN2140421

Роль жировой ткани в поддержании гомеостаза углеводного обмена



А.Е. Южакова, А.А. Нелаева, Ю.В. Хасанова
 Консультативно-диагностический центр «Эндос»
 Тюменский государственный медицинский университет

На сегодняшний день перед врачами всего мира стоит актуальная задача – преодоление эпидемии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена. Одним из факторов, предрасполагающих к их развитию, считается нарушение гомеостаза жировой ткани. Известно, что жировая ткань обладает высокой метаболической активностью. На ее баланс влияют лептин и свободные жирные кислоты.

Ключевые слова: жировая ткань, лептин, углеводный обмен, патогенетический процесс, ожирение.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что высокие уровни свободных жирных кислот и лептина в крови являются ранними маркерами нарушения углеводного обмена. Немаловажная роль в этом отводится пищевым привычкам, времени отхода ко сну, хроническому стрессу.

Введение

Сахарный диабет (СД) и другие нарушения углеводного обмена признаны неинфекционной эпидемией XXI в. и ее преодоление остается актуальной задачей системы здравоохранения всех стран мира.

Нарушение углеводного обмена является не первопричиной, а следствием повреждения организма на клеточном уровне. Патогенетический процесс развивается под влиянием как генетических, так и эпигенетических факторов. К одному из самых распространенных следует отнести нарушение гомеостаза жировой ткани.

Жировая ткань играет ведущую роль в терморегуляции, участвует в синтезе энергии и гормонов, обмене жирорастворимых витаминов, поддержании гомеостаза свертывающей системы крови и построении клеточных мембран. Кроме того, в настоящее время жировая ткань

признана самостоятельным метаболическим органом.

Традиционно жировую ткань подразделяют на белую (WAT – white adipose tissue) и бурую (BAT – brown adipose tissue). Данные виды ткани различаются по функциям, анатомической локализации и морфологической структуре.

WAT преимущественно отвечает за запас энергии в виде триглицеридов, BAT – за рассеивание энергии в виде тепла при холод- или диет-индуцированном термогенезе. Количество BAT обратно пропорционально индексу массы тела (ИМТ). Поэтому количество или активность термогенной функции BAT могут способствовать или препятствовать снижению веса [1]. Кроме того, BAT ассоциируется с низким содержанием жировой ткани и низким риском развития СД 2 типа. Метаболические эффекты связаны с повышенным захватом глюкозы и липидов, необходимых для процесса окисления [2]. Не так давно был открыт третий тип жировой ткани – бежевая жировая ткань (beige/brite (brown in white)). Установлено, что при ее стимуляции увеличивает уровень термогенных маркеров. Кроме того, бежевая жировая ткань оказывает положительное влияние на углеводный, липидный и энергетический обмен.

Белая жировая ткань преимущественно располагается в подкожно-жировом слое, сальнике, между органами, бурая и бежевая – в области почек, шее, вдоль верхней части спины, на плечах.

На сегодняшний день одним из триггеров нарушения углеводного обмена признана именно висцеральная жировая ткань. При избытке висцеральной жировой ткани изменяется работа одного из важных регуляторов энергетического обмена – лептина. В норме содержание лептина в общей циркуляции крови подчиняется суточному ритму (увеличение в ночные часы), а секреция носит импульсный характер. Нарушение гомеостаза лептина приводит к метаболическим нарушениям. При ожирении гиперлептинемия и лептинорезистентность обуславливают возникновение относительного дефицита лептина и, следовательно, снижение его физиологических эффектов [3]. У лиц с избыточной массой тела прогрессирование гиполептинемии аналогично нарушению секреции инсулина. Так, снижение физиологических эффектов лептина ассоциируется с уменьшением антилипотоксического эффекта, элиминации глюкозы, увеличением продукции глюкозы печенью, то есть с прогрессиру-



ванием инсулинорезистентности. Таким образом порочный круг замыкается. В дальнейшем из-за снижения стимулированного инсулином синтеза лептина секреция последнего уменьшается и развивается абсолютная гиполептинемия.

Необходимо отметить, что белая, бурая и бежевая жировые ткани оказывают различное влияние на уровень лептина. Так, при развитии висцерального ожирения уровень лептина возрастает, одновременно повышается и лептино-резистентность. Бурая и бежевая жировые ткани такого воздействия не оказывают.

Если лептин считается одним из главных регуляторов энергетического обмена, то свободные жирные кислоты (СЖК) – одним из главных энергетических субстратов. Свободные жирные кислоты образуются в процессе липолиза триглицеридов (ТГ), накопленных в клетках жировой ткани (посредством аденилатциклазной системы), и их гидролиза (под влиянием липопротеиновой липазы). В физиологических условиях уровень СЖК в крови может повышаться и снижаться очень быстро, удовлетворяя потребность организма в этой форме энергии. Их содержание, как правило, снижается после всасывания углеводов и выброса в ответ на это инсулина и повышается по мере снижения уровня глюкозы в крови. Глюкагон, адреналин, гормон роста и адренокортикотропный гормон также увеличивают уровень СЖК. Главными физиологическими регуляторами содержания СЖК признаны инсулин и адреналин [4].

Хронически высокий уровень СЖК может быть обусловлен нарушением пищевого поведения (избыточным потреблением углеводов) и/или хроническим стрессом, а также низкой физической активностью. Указанные факторы приводят к нарастанию окислительного стресса и неадекватному реагированию организма на действие инсулина. При избытке адипозных тканей их липолиз увеличивается. В норме высвобождение СЖК из

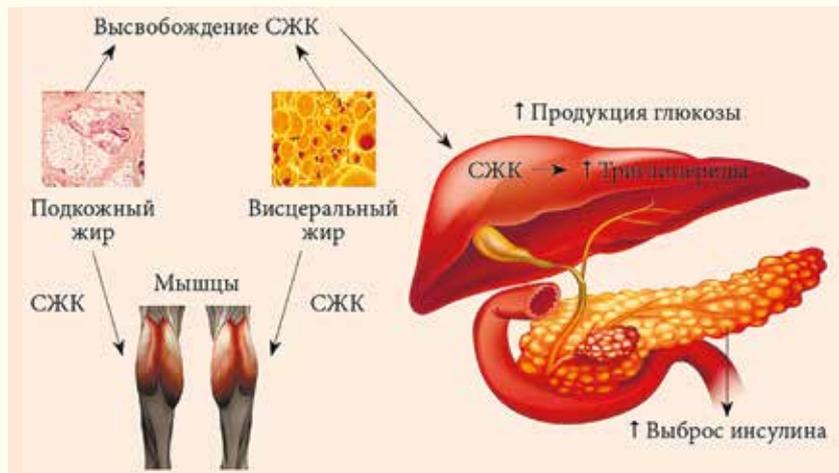


Рисунок. Метаболизм свободных жирных кислот

адипоцитов строго регулируется, что позволяет обеспечить другие ткани необходимым количеством энергии. Однако при ожирении в кровоток поступает патологически высокое количество сигнальных молекул, особенно фактора некроза опухоли α (ФНО- α), что приводит к нарушению метаболического гомеостаза [5]. Таким образом, изменения, приводящие к нарушению действия инсулина и инсулинорезистентности, сначала происходят именно в адипоцитах задолго до нарушения толерантности к глюкозе. В ряде зарубежных источников отмечено, что повышение СЖК в плазме крови свидетельствует о начале развития метаболического синдрома.

В распределении жирных кислот участвуют преимущественно два гормона: гормон роста и лептин. Первый контролирует мобилизацию жирных кислот из жировой ткани, второй – β -окисление жирных кислот в митохондриях. Таким образом, еще одной важной функцией лептина является удержание ТГ в адипоцитах. Поэтому нормальный уровень лептина обеспечивает защиту органов от избытка жировой ткани. Хронический стресс, переедание, избыток сахара, гиподинамия приводят к нарушению работы лептиновой системы. Развитие резистентности к лептину обуславливает увеличение количества СЖК. Чрезмерное поступление СЖК через воротную вену ассоциируется с развитием

печеночной инсулинорезистентности. Под действием СЖК в жировой ткани образуются более крупные адипоциты, резистентные к действию инсулина, инициируется местное воспаление, увеличивается секреция провоспалительных цитокинов, негативно воздействующих на организм. В частности, интерлейкин 6 и ФНО-альфа утяжеляют инсулинорезистентность, ангиотензин II способствует повышению артериального давления и развитию атеросклероза.

Избыток СЖК сопровождается накоплением ТГ в паренхимальных клетках разных видов тканей, а именно в скелетных и кардиальных миоцитах, а также в гепатоцитах, что приводит к их повреждению и хронической дисфункции [6, 7]. В условиях инсулинорезистентности печень начинает активно синтезировать СЖК, ТГ, ускоряется липолиз, но уже в жировой ткани. Печень теряет способность метаболизировать СЖК путем β -окисления, активируется перекисное окисление липидов, в большом количестве продуцируются активные формы кислорода, возникает окислительный стресс. Все это в совокупности приводит к фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора и появлению резистентности к инсулину. Таким образом возникает еще один порочный круг.

Согласно результатам последних исследований, нарушение пути передачи инсулинового сигнала

преимущественно связано с патологическим метаболизмом СЖК в клетках скелетных мышц, не справляющихся с их утилизацией [4] (рисунок).

Повышенный уровень СЖК приводит к дислипидемии и атерогенезу, что обусловлено снижением уровня липопротеинов высокой плотности, образованием атерогенных частиц липопротеинов низкой плотности и повышением уровня ТГ в плазме крови. Кроме того, в условиях инсулинорезистентности при высоком уровне СЖК в митохондриях макрососудистых эндотелиальных клеток индуцируется синтез активных форм кислорода, что приводит к развитию воспалительного процесса в стенках сосудов [8].

Как было отмечено ранее, одним из факторов, предрасполагающих к нарушению углеводного обмена, является неправильное пищевое поведение. Поэтому для профилактики метаболических заболеваний большое значение придается характеру и режиму питания – соотношению белков, жиров и углеводов, времени приема пищи с учетом хронобиологии. На сегодняшний день наиболее рациональной признана средиземноморская диета – соотношение белков, жиров и углеводов составляет 10:30:60 % соответственно. Избыток фруктозы вызывает развитие резистентности к лептину и повышение уровня триглицеридов. При высоком уровне триглицеридов нарушается проникновение лептина через гематоэнцефалический барьер, следовательно, сигнал о насыщении поступает несвоевременно. Такое состояние сопровождается чувством голода и желанием насытиться углеводами как быстродействующими источниками энергии.

Установлено, что лептин играет хрономодулирующую роль в суточных вариациях глюкозы в крови и частоты приема пищи. Поэтому для оптимального контроля уровня глюкозы не рекомендуется нарушать режим питания в течение дня (не более трех

раз), пропускать завтрак. Нарушение режима приема пищи связано с усилением инсулинорезистентности и повышением постпрандиальной гликемии в обеденные часы (за счет снижения постпрандиальной инсулинемии и увеличения концентрации глюкагона) [9–12]. Важно также контролировать распределение калорийности принимаемой пищи. Известно, что прием более калорийной пищи в обед и ужин способствует развитию абдоминального ожирения, жирового гепатоза и повышению гликемии в ночные часы [13–15].

Немаловажная роль в развитии нарушений углеводного обмена отводится времени отхода ко сну. Такое время влияет на гликемию натощак и инсулинорезистентность. K.L. Knutson и соавт. установили, что чем позднее время отхода ко сну, тем выраженнее инсулинорезистентность. Это справедливо как в отношении пациентов с СД 2 типа, так и лиц без СД [9, 16, 17].

Целью нашего исследования стало определение роли жировой ткани, хронического стресса, пищевых привычек, времени отхода ко сну в формировании нарушений углеводного обмена.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГАУЗ ТО «Консультативно-диагностический центр «Эндос» (Тюмень) с 2015 по 2016 г. В нем приняли участие 40 пациентов с впервые выявленными ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО), которые диагностировались по результатам перорального глюкозотолерантного теста (группа РНУО), 40 больных СД 2 типа с длительностью заболевания менее пяти лет (по данным государственного регистра больных СД) (группа СД) и 40 лиц без нарушений углеводного обмена (группа контроля).

Критерии включения в исследование:

- возраст от 40 до 70 лет;
- ожирение первой степени;
- отягощенный семейный анамнез в отношении СД;

- для женщин – рождение детей более 4 кг и/или гестационный СД;
- случаи повышения гликемии по результатам анализа крови;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех пациентов определяли антропометрические показатели (окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) в см, рост в см и массу тела в кг для расчета ИМТ). Необходимо отметить, что неуниверсальности определения ИМТ с помощью измерения массы тела и роста была посвящена не одна публикация. В них указывалось, что массу тела преимущественно определяют жировая и мышечная ткани, влияние других тканей на такую незначительно. Наиболее точно оценить наличие абдоминального ожирения позволяет такой простой антропометрический показатель, как отношение окружности талии к окружности бедер. У мужчин при накоплении жировой ткани в абдоминальной области данный коэффициент будет превышать 1,0, у женщин – 0,85.

Помимо антропометрических показателей оценивали биохимические маркеры нарушения углеводного обмена. В венозной крови определяли уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), гликированного гемоглобина (HbA1c), лептина, инсулина. Для оценки уровня глюкозы в крови применяли ферментативный метод с использованием гексокиназы (BIOSEN C_line, Германия), HbA1c – метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (BIO-RADD-10, США), лептина – метод иммуноферментного анализа. Для исследования иммунореактивного инсулина (ИРИ) – радиоиммунный метод (BIOSEN C_line, Германия). Значения индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: ИРИ×ГПН:22,5.

Кроме того, каждый участник исследования вел дневник питания, в котором отражалась информация о времени приема



пищи, количестве и наименовании продуктов, их калорийности.

Для сравнения результатов трех выборок использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена, а также множественный линейный регрессионный анализ. Критическое значение значимости приняли равным 0,05.

Математическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS 22.0, Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Исследуемые группы не различались по полу (женщины – 75 %, мужчины – 25 %) и возрасту (от 40 до 69 лет). Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1997 г., все пациенты страдали ожирением первой степени. Так, ИМТ у лиц без нарушений углеводного обмена в среднем составил $31,35 \pm 5,85$ кг/м², у лиц с РНУО – $32,70 \pm 5,12$ кг/м², у больных СД 2 типа – $33,21 \pm 6,12$ кг/м². Однако на основании классификации ВОЗ 2017 г. значения ИМТ, полученные в трех группах, соответствовали ожи-

рению второй степени ($30,1-35,0$ кг/м²) (с наличием СД и/или сердечно-сосудистых катастроф).

Средние значения лептина, ОТ, ОБ и соотношения ОТ/ОБ представлены в табл. 1.

Средний уровень ГПН в группах контроля, РНУО и СД достигал $4,96 \pm 0,46$, $5,34 \pm 0,48$ и $6,89 \pm 1,34$ ммоль/л, HbA1c – $5,57 \pm 0,45$, $6,07 \pm 0,53$, $6,27 \pm 1,34$ % соответственно, что согласуется с диагностическими критериями нарушений углеводного обмена.

Во всех трех группах была отмечена положительная корреляционная зависимость между ИМТ и ОТ, ИМТ и ОБ. При этом чем более выраженными были нарушения углеводного обмена, тем сильнее была эта связь. В группах контроля и СД установлена прямая зависимость ИМТ от возраста, в группе РНУО – соотношения ОТ/ОБ от возраста (табл. 2). Полученные результаты подтверждают, что с возрастом количество и качество жировой ткани претерпевают изменение, масса жировой ткани начинает преобладать над массой мышечной ткани.

Положительная корреляционная зависимость также установлена между уровнем лептина и значениями ИМТ: в группе контроля – $r = 0,4$ ($p < 0,02$), в группе РНУО – $r = 0,4$ ($p < 0,007$), в группе СД – $r = 0,7$ ($p < 0,0001$) соответственно. Это характерно при избыточной массе жировой ткани, приводящей к повышению содержания инсулина и лептина, развитию резистентности к ним и неадекватной ограничительной реакции со стороны гипоталамических центров регуляции жирового обмена [18].

Ожирение играет важную роль в прогрессировании инсулинорезистентности не только у пациентов с СД 2 типа, но и у лиц с предиабетом и без нарушений углеводного обмена. Это также подтверждают полученные нами результаты (табл. 3).

Уровень ТГ в группах контроля, РНУО, СД в среднем составил $2,5 \pm 1,05$, $7,4 \pm 2,6$ и $1,4 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно. В группе СД он оказался ниже, что, скорее всего, обусловлено коррекцией дислипидемии на фоне проводившейся терапии.

Таблица 1. Средние значения лептина, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ

Группа	Лептин, нг/мл	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ
СД	$9,15 \pm 4,09$	$104,05 \pm 5,69$	$114,42 \pm 7,76$	$0,91 \pm 0,02$
РНУО	$15,78 \pm 8,39$	$98,75 \pm 16,49$	$112,00 \pm 18,91$	$0,88 \pm 0,01$
Контроль	$11,84 \pm 10,03$	$96,65 \pm 8,53$	$110,92 \pm 21,89$	$0,85 \pm 0,04$

Таблица 2. Средние значения ИМТ, корреляция ИМТ с ОТ, ОБ, возрастом, а также корреляция ОТ/ОБ с возрастом

Группа	ИМТ, кг/м ²	Корреляция			ОТ/ОБ/возраст
		ИМТ/ОТ	ИМТ/ОБ	ИМТ/возраст	
СД	$33,21 \pm 6,12$	$r = 0,6$ ($p < 0,0001$)	$r = 0,7$ ($p < 0,0001$)	$r = -0,5$ ($p < 0,0001$)	-
РНУО	$32,70 \pm 5,12$	$r = 0,6$ ($p < 0,0001$)	$r = 0,6$ ($p < 0,0001$)	-	$r = 0,4$ ($p < 0,004$)
Контроль	$31,35 \pm 5,85$	$r = 0,4$ ($p < 0,02$)	$r = 0,4$ ($p < 0,02$)	$r = 0,4$ ($p < 0,01$)	-

Таблица 3. Средние значения уровня инсулина, НОМА-IR и их корреляция с ОТ, а также ОБ

Группа	Инсулин, мкМЕ/л	НОМА-IR	Корреляция
СД	146,46	4,24	ОТ/инсулин – $r = 0,5$ ($p < 0,001$) ОБ/инсулин – $r = 0,6$ ($p < 0,0001$)
РНУО	90,21	2,46	ОТ/инсулин – $r = 0,5$ ($p < 0,002$) ОБ/инсулин – $r = 0,6$ ($p < 0,002$)
Контроль	67,55	2,02	ОТ/инсулин – $r = 0,3$ ($p < 0,03$) ОБ/инсулин – $r = 0,3$ ($p < 0,04$)

Таблица 4. Средние значения триглицеридов и их корреляция с ОТ и ОБ

Группа	Триглицериды, ммоль/л	Корреляция
СД	1,40 0,02	ОТ/IR – r = 0,5 (p < 0,001) ОБ/IR – r = 0,6 (p < 0,0001)
РНУО	7,40 2,60	ОТ/IR – r = 0,5 (p < 0,002) ОБ/IR – r = 0,6 (p < 0,002)
Контроль	2,50 1,05	ОТ/IR – r = 0,3 (p < 0,03) ОБ/IR – r = 0,3 (p < 0,04)

Таблица 5. Соотношение белков, жиров и углеводов в группах, %

Группа	Соотношение белков, жиров и углеводов
СД	5:10:85
РНУО	5:20:75
Контроль	15:25:70

При анализе данных была установлена связь между инсулинорезистентностью и избыточной продукцией СЖК (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют о наличии избытка СЖК при висцеральном ожирении еще до манифестации СД 2 типа.

Анализ данных дневников питания отражает общую тенден-

цию – обеднение рациона клетчаткой, белками и жирами. В нем преобладали простые углеводы, фруктоза. Чем серьезнее были нарушения углеводного обмена, тем более выраженным был дисбаланс белков, жиров и углеводов в группах (табл. 5).

Во всех группах суточный калораж пищи в среднем составлял

2200, однако большая часть калорий потреблялась во второй половине дня.

Кроме того, прослеживалась тенденция к более позднему отходу ко сну. Распространенное время засыпания – 23.30.

Заключение

Жировая ткань обладает высокой метаболической активностью. На баланс жировой ткани влияют такие энергетические единицы, как лептин и СЖК. В свою очередь гомеостаз лептина и СЖК зависит от типа и характера распределения жировой ткани.

Результаты проведенного исследования доказывают, что избыток СЖК и лептина в крови можно считать ранним маркером нарушения углеводного обмена. Помимо ожирения на развитие такового влияют нарушение пищевого поведения (избыток углеводов в рационе, дефицит белков и жиров, нарушение распределения калорийности пищи в течение суток, нарушение хронобиологических ритмов приема пищи), время отхода ко сну, хронический стресс.



УДК 616.379-008.64-085:615.245

Влияние препарата Диалипон Турбо на про- и антиоксидантный баланс и состояние когнитивной функции у больных сахарным диабетом 2 типа



Н.Н. Жердева¹ – к.м.н., доцент, Б.Н. Маньковский¹,
О.А. Гончар², Н.Н. Стешенко²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

² Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, отдел по изучению гипоксических состояний, г. Киев

На сегодняшний день наименее изученной является центральная нейропатия с когнитивными нарушениями, и ряд лечебных мероприятий может существенно снизить риск развития этого осложнения.

Цель исследования. Определить влияние препарата Диалипон Турбо на состояние про- и антиоксидантной системы, а также состояние когнитивной функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с умеренными когнитивными нарушениями.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 20 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Состояние про- и антиоксидантной системы в плазме определяли по содержанию малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы. Исследование когнитивной функции проводилось при помощи теста RAVLT, DST, TMT, SCWT, ST, Brixtontest, VFT. Всем пациентам был проведен курс лечения препаратом Диалипон Турбо, 1,2%, раствор по 50,0 мл внутривенно капельно на протяжении 10 дней.

Результаты и обсуждение. В наших исследованиях у больных сахарным диабетом 2 типа с когнитивными нарушениями в плазме крови активность антиоксидантных ферментов снижалась: Cu, Zn-СОД – в 1,6 раза, каталазы и ГП – в 2 раза по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). После проведенного курса лечения препаратом Диалипон Турбо наблюдалось снижение содержания МДА на 26% ($P < 0,05$) и повышение активности Cu, Zn-СОД (на 32%, $P < 0,05$), каталазы (на 8%) и ГП (на 57%, $P < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями до лечения.

Вывод. Применение α -липоевой кислоты приводит к восстановлению баланса между прооксидантной системой за счет снижения содержания МДА и антиоксидантной системой защиты путем повышения активности Cu, Zn-СОД, каталазы и ГП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные нарушения, прооксидантная система, антиоксидантная система, альфа-липоевая кислота.

N.N. Zherdeva¹ – PhD, Associated Professor of the Department, B.N. Mankovsky¹, O.A. Gonchar², N.N. Steshenko²

¹ National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kiev

² Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Study of Hypoxic Conditions, Kiev

Effect of the drug Dialipon Turbo on pro- and antioxidant balance and cognitive function in patients with diabetes mellitus type 2

To date, central neuropathy with cognitive deterioration is the least understood and a number of therapeutic measures can significantly reduce the risk of this complication.

Aim of study. To determine the effect of the drug of Dialipon Turbo on the condition of pro- and antioxidant system, as well as the condition of cognitive function in patients with diabetes mellitus type 2 with mild cognitive impairment.

Material and methods. 20 patients with diabetes mellitus type 2 have been enrolled in the study. The condition of pro- and antioxidant system in plasma was determined by content of malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase. Study of cognitive function was conducted using test RAVLT, DST, TMT, SCWT, ST, Brixtontest, VFT. All patients had received a

course of treatment by the drug Dialipon Turbo, 1,2% solution, by 50,0 ml, intravenously, during 10 days.

Results and discussion. In our studies, patients with diabetes mellitus type 2 with cognitive impairment, the activity of antioxidant enzymes is decreased: Cu, Zn-SOD (superoxide dismutase) 1,6 times, catalase and GP – 2 times in comparison with control group ($P < 0,05$). After conducted course of treatment by the drug Dialipon Turbo, there was a decrease of MDA by 26% ($P < 0,05$) and an increase of activity of Cu, Zn-SOD (32%, $P < 0,05$), catalase (8%) and GP (57%, $P < 0,05$), as compared with those before the treatment.

Conclusion. Use of α -lipoic acid leads to recovering a balance between prooxidant system by reducing the content of MDA and antioxidative protection system by increasing the activity of Cu, Zn-SOD, catalase and GP in patients with diabetes mellitus type 2 and cognitive impairment.

Keywords: *diabetes mellitus, cognitive impairment, prooxidant system, antioxidant system, alpha-lipoic acid.*

Н.Н. Жердева¹, Б.Н. Маньковский¹, О.А. Гончар², Н.Н. Стешенко²

¹ П.Л. Шупик атындағы дипломнан кейін білім беретін Ұлттық медицина академиясы, Киев қ.

² Украина ҰҒА А.А. Богомолец атындағы физиология институты, гипоксиялық жағдайларды зерттеу жөніндегі бөлім, Киев қ.

Диалипон Турбо препаратының про- және антиоксидантты баланса ықпалы, сондай-ақ 2 типтегі қант диабетімен науқастардың когнитивті функцияларының жағдайы

Бүгінгі күнде когнитивті бұзылушылықтары бар орталық нейропатия аз зерттелген және бірқатар емдік шаралар асқынудың даму тәуекелділігін елеулі түрде азайта алады.

Зерттеудің мақсаты. Диалипон Турбо препаратының про- және антиоксидантты жүйеге ықпалын айқындау, сондай-ақ орташа когнитивті бұзылушылықтары бар 2 типтегі қант диабетімен науқас пациенттердің когнитивті функцияларының жағдайы.

Материал және әдістері. Зерттеуге 2 типтегі қант диабеті бар 20 пациент қатысты. Плазмадағы про және антиоксидантты жүйенің жағдайы малон диальдегиді, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза құрамы бойынша айқындалды. Когнитивті функцияларының зерттелуі RAVLT, DST, TMT, SCWT, ST, Brixtontest, VFT тест көмегімен жүргізілді. Бүкіл пациенттерге Диалипон Турбо препаратымен ем курсы белгіленді, яғни 1,2% ерітінді, 50,0 мл күре тамырға тамшы түрінде он күн бойы құю арқылы ем жүргізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Біздің зерттеулерімізде когнитивті бұзылушылықтары бар 2 типтегі қант диабетімен науқастардың қан плазмасында антиоксидантты ферменттердің белсенділігі төмендеген: Cu, Zn-COD – 1,6 есе, каталаза және GP – 2 есе, бақыланушы топпен салыстырғанда ($P < 0,05$). Диалипон Турбо препаратымен ем жүргізілген соң МДА үлесінің 26% ($P < 0,05$) азайғандығы және Cu, Zn-COD белсенділігінің артқандығы (32%, $P < 0,05$) байқалған, каталаза 8% және GP (57%, $P < 0,05$), бұл емге дейінгі сәйкесті көрсеткіштермен салыстырғандағы жағдай.

Қорытынды. 2 типтегі қант диабеті және когнитивті бұзылушылықтары бар пациенттерде α -липоев қышқылының қолданылуы МДА үлесінің азаюы есебінен прооксидант жүйесі мен Cu, Zn-COD, каталаза және GP белсенділігінің артуы салдарынан антиоксидант жүйесі арасындағы балансты қалпына келтіреді.

Негізгі сөздер: *қант диабеті, когнитивті бұзылушылықтар, прооксидантты жүйе, антиоксидантты жүйе, альфа-липоев қышқылы.*

Сахарный диабет – заболевание, которое характеризуется наличием хронической гипергликемии и, как следствие, повышением скорости аутоокисления глюкозы с последующим увеличением продукции свободных радикалов, нарушением баланса между компонентами про- и антиоксидантной систем. Гипергликемия и инсулинорезистентность при диабете 2 типа способствуют развитию оксидативного стресса, который приводит к развитию таких осложнений, как нейропатия, нефропатия, ретинопатия, ангиопатия [1, 2, 3].

Проблема нейропатических осложнений сахарного диабета (СД) относится к числу важнейших медико-социальных проблем современности и носит глобальный характер. Диабетические нейропатии (ДН), наряду с диабетическими ангиопатиями, относят к числу

наиболее часто встречающихся осложнений СД, которые отягощают его протекание, ухудшают прогноз и существенно снижают качество жизни больных [4]. В настоящее время не существует фармакологических препаратов, эффективно излечивающих или надежно предупреждающих развитие ДН. Вместе с тем, ряд лечебных мероприятий может существенно снизить риск развития этого осложнения.

В последнее десятилетие для лечения диабетической нейропатии широко применяются препараты, химическую основу которых составляет альфа-липоевая кислота [5, 6]. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований ALADIN Study (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) и DEKAN Study (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) свидетельствуют о высокой эффективно-

сти этого препарата при лечении больных различными формами диабетической нейропатии [6, 7]. Одним из препаратов, в состав которого входит альфа-липоевая кислота, является Диалипон Турбо. Поскольку на сегодняшний день наименее изученной является центральная нейропатия с когнитивными нарушениями, целью нашей работы было исследование влияния препарата Диалипон Турбо на состояние про- и антиоксидантной системы, а также состояние когнитивной функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с умеренными когнитивными нарушениями.

Материал и методы

В нашем исследовании принимали участие 20 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 50 до 70 лет. На инсулино-



терапии находилось 13 пациентов, 6 – на пероральных сахароснижающих препаратах, 1 – на диетотерапии. Характеристики пациентов представлены в таблице 1. Также было обследовано 10 пациентов контрольной группы без сахарного диабета. Статистически достоверной разницы между группами не было.

Критериями исключения из исследования было наличие депрессии, инсульта, ЧМТ, наличие профессиональных заболеваний, злоупотребление алкоголем. Исследование пациентов проводилось в утренние часы.

Исследование когнитивной функции до лечения проводилось по трем направлениям.

Исследование памяти проводилось при помощи теста Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT), который состоит из трех частей и включает определение непосредственной, отсроченной памяти и функции распознавания. Digit Span Forward and Backward Test (DSFB) определяет рабочую память.

Скорость обработки информации определяли при помощи Trail Making Test (TMT) часть A, Stroop Color Word Test (SCWT) часть 1 и 2, Symbol Test (ST).

Исполнительные функции – Brixton test (BT), TMT ratio score, SCWT ratio score, Verbal Fluency Test (VFT) часть животные.

До и после лечения определяли скорость обработки информации при помощи Trail Making Test (TMT) часть A, Symbol Test (ST).

Исполнительные функции определяли при помощи TMT ratio score.

Состояние про- и антиоксидантной системы в плазме крови до и после лечения оценивали следующими методами. Содержание вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) определяли спектрометрично [8]. Метод основан на способности 2-тиобарбитуровой кислоты реагировать с МДА при высокой температуре с образованием окрашенных продуктов реакции со спектром поглощения 532 нм. Содержание МДА выражали в нмоль/мг белка и рассчитывали с использованием коэффициента молярной экстинкции $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ моль}^{-1}$. Активность каталазы определяли методом Королюк М.А. и др., 1988. Метод базируется на способности солей молибдена образовывать окрашенный комплекс с перекисью водорода, который определяется при длине волны 410 нм. Активность фермента рассчитывали с использованием коэффициента молярной экстинкции $22,2 \times 10^3 \text{ мМ}^{-1} \text{ см}^{-1}$ [9]. Активность супероксиддисмутазы (Cu, Zn-СОД) исследовали методом Н. Misra, I. Fridovich, 1972. В основе метода лежит способность СОД тормозить аутоокисление адреналина при pH 10,2. В кювету, содержащую 0,15 М карбонатного буфера, вносили 100 мкл плазмы крови. Реакцию запускали добавлением 2 мМ раствора адреналина. Изменение экстинкции фиксировали при длине волны 480 нм в течение 5 мин. ежесекундно. Активность

СОД рассчитывали с учетом того, что 50% ингибирование реакции соответствует 1 условной единице активности. Активность СОД выражали в у.е./мл [10]. Активность глутатионпероксидазы (ГП) изучали по содержанию восстановленного глутатиона в 1 мл плазмы крови при длине волны 412 нм [11]. Биохимические исследования проводились с использованием реактивов фирмы «Sigma-Aldrich», США.

Всем пациентам был проведен курс лечения препаратом Диалипон Турбо (ВАТ «Фармак», Киев, Украина) 1,2% раствор по 50,0 мл внутривенно капельно на протяжении 10 дней. 1 мл раствора содержал меглюминовой соли альфа-липоевой кислоты 23,354 мг, что соответствует 12 мг альфа-липоевой кислоты.

Все данные по когнитивным исследованиям преобразовывались в Z-шкалу для дальнейшего статистического анализа.

Полученные результаты обрабатывались с использованием t-критерия Стьюдента. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS-15.

Результаты и обсуждение

Оксидативный стресс при сахарном диабете может быть следствием различных причин:

- повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении как самих углеводов, так и углеводов, образующих ком-

Таблица 1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Показатели	N	Минимум	Максимум	Среднее значение	Стандартное отклонение
Возраст, лет	20	50,00	70,00	62,65	6,14
ИМТ, кг/м ²	20	21,39	43,16	31,43	5,80
ГПН, ммоль/л	20	4,4	21,5	9,82	3,97
НbA _{1c}	20	6,10	10,8	8,2	1,36
САД, мм рт.ст.	20	124,00	196,00	154,50	17,97
ДАД, мм рт.ст.	20	76,00	110,00	86,55	10,01
Общий холестерин, ммоль/л	20	64,50	8,80	5,84	1,07
ТГ, ммоль/л	20	1,10	7,00	2,53	1,45

плексы с различными белками, а также в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина;

- снижения активности антиоксидантной системы, которая представлена глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е, С, α-липоевой кислотой и другими антиоксидантами (таурин, каротин, мочевая кислота и коэнзим Q10);
- нарушения ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов и снижения активности глиоксалазы;
- нарушения концентрации или обмена глутатиона и ионов некоторых металлов.

При исследовании зависимости уровней показателей про- и антиоксидантной системы на состояние когнитивной сферы было обнаружена статистически достоверная слабая зависимость между показателем антиоксидантной системы, по данным регрессионного анализа, а именно глутатионпероксидазы, и скоростью обработки информации ($P < 0,05$).

Так, скорость обработки информации может изменяться на 24% при изменении уровня ГП. А именно при повышении уровня ГП на 1,0 мкмоль/мин./мл будет улучшаться скорость обработки информации на 0,05 у.е.

По данным корреляционного анализа также обнаружена статистически значимая слабая положительная связь между скоростью обработки информации и уровнем глутатионпероксидазы (рис. 1).

Согласно результатам наших исследований, у больных сахарным диабетом 2 типа с когнитивными нарушениями наблюдалось увеличение содержания МДА в плазме крови на 82% ($P < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Известно, что МДА ингибирует простаглицлин, способствуя агре-

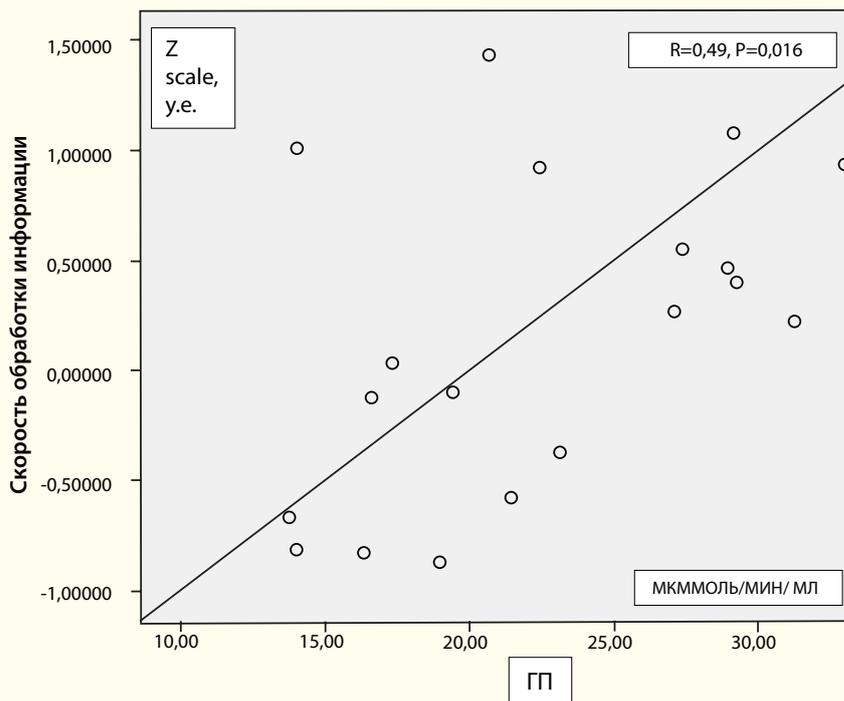


Рисунок 1. Взаимосвязь между скоростью обработки информации и показателем антиоксидантной системы – глутатионпероксидазы

гации тромбоцитов и тромбообразованию, а также взаимодействует с апобелком ЛНП, вызывая химическую модификацию последнего. Интенсификация ПОЛ играет существенную роль в повреждении эритроцитов и эндотелия сосудов и, как следствие, в формировании диабетических ангиопатий [12]. Считается, что одной причиной усиленного образования свободных радикалов может быть снижение кровоснабжения пораженного нерва. На сегодняшний день патогенез поражений нервной системы при сахарном диабете рассматривается с позиций двух теорий, дополняющих друг друга: метаболической и сосудистой. В основе метаболической теории лежит так называемая активация полиолового шунта, в результате которой происходит синтез сорбитола из глюкозы под действием фермента альдозоредуктазы. Дальнейшее развитие нарушений обуславливается накоплением сорбитола в шванновских клетках, что приводит к их набуханию и, в конце концов, – гибели. Наряду с этим часть исследований показала, что активация полиолового шунта влияет на состояние интраневрального

кровообращения, приводя к его ослаблению, что влечет за собой развитие функциональных и структурных изменений нервных волокон. Таким образом, возникает порочный круг: расстройство эндоневрального кровообращения сопровождается образованием свободных радикалов, которые, в свою очередь, вызывают дальнейшее повреждение сосудистого эндотелия [4, 13]. Степень деструктивно-метаболических нарушений клеток при этих условиях зависит от состояния ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем, которые в норме регулируют уровень активных радикалов кислорода [14]. Ряд исследований показал, что интенсификация процессов ПОЛ у больных диабетом сопровождалась снижением активности основных ферментов антиоксидантной защиты [15, 16]. В наших исследованиях у больных сахарным диабетом 2 типа с когнитивными нарушениями в плазме крови активность антиоксидантных ферментов снижалась: Cu, Zn-СОД – в 1,6 раза, каталазы и ГП – в 2 раза по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$) (табл. 2).



Таблица 2. Показатели про- и антиоксидантной системы у пациентов контрольной группы и группы больных СД 2-го типа

Показатели	Контрольная группа	До лечения
СОД, у.е./мл	14,08±1,51*	9,06±0,41
Каталаза, МЕ	70,72±8,67*	36,13±1,90
ГП, мкмоль/мин./мл	46,18±5,48*	23,11±1,48
МДА, мкМ/мл	2,64±0,56*	4,80±0,10

* **Примечание:** различия показателей достоверны между контрольной группой и группой больных сахарным диабетом ($P<0,05$).

Таблица 3. Динамика показателей когнитивных нарушений (Z-шкала) у пациентов с СД 2-го типа под влиянием лечения Диалипоном Турбо

Показатели когнитивных функций	До лечения		После лечения	
	min	max	min	max
Скорость обработки информации, у.е.	-2,77395	1,59840	-2,57057	1,73755
Исполнительные функции, у.е.	-1,38120	2,12163	-1,30954	2,60093

Таблица 4. Динамика показателей про- и антиоксидантной системы у пациентов с СД 2-го типа до и после лечения

Показатели	До лечения	После лечения
СОД, у.е./мл	9,06±0,41	11,95±0,42*
Каталаза, МЕ	36,13±1,90	38,96±2,57
ГП, мкмоль/мин./мл	23,11±1,48	36,31±1,78*
МДА, мкМ/мл	4,80±0,10	3,56±0,17*

* **Примечание:** различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения в группе пациентов с сахарным диабетом ($P<0,0001$).

В качестве коррекции про- и антиоксидантной системы, когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа был выбран препарат α -липоевой кислоты турбоформы в виде 10 внутривенных капельных инъекций. Известно, что α -липоевая кислота является мощным естественным липофильным антиоксидантом. Ее способность действовать в качестве «ловушки» свободных радикалов подтверждена в экспериментальных исследованиях на животных и в клинических исследованиях [17]. Кроме того, она способствует нормализации функции глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая как донор SH-групп и замещая восстановленный глутатион в реакциях, обеспечиваемых глутатионпероксидазой [18].

После проведенного лечения у пациентов произошло улучшение скорости обработки информации и исполнительных функций, про-

исходит смещение показателей в сторону положительного нормального распределения, но данные не были статистически значимыми (табл. 3), что возможно объясняется коротким курсом введения препарата.

После проведенного курса лечения препаратом Диалипон Турбо наблюдались снижение содержания МДА на 26% ($P<0,05$) и повышение активности Cu, Zn-СОД (на 32%, $P<0,05$), каталазы (на 8%) и ГП (на 57%, $P<0,05$) по сравнению с соответствующими показателями до лечения (табл. 4).

Важным свойством α -липоевой кислоты является ее влияние на многие метаболические нарушения, возникающие в организме больного СД. α -липоевая кислота действует как коэнзим комплекса ферментов, принимающих участие в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот. Препарат усиливает транспорт

глюкозы и положительно влияет на энергетический обмен клетки, активируя ферменты митохондрий. Под воздействием α -липоевой кислоты усиливается взаимодействие инсулина и рецепторов, повышаются активность глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы. По данным экспериментальных исследований, α -липоевая кислота способствует утилизации сахаров путем активации митохондриальных ферментов, участвующих в углеводном обмене, ингибировании глюконеогенеза и снижении кетогенеза. Известно, что α -липоевая кислота является мощным естественным липофильным антиоксидантом. Ее способность действовать в качестве «ловушки» свободных радикалов подтверждена в экспериментальных исследованиях на животных и в клинических исследованиях [17]. Кроме того, она способствует нормализации функ-

ции глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая как донор SH-групп и замещая восстановленный глутатион в реакциях, обеспечиваемых глутатионпероксидазой [14].

Выводы

1. Нарушение соотношений показателей про- и антиоксидантной

системы приводит к ухудшению когнитивных функций, а именно скорости обработки информации по данным регрессионного и корреляционного анализов.

2. Применение α -липоевой кислоты приводит к восстановлению баланса между прооксидантной системой за счет снижения содержания МДА на 26% и антиокси-

дантной системой защиты путем повышения активности Cu, Zn-СОД (на 32%), каталазы (на 8%) и ГП (на 57%).

3. Альфа-липоевая кислота является препаратом выбора, способным разорвать цепь метаболических нарушений, представляющих основу патогенеза диабетической нейропатии.

Список литературы

1. Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И. и соавт. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной защиты при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49 (2). – С. 1–4.
2. Carrington A.L., Litchfield J.E. The aldose reductase pathway and nonenzymatic glycation in the pathogenesis of diabetic neuropathy: a critical review for the end of the 20th century // Diabetes Reviews. – 1999. – N7. – P. 275–99.
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. – 2001. – V. 414. – P. 813–820.
4. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия / М.И. Балаболкин, В.М. Кремнинская // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, №10. – С. 57–64.
5. Балаболкин М.И. α -липоевая кислота (эспапон) в комплексном лечении диабетической нейропатии / М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Кремнинская // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – №2. – С. 78–82.
6. Антонова К.В. Роль и место тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета / К.В. Антонова, Т.В. Недосугова // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6, №10. – С. 17–22.
7. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., et al. Alpha-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 1999. – N107. – P. 421.
8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
9. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
10. Misra H., Fridovich I. The role of superoxide anion in the aut oxidation of Epinephrine and asimple assay superoxide dismutase // J. Biol. Chem. – 1972. – Vol. 247, N10. – P. 3170–3175.
11. Olinescu R., Nita S. Influence of hemoproteins on glutathione peroxidase activity // Rev. Roum. Biochem. – 1973. – Vol. 10 (2). – P. 119–129.
12. Ефимов А.С., Науменко В.Г. Перекисное окисление липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом с диабетическими ангиопатиями // Пробл. эндокринологии. – 1985. – №1. – С. 6–9.
13. Baynes J.W., Thorpe S.R. Oxidative stress in diabetes. Antioxidants in diabetes management. Ed.: L Packer. – NY: M Dekker Inc., 2000. – P. 77–92.
14. Sies H. (ed). Antioxidants in disease mechanisms and therapy. – San Diego: Academic Press, 1997.
15. Mosaad A., Abou-Seif, Abd-Allah Youssef. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients // Clinica Chimica Acta 346. – 2004. – P. 161–170.
16. P.J. Hisalkar, A.B. Patne, M.M. Fawade, A.C. Karnik. Evaluation of plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase in type 2 diabetic patients // Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 4 (2). – P. 65–72.
17. Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // Free Radic Biol Med. – 1995. – N 19. – P. 227–50.
18. Sies H. (ed). Antioxidants in disease mechanisms and therapy. – San Diego: Academic Press, 1997.

Впервые опубликовано в журнале «Medicine» (Almaty), №11 (161), 2015 г., стр. 43–47.

Изменение образа жизни влияет на функцию щитовидной железы

Проведено клиническое исследование в двух группах детей с ожирением.

Тиреотропный гормон (ТТГ) в причинной связи между избыточной массой тела, ожирением и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается в качестве промежуточного фактора. Его предположительная роль в метаболизме липидов и липопротеинов согласуется со снижением концентрации у детей с успешным уменьшением массы тела. Однако изменение параметров сердечно-сосудистого риска под влиянием ТТГ у детей с избыточной массой тела и ожирением описаны недостаточно.



В марте 2017 г. в «The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism», США, опубликована статья нидерландских ученых из Маастрихтского университета (Maastricht University), Нидерланды. В ней авторы предлагают результаты оригинального исследования взаимосвязи концентрации ТТГ и маркеров повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в группе детей с ожирением и эутиреозом.

Всего в исследовании приняли участие 330 пациентов с базовым уровнем ТТГ в пределах нормы. Влияние вмешательства в отношении образа жизни на функционирование щитовидной железы и потенциальную связь с изменениями параметров сердечно-сосудистого риска оценивали у 99 детей, у которых после 1 года вмешательства проводилась повторная оценка клинического состояния.

Существует несколько гипотез о взаимосвязи между концентрацией ТТГ в сыворотке крови и метаболизмом холестерина. Предыдущие исследования показали, что ТТГ-рецепторы, кроме тканей щитовидной железы, экспрессируются также гепатоцитами. Связывание гормона с ТТГ-рецепторами гепатоцитов стимулирует белок, связывающий стеролрегулирующие элементы (SREBP-2)

и, следовательно, транскрипцию 3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазы, что приводит к более высокому эндогенному синтезу холестерина. Кроме того, активация ТТГ-рецепторов снижает синтез желчных кислот, что обуславливает более низкое поглощение холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). У взрослых пациентов с субклиническим гипотиреозом также отмечена обратная связь между концентрацией ТТГ и общей концентрацией желчных кислот в сыворотке крови. Наконец, ТТГ увеличивает транскрипцию фермента PCSK9 (пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин тип 9 серин-протеаза), который способствует деградации белка – рецептора ЛПНП, еще одну цель SREBP-2. Поскольку в метаболизме холестерина и его регуляции задействован широкий спектр факторов, возможны другие объяснения полученных результатов.

После годичного курса по изменению образа жизни вариации концентрации ТТГ в сыворотке крови детей с успешным уменьшением массы тела согласовывались с модификациями параметров сердечно-сосудистого риска. Интересно, что эти изменения являлись не просто следствием уменьшения массы тела, а были связаны с коррекцией параметров метаболического риска, независимо от изменений в массе тела или его составе.

В данном исследовании оценивали долгосрочные эффекты у детей на разных стадиях полового созревания, поскольку физиологическое и транзитное повышение резистентности к инсулину у пациентов с избыточной массой тела и ожирением обычно развивается в пубертатный период.

Отдельно в группе пациентов с эутиреозом и ожирением установлено, что концентрации ТТГ в сыворотке крови положительно связаны с маркерами повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как концентрация общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и моноцитарного хемотаксического белка.

Схожие результаты в первой группе пациентов с успешным уменьшением массы тела укрепляют предположения о том, что концентрация ТТГ действительно является промежуточным фактором в модулировании липидного и липопротеинового обмена, хотя механизм достоверно не определен.

Данная работа уникальна в вопросе ассоциации между широким спектром параметров сердечно-сосудистого риска и концентрацией ТТГ в сыворотке крови пациентов с избыточной массой тела (ожирением) при эутиреозе. Результаты этого исследования лишней раз убеждают, что постоянное адаптированное амбулаторное вмешательство в образ жизни является эффективным в отношении параметров сердечно-сосудистых рисков.

Rijks J.M., Plat J., Dorenbos E. et al. (2017) Association of TSH with cardiovascular disease risk in overweight and obese children during lifestyle intervention. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 102(6): 2051–2058 (<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/je.2016-3057>)

А.В. Гузий

Редакция «Украинского медицинского журнала»
www.umj.com.ua

Брокколи в диетотерапии сахарного диабета 2 типа

Экстракт ростков брокколи может успешно применяться с целью контроля уровня глюкозы при сахарном диабете 2 типа

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа варьирует в разных странах и этнических группах. Однако, в целом, численность больных СД 2 типа в настоящее время составляет более 300 млн человек во всем мире. При этом до 15 % таких пациентов не могут применять терапию первой линии с использованием метформина в связи с вероятным риском нефротоксического влияния препарата.

Согласно результатам нового исследования, концентрированный экстракт ростков брокколи может эффективно применяться в качестве биологически активного компонента диетотерапии, направленной на регуляцию уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 2 типа. Данные, представленные авторами указанной работы, могут быть рассмотрены как альтернативный подход в решении патологических биохимических изменений при заболевании, приобретающем ныне характер всемирной эпидемии.

На пути к решению поставленных исследовательских задач Анника Аксельссон (Annika Axelsson) и соавторы применили вычислительный метод в идентификации соединений, обладающих способностью препятствовать экспрессии генов, взаимосвязанных с последующим развитием СД 2 типа. В ходе исследования учеными разработана 50-компонентная генетическая последовательность, фенотипическая реализация потенциала которой способна обусловить развитие СД 2 типа. После чего были использованы общедоступные наборы данных экспрессии для проведения скрининга 3852 соединений в лекарственных средствах, обладающих свойствами реверсивного влияния на механизмы патогенеза указанного заболевания. Так, выявлено, что сульфорафан — одно из наиболее активных соединений, выделенных из растений семейства крестоцветных, — способен ингибировать процессы синтеза глюкозы в гепатоцитах *in vitro*, а также смещать уровень экспрессии генов, ассоциированных с СД 2 типа, в клетках печени у лабораторных крыс.

На следующем этапе работы в 12-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 97 пациентам с СД 2 типа в качестве

компонента диетотерапии были предложены концентрированные экстракты ростков брокколи. В результате учеными продемонстрировано, что у пациентов с указанной патологией на фоне избыточной массы тела произошло значительное снижение уровня глюкозы в крови натощак по сравнению с контролем.



Комментируя полученные результаты, авторы научного проекта отметили важность разработки сигнатур генов в рамках исследования масштабных популяционных данных генетической экспрессии, подчеркнув при этом ценность подобной стратегии оперативной идентификации клинически значимых биоактивных соединений.

American Association for the Advancement of Science (2017) Could broccoli be a secret weapon against diabetes? ScienceDaily, June 14 (<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/06/170614141526.htm>)

Axelsson A.S., Tubbs E., Mecham B. et al. (2017) Sulforaphane reduces hepatic glucose production and improves glucose control in patients with type 2 diabetes. Sci. Transl. Med., June 14 (<http://stm.sciencemag.org/content/9/394/eaah4477>).

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала»,
2017-06-19
www.umj.com.ua

Массу тела определяют гормоны

Увеличение массы тела может быть связано с нарушением синтеза фолликулостимулирующего гормона

Возрастные изменения — появление седьмы, выпадение волос, образование морщин и увеличение массы тела — часто пугают людей, особенно женщин. Изменение массы тела специалисты обычно объясняют замедлением обменных процессов, однако в ходе нового исследования ученые Школы медицины Икана Медицинского центра Маунт-Синай (Icahn School of Medicine at Mount Sinai), Нью-Йорк, США, выявили еще одну причину — гормональную. В частности, они отметили, что увеличение массы тела может быть связано с нарушением синтеза фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Известно, что гормоны оказывают существенное влияние на массу тела. Специалисты утверждают, что каждый человек, который стремится похудеть или сохранить имеющуюся массу тела, имеет дело с гормональными изменениями. Существуют рекомендации по увеличению количества белка в рационе питания людей, желающих похудеть, поскольку такое питание будет способствовать снижению уровня инсулина в сыворотке крови и нормализации концентрации глюкозы. Однако в ходе одного из исследований ученые оценили состояние здоровья женщин в постменопаузальный период и определили, что протеины у них не изменяют чувствительность тканей к инсулину.

Еще одним гормоном, существенно влияющим на массу тела, является кортизол. Он повышает аппетит, способствует накоплению жира, уменьшению мышечной массы и ухудшению

памяти. Такие изменения значительно повышают риск развития депрессии. Для того чтобы удерживать уровень кортизола под контролем, необходимо спать не менее 7,5 ч/сут. Недостаток сна приводит к тому, что человек просыпается с повышенным уровнем кортизола, что усиливает аппетит и вызывает желание употреблять сладкие продукты с высоким содержанием углеводов. Гормоны контролируют все звенья физиологии, определяющие массу тела, включая скорость метаболизма, особенности распределения жировой ткани, аппетит, ощущение голода и даже пищевые предпочтения. Это означает, что любой вид гормональных нарушений будет нивелировать все усилия, направленные на поддержание нормальной массы тела, независимо от диеты и физической активности.

При проведении экспериментов на лабораторных животных ученые под руководством доктора Моне Заиди (Mone Zaidi) изучали влияние гормонов на плотность костной ткани, которая, как известно, снижается с возрастом. Для этого они вводили мышам антитела, блокирующие ФСГ, уровень которого в норме с возрастом повышается. Оказалось, что снижение функциональной активности ФСГ ассоциировано с уменьшением потери костной ткани, ускорением метаболизма и уменьшением количества жировой ткани в брюшной полости. Ученые не могут сказать, будут ли справедливы полученные наблюдения для человека, поэтому постараются провести дополнительные исследования в данном направлении.

Matthews M. (2017) Weight loss linked to this hormone in postmenopausal women. Medicaldaily, Aug. 10 (<http://www.medicaldaily.com/weight-loss-linked-hormone-postmenopausal-women-421223>)

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала»,
2017-08-18

www.umj.com.ua



Искусственные подсластители повышают риск развития сахарного диабета 2 типа,

Изменяя восприимчивость организма к глюкозе

В ходе нового небольшого исследования ученые из Университета Аделаиды (University of Adelaide), Австралия, доказали, что употребление искусственных подсластителей изменяет восприимчивость организма к глюкозе и повышает риск развития сахарного диабета 2 типа. Результаты данной работы специалисты представили на ежегодной встрече Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes — EASD), прошедшей в Лиссабоне, Португалия.

или ацесульфам-К) в количестве, эквивалентном содержанию их в 1,5 л диетического безалкогольного напитка. Препараты участники принимали в виде капсул 3 раза в сутки в течение 2 нед. В конце исследования у них оценивали ответ организма на глюкозу, анализируя степень ее абсорбции и концентрацию в плазме крови, а также измеряя уровень инсулина и пептидов.

Оказалось, что употребление искусственных подсластителей существенно изменяло показатели реакции организма на введение глюкозы. Оценку результатов ученые проводили с помощью метода, известного как анализ увеличения площади под кривой (area under curve — AUC). Данный показатель повышался для уровня абсорбции глюкозы и снижался для концентрации пептида GLP-1, который тормозит повышение концентрации глюкозы после еды. У участников, принимавших плацебо, никаких изменений углеводного обмена исследователи не отметили.

Как подчеркнули авторы работы, полученные данные, свидетельствуют о том, что употребление



В ходе предыдущих исследований ученые уже обращали внимание на то, что привычка употребления большого количества искусственных подсластителей может значительно повышать риск развития сахарного диабета 2 типа. Однако биологические механизмы, лежащие в основе выявленной взаимосвязи, оставались неизвестны. В данной работе, проведенной под руководством доктора Ричарда Янга (Richard Young), исследователи оценивали влияние подсластителей на реакцию организма при поступлении глюкозы. Для этого они анализировали состояние 27 здоровых участников, которые ежедневно получали плацебо или искусственные подсластители (сукралозу

искусственных подсластителей уже через 2 нед приводит к увеличению уровня абсорбции глюкозы, проявляющемуся повышением концентрации глюкозы в плазме крови. Это подтверждает концепцию, согласно которой искусственные подсластители могут ухудшать гликемический контроль, что может обуславливать развитие сахарного диабета 2 типа.

Diabetologia (2017) Small study suggests consuming large amounts of artificial sweeteners may increase risk of developing type 2 diabetes. ScienceDaily, Sep. 13 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2017/09/170913193141.htm>).

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала»,
2017-09-22

www.umj.com.ua

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

СПЕРОТОН®

ПРЕГНОТОН®

СИНЕРГИН®

МАЛЫШ – ОДНА МЕЧТА НА ДВОИХ!



Для повышения мужской фертильности



Для прегравидарной подготовки женщин со сниженной фертильностью



Антиоксидантный комплекс для женщин и мужчин

Прошел 11 клинических исследований.

Увеличивает вероятность зачатия:

- на 15 % при 3-месячном приеме;¹
- на 26,7 % при 6-месячном приеме.²

Улучшает показатели спермограммы: подвижность, концентрацию, морфологию.

Может применяться при подготовке к ЭКО.

Снижает уровень пролактина при функциональной гиперпролактинемии (до 1000 мЕд/л).⁴

Нормализует толщину эндометрия до оптимальных значений.⁵

Способствует улучшению результатов программ ВРТ.⁵

Нормализует менструальный цикл после приема КОК.

Уменьшает вероятность рецидивов инфекционных заболеваний мочеполовой системы.⁶

Компоненты:

- предупреждают развитие осложненной беременности у женщин групп риска,
- участвуют в профилактике и комплексной терапии мастопатии.

Эффективен в комплексной терапии мужского бесплодия:⁷ снижает степень фрагментации ДНК сперматозоидов.



Совместный прием супругами СПЕРОТОНА и ПРЕГНОТОНА увеличивает вероятность зачатия на 28,6 %³



Синергичное действие липофильных и гидрофильных антиоксидантов



plan-baby.ru

АКВИОН

СГР № RU.77.99.57.003.E.002191.06.19 от 21.06.2019 г., СГР № RU.77.99.57.003.E.002189.06.19 от 21.06.2019 г., СГР № RU.77.99.57.003.E.002192.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

¹ Сухих Г. Т., Попова А. Ю., Овчинников Р. И., Ушакова И. В. Влияние комплекса Сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозоспермией // Проблемы репродукции. – 2016. – № 40. – С. 97–101.

² Кузьменко А. В., Кузьменко В. В., Гягуриев Т. А. Роль L-карнитина, фолиевой кислоты, а также антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия // Проблемы репродукции. – 2018. – № 5.

³ Кузьмина Т. Е., Пашков В. М., Клиндухов И. А. Прегравидарная подготовка. Современные концепции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14. – № 5. – С. 47–54.

⁴ Жуков О. Б., Едурджиев В. Б., Жуков А. А., Шулушева Л. Х., Брагина Е. Е. Новая стратегия профессионального медицинского сопровождения супружеской пары при бесплодии // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – Июнь. – № 2.

⁵ Серебрянникова К. Г., Кузнецова Е. П., Ванке Е. С. и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3.

⁶ Нашивочникова Н. А. Оценка эффективности использования препарата «Синергин» в комплексном лечении пиелонефрита, осложненного камнями почек // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19. – № 3. – С. 75-80.

⁷ Нашивочникова Н. А., Крутин В. Н., Селиванова С. А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия // Фарматека. 2016. К Московского урологической школе: 68–71.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ