

№ 32'14

научно-практический журнал

клинической медицины

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ

сахарный диабет и ожирение

тиреоидология

нейроэндокринология

остеопороз и другие нарушения
фосфорно-кальциевого обмена

АЛЪМАНАХ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.

№ 32'2014

Альманах клинической медицины

Almanac of Clinical Medicine

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ф.Н. Палеев

Заместитель главного редактора
А.В. Молочков

Ответственный редактор
О.А. Парпара

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Б.В. Агафонов
А.П. Калинин
В.И. Краснопольский
Е.Е. Круглов
Н.Е. Кушлинский
Г.А. Оноприенко
Н.Р. Палеев
С. де Херт
В.Н. Шабалин
Н.М. Шахова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
П.В. Астахов
Е.А. Белоусова
А.В. Ватазин
М.В. Вишнякова
В.П. Волошин
М.Ю. Герасименко
А.В. Древалъ
В.И. Егоров
С.В. Котов
Д.А. Куликов
В.С. Мазурин
А.М. Овезов
Д.А. Рогаткин
М.В. Руденко
А.А. Рябцева
Н.И. Урсова
С.И. Федорова
С.Н. Шатохина

EDITOR-IN-CHIEF
F.N. Paleev

Deputy chief editor
A.V. Molochkov

Editorial Manager
O.A. Parpara

EDITORIAL COUNCIL
B.V. Agafonov
A.P. Kalinin
V.I. Krasnopolsky
E.E. Kruglov
N.E. Kushlinsky
G.A. Onoprienko
N.R. Paleev
S. De Hert
V.N. Shabalin
N.M. Shakhova

EDITORIAL BOARD
P.V. Astakhov
E.A. Belousova
A.V. Vatazin
M.V. Vishnyakova
V.P. Voloshin
M.Yu. Gerasimenko
A.V. Dreval'
V.I. Egorov
S.V. Kotov
D.A. Kulikov
V.S. Mazurin
A.M. Ovezov
D.A. Rogatkin
M.V. Rudenko
A.A. Ryabtseva
N.I. Ursova
S.I. Fedorova
S.N. Shatochina



Подписной индекс 81988
«Газеты. Журналы» ОАО Агентства «Роспечать»
Учредитель – ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2
E-mail: pio@monikiweb.ru
www.monikiweb.ru

ISBN 978-5-98511-247-4
ISBN 5-9900012-1-5

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет.

При частичном или полном использовании материалов ссылки
на журнал «Альманах клинической медицины» обязательны.

С 2001 г. журнал включен в «Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий» ВАК.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сахарный диабет и ожирение

Бобров А.Е., Гегель Н.В., Гурова О.Ю., Романцова Т.И., Савельева Л.В. Особенности поведения больных с избыточной массой тела и ожирением	3
Кривихин В.Т., Кривихин Д.В., Чернобай А.В., Лобаков А.И., Бакунов М.Ю. Лечение обширных гнойно-некротических процессов на голени у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы	8
Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А. Особенности эпидемиологической ситуации по сахарному диабету в Московской области в 2004-2013 гг.	12
Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Володина М.Н., Малахова Т.С. Эпидемиология наиболее частых психических расстройств у больных сахарным диабетом	17

Тиреоидология

Нечаева О.А., Древаль А.В., Мамедова Т.Р., Бритвин Т.А., Шестакова Т.П., Комердус И.В. Сравнительный анализ влияния радикального лечения диффузного токсического зоба на показатели качества жизни, связанного со здоровьем	24
---	----

Нейроэндокринология

Древаль А.В., Покрамович Ю.Г., Триголосова И.В., Виноградова А.В., Иловайская И.А. Эффективность лечения различными дозами Сандостатина ЛАР пациентов с акромегалией в Московской области	31
Цой У.А., Коростовцева Л.С., Свиричев Ю.В., Семенов А.П., Ваулина Д.А., Кравченко С.О., Конради А.О., Гринёва Е.Н. Распространенность нарушений дыхания во сне у больных с впервые выявленной акромегалией	36

Остеопороз и другие нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Марченкова Л.А., Прохорова Е.А., Древаль А.В., Полякова Е.Ю., Петухова Н.Ю., Вишнякова М.В. Влияние постменопаузального остеопороза и субклинических компрессионных переломов позвонков на качество жизни женщин в постменопаузе	43
Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX® (ретроспективное десятилетнее исследование)	50
Пампутис С.Н., Александров Ю.К., Лопатникова Е.Н. Значение витамина D в диагностике и лечении гиперпаратиреоза	56
Турова Е.Л., Кожемякина Е.В., Пухтинская П.С., Лесняк О.М. Распространенность и предикторы низкой минеральной плотности костной ткани у больных рассеянным склерозом в молодом возрасте	61
Ходырев В.Н., Лесняк О.М., Мартинчик А.Н., Максимов Д.М. Фактическое потребление и обеспеченность витаминами и кальцием при остеопорозе: оценка по потреблению и концентрации в плазме крови	66

ОБЗОРЫ

Евстигнеева Л.П. Немедикаментозные методы лечения остеопороза	73
Макеева Е.И., Оскола Е.В., Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность пероральных сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями	80
Триголосова И.В., Виноградова А.В., Круглякова М.В. Сахарный диабет при нейроэндокринных заболеваниях	89

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Древаль А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г., Сташук Г.А., Тишенина Р.С. Диссоциация биохимического и туморсупрессивного эффектов аналогов соматостатина	97
Калинин А.П., Котова И.В., Бритвин Т.А., Алаев Д.С., Белошицкий М.Е. Гиперкальциемический криз	101
Полякова Г.А., Калинин А.П. Варианты миелином надпочечника и редкие сочетанные заболевания	105

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Бобров А.Е.¹, Гегель Н.В.¹, Гурова О.Ю.², Романцова Т.И.², Савельева Л.В.³

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России; 107076, г. Москва, ул. Потешная, 3, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

³ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Российская Федерация

Актуальность. Прием пищи при ожирении входит в системы поведения более мощные, чем сознательный самоконтроль.

Цель – исследовать особенности поведения больных ожирением, используя клиничко-психопатологические и личностно-стилевые критерии.

Материал и методы. Обследовано 149 пациентов с избыточной массой тела, обратившихся для лечения ожирения. Возраст больных составил от 19 до 69 лет. Их физическое состояние было удовлетворительным, а имеющиеся сопутствующие соматические заболевания – в стадии компенсации. Поведение больных оценивалось по диагностическим критериям МКБ-10, а также с помощью Методики многостороннего исследования личности (психологическое тестирование).

Результаты. Установлено, что психические расстройства имелись у 98 (65,8%) больных. Особенно часто отмечались тревожные – у 65 (43,6%) и аффективные расстройства – у 41 (31,5%) пациента. При факторном анализе данных психологического тестирования было выделено пять основных типов поведения больных с избыточным весом и ожирением: пограничный, гипертимный, дистимический, сенситивный и недифференцированный. Ни выделенные типы поведения, ни частота психических расстройств не соответствовали степени ожирения.

Заключение. Нарушения саморегуляции приема пищи при ожирении сопряжены с разными поведенческими стилями, не являющимися специфичными только для психических расстройств. В работе описаны эти стили и соответствующие им психологические механизмы переедания.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, поведение, психические расстройства, поведенческий стиль.

BEHAVIORAL PECULIARITIES IN PATIENTS WITH SURPLUS BODY MASS AND OBESITY

Bobrov A.E.¹, Gegel N.V.¹, Gurova O.Yu.², Romantsova T.I.², Savel'eva L.V.³

¹Moscow Research Institute of Psychiatry; 3 Poteshnaya ul., Moscow, 107076, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

³Research Center of Endocrinology; 11 Dm. Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation

Background: Eating in obesity represents behavioral systems more powerful than conscious self-control.

Aim: To study the obese patients' behavior with the help of clinical-psychopathological and personal style criteria.

Materials and methods: A total of 149 patients (aged 19-69 years), who sought medical help due to obesity or overweight were examined. Their physical condition was satisfactory and concomitant somatic diseases were compensated. Patients' behavior was assessed by diagnostic criteria ICD-10 as well as with a Minnesota Multiphasic Personality Inventory (psychological testing).

Results: It was established that psychical impairments existed in 98 (65.8%) patients. The anxiety disorders (in 65 patients, 43.6%) and affective ones (in 41 patients, 31.5%) were noted most frequently. Factor analysis of the psychological test data revealed 5 main styles of behavior in patients with overweight and obesity: borderline, hyperthymic, dysthymic, sensitive, and undifferentiated. Neither these behavioral styles nor the frequency of disorders corresponded to the degree of obesity.

Conclusion: Disturbances of eating self-regulation in obesity are associated with different behavioral styles, which are not specific for mental disorders only. These behavioral styles are described in the study as well as corresponding psychological mechanisms of overeating.

Key words: surplus body mass, obesity, behavior, psychical impairments, behavioral style.

Ожирение представляет собой одну из глобальных медико-социальных проблем [1, 2, 3]. Ее социальная значимость обусловлена, прежде всего, факторами риска для здоровья, которые сопряжены с избыточной массой тела [4]. Второе место занимают косметические причины и вызываемые ими психологические трудности. Третья группа при-

чин связана с качеством жизни, работоспособностью, активностью, личным пространством, одеждой, а также финансами.

Несмотря на осознаваемые пациентами негативные последствия ожирения, мотивирующее значение указанных факторов оказывается недостаточным для изменения ими образа жизни [5].

Это происходит потому, что прием пищи при ожирении оказывается включенным в системы поведения, более мощные, чем сознательный самоконтроль. Без изучения указанных систем об эффективном лечении ожирения говорить не приходится [6, 7].

С учетом сказанного, цель настоящей работы состояла в исследовании особенностей поведения больных с избыточной массой тела и ожирением с применением клинко-психопатологических и личностно-стилевых критериев.

МАТЕРИАЛ

В работу включены 149 пациентов (30 мужчин и 119 женщин), обратившихся для лечения избыточной массы тела и ожирения. Возраст больных составил от 19 до 69 лет, в среднем – $38,6 \pm 12,8$ года. Все они находились на полустационарном или амбулаторном режиме обследования и лечения. У 20 (13,4%) пациентов была избыточная масса тела, не достигающая степени ожирения: средний индекс массы тела – $28,9 \pm 2,9$. У 23 (15,4%) больных имелось ожирение 1-й степени, у 46 (30,9%) – 2-й степени, у 60 (40,3%) – 3-й степени. Все пациенты находились в удовлетворительном физическом состоянии, а имевшиеся у них сопутствующие заболевания (эндокринологические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и др.) были в стадии компенсации.

МЕТОДЫ

Анализ поведения пациентов базировался на психиатрической оценке по диагностическим критериям МКБ-10 [8] и на результатах психологического тестирования с помощью Методики многостороннего исследования личности (ММИЛ) [9].

Статистическая обработка выполнялась при помощи дисперсионного анализа и кросстабуляции. Использовался факторный анализ с варимакс-вращением. В статистический анализ материалов тестирования с помощью ММИЛ были включены протоколы только 117 пациентов, которые соответ-

ствовали критериям достоверности для этой методики [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинко-психопатологическое обследование позволило обнаружить, что клинически очерченные психические расстройства имелись у 98 (65,8%) больных, при этом со значительной частотой выявлялись тревожные – у 65 (43,6%) и аффективные расстройства – у 41 (31,5%). Среди последних одиночные или повторные депрессивные эпизоды отмечались у 22 (14,8%) пациентов, у 16 (10,7%) больных – дистимия, а у 14 (9,5%) – биполярное аффективное расстройство и циклотимия. У 15 (10,1%) пациентов было диагностировано генерализованное тревожное расстройство, у 15 (10,1%) – фобии, большую часть которых составляла социальная фобия. У 10 (6,7%) больных имелось паническое расстройство, в половине случаев сочетавшееся с агорафобией. Стрессовые расстройства, включая посттравматическое и пролонгированную депрессивную реакцию, выявлены у 22 (14,8%) пациентов.

Результаты кросстабуляции представлены в табл. 1. Общая частота наблюдавшихся психических расстройств, а также частота тревожных и аффективных расстройств при избыточной массе тела и разной степени ожирения существенно не отличалась от соответствующих ожидаемых частот ($p=0,555$; $p=0,498$; $p=0,598$ соответственно). В то же время в зависимости от выраженности ожирения прослеживались различия по частоте отдельных нозографических форм. Так, наблюдавшаяся частота циклотимии при разных степенях ожирения достоверно отличалась от ожидаемой за счет повышения в группе больных с избыточной массой тела (15%, $p=0,020$). Сходная картина складывалась и в отношении социальной фобии: отмечалась отчетливая тенденция к превышению наблюдавшейся частоты над ожидаемой за счет больных с избыточной массой тела (20%, $p=0,053$).

Психологическое обследование больных также не выявило существенных различий по профилю

Бобров Алексей Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «МНИИП» Минздрава России. **Гегель Наталья Викторовна** – мл. науч. сотр. ФГБУ «МНИИП» Минздрава России. **Гурова Олеся Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог Университетской клинической больницы №2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. **Романцова Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии, лечебный факультет ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России». **Савельева Лариса Викторовна** – канд. мед. наук, зав. отделением терапии эндокринопатий, лечебно-реабилитационный отдел ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Для корреспонденции: Бобров Алексей Евгеньевич – 107076, г. Москва, ул. Потешная, 3/10, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 963 76 84. E-mail: bobrov2004@yandex.ru.

Bobrov Alexey Evgenjevich – MD, PhD, Professor, Moscow Research Institute of Psychiatry. **Gegel Natal'ya Viktorovna** – junior scientific worker, Moscow Research Institute of Psychiatry. **Gurova Olesya Yur'evna** – PhD, Department of Endocrinology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Romantsova Tat'yana Ivanovna** – MD, PhD, Professor, Department of Endocrinology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Savel'eva Larisa Viktorovna** – PhD, Research Center of Endocrinology.

Correspondence to: Bobrov Alexey Evgenjevich – 3/10 Poteshnaya ul., Moscow, 107076, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 963 76 84. E-mail: bobrov2004@yandex.ru.

Таблица 1

Частота психических расстройств при разных степенях ожирения

Степень ожирения	Число больных	Психические расстройства в целом	Аффективные расстройства	Тревожные расстройства
Избыточная масса тела	20	15 (75,0%)	9 (45,0%)	7 (35,0%)
1-я степень	23	13 (56,5%)	7 (30,4%)	8 (34,8%)
2-я степень	46	32 (69,6%)	15 (32,6%)	22 (47,8%)
3-я степень	60	38 (63,3%)	16 (26,7%)	28 (46,7%)
Всего	149	98	47	65
P (χ^2 Пирсона)		0,555	0,498	0,598

Таблица 2

Факторные нагрузки, полученные в результате факторного анализа и варимакс-вращения результатов тестирования больных при помощи ММИЛ

Шкалы ММИЛ	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
L – установка на искажение результатов	-0,096	-0,485	0,213	0,494
F – поиск помощи	0,543	0,476	-0,049	-0,046
K – конформность	0,123	-0,836*	-0,142	-0,013
S1 – соматизация	0,814*	-0,199	0,091	0,107
S2 – тревога и депрессивные тенденции	0,601	0,218	0,638	0,187
S3 – вытеснение	0,789*	-0,172	0,128	0,084
S4 – импульсивность	0,707*	0,046	-0,077	-0,189
S5 – мужские/женские черты	-0,100	-0,071	-0,016	-0,902*
S6 – аффективная ригидность	0,487	0,616	-0,161	0,183
S7 – фиксация тревоги	0,710*	0,372	0,203	0,046
S8 – аутизация	0,803*	0,404	-0,131	0,052
S9 – гипомания	0,173	0,259	-0,851*	-0,007
S0 – социальные контакты	0,216	0,477	0,735*	-0,008
Общая дисперсия	3,938	2,260	1,856	1,187
Доля общей дисперсии	0,303	0,174	0,143	0,091

*Факторные нагрузки более 0,700.

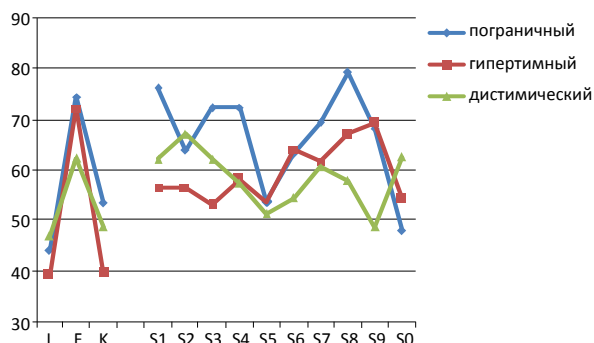
ММИЛ между группами пациентов с разной степенью ожирения. Единственным исключением явилась выявленная при дисперсионном анализе тенденция к повышению профиля по 1-й шкале (соматизация) при 1-й и 3-й стадиях ожирения ($p=0,053$).

На втором этапе работы для дифференцированной оценки поведения больных с ожирением и избыточной массой тела был проведен разведочный факторный анализ. В анализ включались показатели по шкалам ММИЛ, полученные в результате тестирования пациентов. Интерпретация факторов проводилась по переменным, факторные нагрузки которых превышали 0,7. В результате анализа было выделено четыре фактора, объясняющих более 71% дисперсии анализируемых переменных (табл. 2).

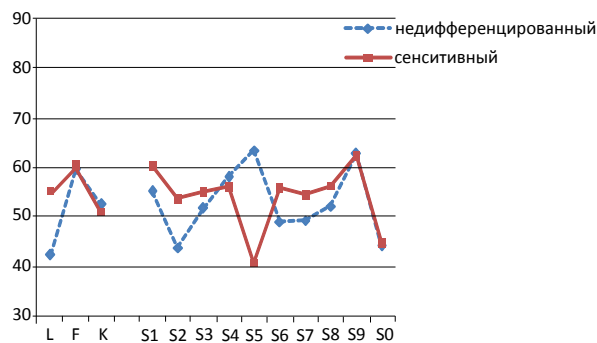
Были сформированы четыре группы больных, объединенных на основании близости их психологического профиля к соответствующим факторам¹. Пациенты, результаты анализа которых не ассоциировались ни с одним из четырех факторов, были отнесены в дополнительную – пятую группу. В итоге каждая из сформированных групп характеризовалась специфическим паттерном показателей по шкалам ММИЛ, который описывал соответствующий стиль поведения (см. рисунок).

В первую группу вошли 18 пациентов. Их поведение определялось общей психосоциальной дезадаптацией, которая проявлялась психологической отгороженностью со своеобразием оценок и суж-

¹В качестве критерия такой близости использовались наибольшие для каждого из пациентов факторные значения, превышающие 0,600.



а



б

Усредненные профили ММИЛ групп пациентов, выделенные на основании факторного анализа.
Профили больных со стилями поведения: а – пограничным, гипертимным и дистимическим;
б – сенситивным и недифференцированным

дений (пик по 8-й шкале), соматизацией (подъем по 1-й шкале), вытеснением (подъем по 3-й шкале), тревожностью (подъем по 7-й шкале) и импульсивностью (подъем по 4-й шкале). Указанный стиль свойственен эмоционально неустойчивым (пограничным) личностям и был обозначен как пограничный.

Во вторую группу вошел 21 пациент. Этим больным было присуще игнорирование мнения окружающих (снижение по шкале К), повышение активности, самооценки и расторможенность влечений (повышение по 9-й шкале). Данный поведенческий стиль соответствовал гипертимному поведению.

Больные третьей группы отличались заметным, но не достигавшим уровня дезадаптации снижением настроения, пессимизмом и ангедонией (пик по 2-й шкале). У них отмечалось уменьшение активности и побудительной силы мотивов (снижение по 9-й шкале), а также выраженное ограничение социальных контактов (повышение по 0-й шкале). Описанные проявления характерны для неглубоких аффективных расстройств, поэтому данный стиль поведения был обозначен как дистимический.

Четвертую группу составили больные с повышенной межличностной чувствительностью, сопровождающейся чувством недостаточной защищенности и автономии (снижение по 5-й шкале). У этих пациентов отмечалась высокая потребность в общении и чувствительность к нюансам эмоциональных отношений (повышение по 0-й шкале). Указанный стиль поведения был обозначен как сенситивный.

Больных пятой группы характеризовал психологический профиль с низким уровнем тревоги (понижение по 2-й и 7-й шкалам), слабым усвоением социальных норм (понижение по шкале L и повышение по 4-й шкале) и беспечностью (снижение по 6-й и повышение по 9-й шкале). Кроме того, у этих больных регистрировалось повышение профиля ММИЛ по 5-й шкале, что говорит о недостаточности поло-ролевой дифференцировки. В связи с этим

данный стиль поведения может быть охарактеризован как недифференцированный.

При кросстабуляции стилей поведения больных ожирением с имеющимися психическими расстройствами достоверных различий обнаружено не было. В то же время была зарегистрирована отчетливая тенденция к преобладанию аффективных расстройств при дистимическом стиле поведения ($p=0,067$). Анализ показал, что эта тенденция обусловлена статистически достоверной предпочтительностью сочетания депрессивных эпизодов с дистимическим стилем поведения ($p=0,030$).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения работы были сопоставлены два подхода к анализу поведения больных с избыточной массой тела и ожирением. Первый подход подразумевает зависимость нарушений приема пищи от наличия у больных ожирением сопутствующих психических расстройств [11, 12, 13]. При таком подходе нарушения саморегуляции рассматриваются в качестве одного из компонентов имеющегося у больного психического расстройства [14]. Однако такой логике противоречит обнаруженное в настоящем исследовании отсутствие корреляции между тяжестью ожирения и психическими расстройствами. Наоборот, многие психические расстройства чаще встречаются при избыточной массе тела и на 1-й стадии ожирения, и лишь тревожные расстройства имеют тенденцию, хотя и статистически незначимую, к нарастанию при 2-й и 3-й стадиях ожирения.

Альтернативный подход связывает нарушения приема пищи с различными поведенческими стилями, неспецифичными для психических расстройств [15]. Эти стили могут сочетаться с психопатологической симптоматикой, но такое сочетание далеко не обязательно [16, 17]. В рамках каждого из стилей поведения нарушения контроля происходят по разным психофизиологическим механизмам. Полученные в ходе данного исследования ре-

зультаты дают основание для их прицельного изучения и построения соответствующих психотерапевтических моделей. Так, нарушения приема пищи при пограничном стиле сопряжены с импульсивностью и транзиторными диссоциативными состояниями сознания. Эпизоды аффективно суженного и искаженного сознания характерны для пограничных личностей и являются основой для снижения подконтрольности их поведения.

При гипертимном стиле страдает восприимчивость к внешнему социальному контролю, что, в частности, находит отражение в существенно сниженной конформности. В результате при гипертимном варианте поведения отмечается общая расторможенность, с которой и связано гедоническое потребление пищи.

При дистимическом поведении прием пищи, очевидно, сопряжен с ее седативным эффектом: происходит замещение приемом пищи навязчивых тоскливых мыслей. Социальная изоляция также способствует понижению самоконтроля.

Для сенситивного поведенческого стиля характерны повышенная зависимость от окружения и психологическая уязвимость. Очевидно, что снижению контроля над приемом пищи у этих больных способствуют пищевые ритуалы и иные формы приема пищи, опосредующие эмоционально насыщенное межличностное взаимодействие.

Недифференцированный стиль поведения определяется неустойчивостью мотивов и общей беспечностью. Это создает условия для ситуационно обусловленного приема пищи, когда пациент не в состоянии удержаться от предлагаемых соблазнов.

Отсутствие корреляции между выделенными стилями поведения и психическими расстройствами указывает на сложность имеющих в этой сфере соотношений, при которых психопатологические симптомы не могут однозначно выводиться ни из личностных особенностей, ни из характера соматической дисфункции. Исключением в этом отношении является только взаимосвязь депрессивных эпизодов и дистимического стиля поведения. Это обстоятельство может указывать на принципиальную значимость депрессии как психобиологического феномена, играющего ключевую роль в генезе некоторых типов нарушений приема пищи.

Литература

1. Vilhena E, Pais-Ribeiro J, Silva I, Cardoso H, Mendonça D. Predictors of quality of life in Portuguese obese patients: a structural equation modeling application. *J Obes*. 2014; 684919.
2. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):104-8.
3. Marcellini F, Giuli C, Papa R, Tirabassi G, Faloia E, Boscaro M, Polito A, Ciarapica D, Zaccaria M, Mocchegiani E. Obesity and body mass index (BMI) in relation to life-style and psycho-social aspects. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49 Suppl 1:195-206.
4. Романцова ТИ. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011(1): 5-19. (Romantsova TI. [Obesity epidemic: obvious and probable causes]. *Ozhirenie i metabolism*. 2011(1):5-19. Russian).
5. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol*. 2007;62(3):220-33.
6. Peterson CB, Thuras P, Ackard DM, Mitchell JE, Berg K, Sandager N, Wonderlich SA, Pederson MW, Crow SJ. Personality dimensions in bulimia nervosa, binge eating disorder, and obesity. *Compr Psychiatry*. 2010;51(1):31-6.
7. Гурова ОЮ, Бобров АЕ, Романцова ТИ, Роик ОВ. Метаболические и психопатологические особенности больных морбидным ожирением. Ожирение и метаболизм. 2007;(3):28-32. (Gurova OYu, Bobrov AE, Romantsova TI, Roik OV. [Metabolic and psychopathologic features of the morbid obesity patients]. *Ozhirenie i metabolism*. 2007;(3):28-32. Russian).
8. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. СПб.: АДИС; 1994. (World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision (ICD-10). Saint Petersburg: ADIS; 1994. Russian).
9. Березин ФБ, Мирошников МП. Русский модифицированный вариант психологического теста MMPI и его применение в психиатрической практике. В кн.: Проблемы психоневрологии. М.: Наука; 1969. (Berezin FB, Miroshnikov MP. [Modified Russian variant of psychological test MMPI and its application in psychiatric practice]. In: [Problems of psychoneurology]. Moscow: Nauka; 1969. Russian).
10. Березин ФБ, Мирошников МП, Соколова ЕД. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения. М.: Березин Феликс Борисович; 2011. (Berezin FB, Miroshnikov MP, Sokolova ED. [A method of the versatile studying of a personality. Structure, interpretation bases, and some fields for application]. Moscow: Berezin Feliks Borisovich; 2011. Russian).
11. Carpinello B, Pinna F, Pillai G, Nonnoi V, Pisano E, Corrias S, Orrù MG, Orrù W, Velluzzi F, Loviselli A. Psychiatric comorbidity and quality of life in obese patients. Results from a case-control study. *Int J Psychiatry Med*. 2009;39(1):63-78.
12. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med*. 2008;70(3):288-97.
13. Pickering RP, Goldstein RB, Hasin DS, Blanco C, Smith SM, Huang B, Pulay AJ, Ruan WJ, Saha TD, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Grant BF. Temporal relationships between overweight and obesity and DSM-IV substance use, mood, and anxiety disorders: results from a prospective study, the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):1494-502.
14. Ayensa JI, Calderon MJ. Psychopathological comorbidity of obesity. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34(2):253-61.
15. Henriksen CA, Mather AA, Mackenzie CS, Bienvenu OJ, Sareen J. Longitudinal associations of obesity with affective disorders and suicidality in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up study. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202(5):379-85.
16. Leombruni P, Rocca G, Fassino S, Gastaldi F, Nicotra B, Siccardi S, Lavagnino L. An exploratory study to subtype obese binge eaters by personality traits. *Psychother Psychosom*. 2014; 83(2):114-8.
17. Brambilla F, Samek L, Company M, Lovo F, Cioni L, Mellado C. Multivariate therapeutic approach to binge-eating disorder: combined nutritional, psychological, and pharmacological treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(6):312-7.

ЛЕЧЕНИЕ ОБШИРНЫХ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА ГОЛЕНИ У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Кривихин В.Т.^{1,2}, Кривихин Д.В.¹, Чернобай А.В.³, Лобаков А.И.³, Бакунов М.Ю.²

¹МУЗ «Видновская районная клиническая больница», Московский областной центр «Диабетическая стопа»; 142700, Московская обл., г. Видное, ул. Заводская, 15, Российская Федерация

²ФГБОУ ВПО «Государственная классическая академия им. Маймонида» (ГКА им. Маймонида); 115035, ул. Садовническая, 52/45, Российская Федерация

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Развитие гнойно-некротических осложнений у больных с синдромом диабетической стопы (СДС) является причиной высоких ампутаций и ранней инвалидизации, что в свою очередь приводит к развитию метаболического синдрома и прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время способы лечения гнойно-некротических процессов при СДС направлены на сохранение опорной функции конечности. Наличие обширной гнойно-некротической раны голени – фактор риска появления показаний к высокой ампутации.

Цель – разработка алгоритма лечения обширных гнойно-некротических ран голени у больных с нейропатической формой СДС.

Материал и методы. В областном центре «Диабетическая стопа» на базе Видновской районной клинической больницы за период с 2009 по 2013 г. были проанализированы результаты лечения 62 пациентов с нейропатической формой СДС и наличием обширных гнойно-некротических ран голени. Всем больным проводилось хирургическое вмешательство, а также комплексная консервативная терапия. Лечение разделялось на несколько этапов: очищение раны до появления грануляционной ткани – выполнение аутодермопластики – стимуляция эпителизации. Эффективность лечения оценивали по срокам очищения раны, появления грануляций, эпителизации, количеству высоких ампутаций.

Результаты. Больным выполнялись радикальные хирургические операции с пересечением путей распространения в проксимальном направлении гнойной инфекции с последующим открытым ведением раны. В последующем проводились этапные некрэктомии совместно с консервативной терапией, направленной на очищение раны. Средние сроки очищения раны составили $10,6 \pm 1,2$ суток. Формирование грануляционной ткани происходило через $8,4 \pm 0,8$ суток после первого оперативного вмешательства. При появлении очищенной грануляционной ткани пациентам выполнялась аутодермопластика свободным расщепленным лоскутом для стимуляции процесса эпителизации. Процесс эпителизации начинался через $10,2 \pm 0,6$ суток. При поступлении, на 4-е и на 10-е сутки после первого оперативного вмешательства выполнялось измерение индекса лейкоцитарной инфильтрации. Нормализация этого показателя во время лечения свидетельствует об очищении раны и удовлетворительном течении раневого процесса. В период с 2009 по 2013 г. была выполнена одна (1,6%) высокая ампутация.

Заключение. Активная хирургическая тактика, заключающаяся в иссечении первичного гнойного очага, пересечении гнойных проводящих путей (сухожилия, фасции), открытым ведением раны, последующих этапных некрэктомиях, в комплексе с консервативной терапией способствует максимальному очищению раны, снижению уровня интоксикации, активации репаративного процесса. Своевременное выполнение аутодермопластики ускоряет процесс эпителизации и заживления раны.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, обширная гнойно-некротическая рана голени, восходящий тендофасцит, репарация.

TREATMENT OF EXTENSIVE PURULENT-NECROTIC LESIONS OF THE LEG IN PATIENTS WITH NEUROPATHIC FORM OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Krivikhin V.T.^{1,2}, Krivikhin D.V.¹, Chernobay A.V.³, Lobakov A.I.³, Bakunov M.Yu.²

¹Vidnoe municipal clinical hospital, Moscow Regional Center "Diabetic foot"; 15 Zavodskaya ul., 142700 Vidnoe, Moscow Region, Russian Federation

²Maymonid State Classic Academy (Maymonid SCA); 52/45 Sadovnicheskaya ul., Moscow, 115035, Russian Federation

³Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Background: The development of purulent-necrotic complications in patients with diabetic foot syndrome (DFS) is a cause of high amputations, early disablement, resulting in development of metabolic syndrome and progression of cardiovascular complications. Today, the methods of treatment of purulent-necrotic lesions in DFS are aimed at preserving the supporting function of an extremity. The presence of extensive purulent-necrotic leg wounds is a risk factor of urgent indications for amputation.

Aim: To develop an algorithm of treatment of extensive purulent-necrotic leg wounds in patients with neuropathic form of DFS.

Materials and methods: At the Regional Center "Diabetic foot" on the basis of Vidnoe regional clinical hospital, during a period of 2009 to 2013, the treatment results were analyzed in 62 patients with neuropathic form of DFS and extensive purulent-necrotic leg wounds. All patients underwent an active surgical intervention together with

the complex conservative therapy. Treatment consisted of several stages: wound cleansing up to the appearance of granulation tissue – autodermoplasty – stimulation of epithelization. The efficiency of treatment was assessed depending on the time needed for wound cleansing, granulation, epithelization, and on the number of high amputations. **Results:** All patients underwent primary radical surgery to cross the pathways of purulent infection spreading in the proximal direction followed by an open management of the wound. Subsequently, the staged necrectomies were carried out along with a conservative therapy aimed at wound cleansing. The average time of wound cleansing was 10.6 ± 1.2 days. Formation of granulation tissue took 8.4 ± 0.8 days after the first surgery. When the purified granulation tissue was obtained, the patients underwent autodermoplasty with a free split tissue flap to stimulate epithelization. The process of epithelization started on the 10.2 ± 0.6 day. At the admission to the hospital, on the 4-10th day after the first surgical intervention, an index of leukocyte infiltration was measured. Normalization of this index during treatment is indicative of the successful wound cleansing and satisfactory course of the wound healing. A single (1.6%) high amputation was performed in this group of patients within the period of 2009 to 2013. **Conclusion:** Active surgical tactics involving excision of the primary purulent focus, intersection of purulent pathways (tendons, fascia), open management of the wound, and subsequent staged necrectomies combined with a conservative therapy – all contribute to the maximum wound cleansing, reduction of intoxication level, and activation of reparative process. Timely autodermoplasty accelerates the process of epithelization and wound healing.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, extensive necrotic leg wound, ascending tendofasciitis, reparation.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), к 2013 г. в мире насчитывалось около 400 млн больных сахарным диабетом (СД) [1]. Почти у каждого десятого из них развиваются гнойно-некротические осложнения СД, которые становятся причиной ранней инвалидизации [2]. Лишь 15% больных сохраняют активность после высокой ампутации, в то время как большая часть ведут малоподвижный образ жизни, что приводит к развитию метаболического синдрома и прогрессированию сердечно-сосудистой недостаточности. Уровень смертности в течение первого года после высокой ампутации составляет от 13 до 40%, в течение пяти лет – от 40 до 80% [3, 4]. Очевидно, что необходимо прикладывать максимальные усилия для предотвращения высоких ампутаций.

Тактика лечения больных СД с наличием обширных гнойно-некротических ран голени изучена мало. Сложность лечения этих ран обусловлена ухудшением репаративного процесса на фоне длительно текущего СД [4]. Большое значение также имеет распространение по сухожилиям и фасциям восходящей гнойной инфекции, причиной которой нередко становится гнойно-некротический процесс на стопе [5, 6]. Видимая граница повреждения тка-

ней не соответствует истинному распространению гнойного процесса, поэтому для адекватного лечения таких пациентов необходима активная хирургическая тактика, включающая максимальное иссечение первичного гнойного очага, пересечение проводников инфекции (сухожилия, фасции), открытое ведение раны, применение комплексной консервативной терапии [7].

Цель данного исследования – разработка алгоритма лечения больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы (СДС).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Видновской районной клинической больницы в период с 2009 по 2013 г. были пролечены 62 больных с СДС нейропатической формы и наличием обширных гнойно-некротических ран на голени. Среди них было 38 (61,3%) женщин и 24 (38,7%) мужчины, средний возраст составил $52,4 \pm 7,6$ года. Причиной развития гнойно-некротического процесса на голени стали восходящий тендофасциит на фоне гнойно-некротического процесса на стопе – у 46 (74,2%) больных, различные травматические воздействия (ожоги, механическое повреждение) – у 16 (25,8%).

В алгоритм лечения включали активное хирургическое вмешательство и проведение комплекс-

Кривихин Вячеслав Тимофеевич – канд. мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии ГКА им. Маймонида, зав. 1-м хирургическим отделением Видновской районной клинической больницы. **Кривихин Денис Вячеславович** – канд. мед. наук, врач-хирург Видновской районной клинической больницы. **Чернобай Артем Вячеславович** – аспирант кафедры абдоминальной хирургии МОНКИ. **Лобаков Александр Иванович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения абдоминальной хирургии МОНКИ. **Бакунов Михаил Юрьевич** – ординатор кафедры хирургии ГКА им. Маймонида.

Для корреспонденции: Чернобай Артем Вячеславович – 141195, Московская обл., г. Фрязино, ул. Полевая, 276-20, Российская Федерация. Тел.: +7 (967) 083 09 64. E-mail: chernart89@yandex.ru

Krivikhin Vyacheslav Timofeevich – MD, PhD, Professor of the Chair of the Faculty Surgery, Maymonid SCA; the Head of the 1st Surgical Department, Vidnoe municipal clinical hospital. **Krivikhin Denis Vyacheslavovich** – MD, PhD, a surgeon, Vidnoe municipal clinical hospital. **Chernobay Artem Vyacheslavovich** – postgraduate student of the Chair of Abdominal Surgery, the Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI. **Lobakov Aleksandr Ivanovich** – MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Abdominal Surgery, MONIKI. **Bakunov Mikhail Yur'evich** – medical practitioner of the Chair of Surgery, Maymonid SCA.

Correspondence to: Chernobay Artem Vyacheslavovich – 20-27b Poleyaya ul., Fryazino, Moscow Region, 141195, Russian Federation. Tel.: +7 (967) 083 09 64. E-mail: chernart89@yandex.ru

ной консервативной терапии. Выполнялись следующие оперативные вмешательства: некрэктомия, тендэктомия, вскрытие и дренирование гнойных затеков, при необходимости – резекция переднего отдела стопы, аутодермопластика. Консервативная терапия была направлена на купирование гнойно-некротического процесса, улучшение кровотока в поврежденных тканях, компенсацию гипергликемии. Применялась антибактериальная терапия, которая корректировалась после получения результатов посева микрофлоры из раны; антикоагулянтная терапия (Клексан, Фраксипарин, Гепарин); антигипоксанты (Актовегин); вазопротекторы (Вессел Дуэ Ф); дезагреганты; нейропротекторы (Берлитион); препараты, улучшающие венозный отток и лимфатический дренаж (Детралекс); инсулинотерапия.

В целом лечение гнойно-некротических ран голени можно разделить на несколько стадий: очищение раны до появления грануляционной ткани, выполнение аутодермопластики и стимуляция эпителизации.

Кроме гнойно-некротических осложнений СД у пациентов выявлены следующие сопутствующие заболевания:

- ишемическая болезнь сердца – у 52 (83,8%) больных;
- нарушения ритма сердца – у 26 (41,9%);
- постинфарктный кардиосклероз – у 23 (37,1%);
- атеросклероз артерий головного мозга – у 18 (29%);
- ожирение 2-3-й степени – у 34 (54,8%);
- хроническая почечная недостаточность – у 20 (32,2%).

Всем больным выполнялись ультразвуковое исследование артерий и вен нижних конечностей, рентгенография стоп и голеней. Во время операции и в послеоперационном периоде раны обрабатывались аппаратом Плазон.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения оценивали по срокам очищения раны, появлению грануляций, эпителизации, наличию высоких ампутаций. Сначала выполнялись первично радикальные хирургические операции с пересечением путей распространения в проксимальном направлении гнойной инфекции с последующим открытым ведением раны (рис. 1, 2). Хирургическое лечение сопровождалось комплексной консервативной терапией.

Сроки очищения раны зависели от степени гнойно-некротического поражения тканей и площади раны, средние показатели составили $10,6 \pm 1,2$ суток. В период очищения раны прово-



Рис. 1. Обширная гнойно-некротическая рана голени до лечения



Рис. 2. Некрэктомия, пересечение гнойно-некротически измененных сухожилий голени



Рис. 3. Появление грануляционной ткани. Удалено ахиллово сухожилие, проведены резекция переднего отдела стопы и этапные некрэктомии

дились этапные некрэктомии, которые способствовали удалению гнойного очага, усилению репаративных способностей тканей, появлению грануляций (рис. 3).

Формирование грануляционной ткани происходило на $8,4 \pm 0,8$ суток после первого оперативного вмешательства.

Динамика индекса лейкоцитарной инфильтрации

Клиническая группа (n=62)	ЛИИ		
	при поступлении	после операции	
		на 4-е сутки	на 10-е сутки
Больные с обширными гнойно- некротическими ранами голени	4,6±0,8	3,4±0,6	1,9±0,7

Для стимуляции процесса эпителизации при наличии очищенной грануляционной ткани выполнялась аутодермопластика свободным расщепленным лоскутом (рис. 4). Аутодермопластика была выполнена 40 больным (64,5%).

В дальнейшее лечение входили перевязки, контроль гипергликемии, прием нейро- (Берлитион) и ангиопротекторов (Вессел Дуэ Ф) в таблетированной форме. При стабилизации течения раневого процесса отмечалась выраженная динамика процесса эпителизации (рис. 5).

Процесс эпителизации начинался через 10,2±0,6 суток. Всем больным при поступлении, на



Рис. 4. Гранулирующая рана голени на третьи сутки после аутодермопластики



Рис. 5. Гранулирующая рана голени на 12-е сутки после аутодермопластики

4-е и 10-е сутки после операции рассчитывали индекс лейкоцитарной инфильтрации (ЛИИ) (см. таблицу). Наблюдалась динамика снижения ЛИИ, что свидетельствует об успешном течении фаз раневого процесса и очищении ран. Анализ отдаленных результатов показал, что у наблюдавшихся больных была выполнена одна (1,6%) высокая ампутация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активная хирургическая тактика, заключающаяся в иссечении первичного гнойного очага, пересечении гнойных проводящих путей (сухожилия, фасции), открытом ведении раны, последующих этапных некрэктомиях, в комплексе с консервативной терапией способствует максимальному очищению раны. Это ведет к снижению уровня интоксикации, активации репаративного процесса. Своевременное выполнение аутодермопластики способствует ускорению процесса эпителизации и заживлению раны.

Литература

1. Reiber GE. Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: Bowker JH, Pfeifer MA, editors. The Diabetic Foot. St. Louis (MO): Mosby; 2001. p. 13-32.
2. Каримов ШИ, Бабаджанов БД, Исламов МС. Оптимизация хирургических вмешательств при гнойно-некротических поражениях стоп у больных сахарным диабетом. Хирургия. 2001;(9):47-9. (Karimov ShI, Babadzhanov BD, Islamov MS. [Optimization of surgical interventions in purulent-necrotic foot lesions in diabetes mellitus patients]. Khirurgiya. 2001;(9):47-9. Russian).
3. IDF Diabetes Atlas. 6th edition. International Diabetes Federation; 2013. Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetes-atlas>
4. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005;293(2):217-28.
5. Бенсман ВМ. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. Руководство для врачей. М.: Медпрактика-М; 2010. (Bensman VM. [Surgery of purulent-necrotic complications of diabetic foot. Physicians' manual]. Moscow: Medpraktika-M; 2010. Russian).
6. Галстян ГР, Сергеева СВ, Игнатьева ВИ, Аксентьева МВ, Дедов ИИ. Клинико-экономическое обоснование стоимости квоты на лечение пациентов с синдромом диабетической стопы. Сахарный диабет. 2013;(3):71-83. (Galstyan GR, Sergeeva SV, Ignat'eva VI, Aksent'eva MV, Dedov II. [Clinical and economical grounds for the cost of the quota to treat patients with diabetic foot syndrome]. Sakharnyy diabet. 2013;(3): 71-83. Russian).
7. Кривихин ВТ, Елисеева МЕ, Лобаков АИ, Кривихин ДВ, Чернобай АВ, Агафонов БВ, Круглов ЕЕ. Профилактика и лечение восходящего тендовагинита на голени у больных с синдромом диабетической стопы. Учебное пособие. М.: МОНИКИ; 2013. (Krivikhin VT, Eliseeva ME, Lobakov AI, Krivikhin DV, Chernobay AV, Agafonov BV, Kruglov EE. [Prevention and treatment of ascending leg tendovaginitis in patients with diabetic foot syndrome. Textbook]. Moscow: MONIKI; 2013. Russian).

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО САХАРНОМУ ДИАБЕТУ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2004-2013 ГГ.

Мисникова И.В., Древалъ А.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Учитывая рост распространенности сахарного диабета (СД) во всем мире, крайне важно обладать информацией об основных эпидемиологических показателях, характеризующих сложившуюся ситуацию.

Цель – оценить динамику основных эпидемиологических показателей при СД 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2) за период с 2004 по 2013 г.

Материал и методы. Расчет проведен на основании анализа данных регистра СД Московской области, содержащего информацию о 202 909 больных. Показатели представлены в расчете на 100 тыс. соответствующего населения.

Результаты. Распространенность СД1 увеличилась за исследуемый период со 132,09 до 166,6, СД2 – с 2121,9 до 3263,12. Заболеваемость СД1 в среднем составила $7,7 \pm 0,8$, СД2 увеличилась со 193,22 до 224,4. Смертность снизилась как у больных СД1 – с 0,9 до 0,6, так и у больных СД2 – с 68,3 до 61,4. Средняя продолжительность жизни взрослых больных СД1 возросла на 1,3 года, больных СД2 – на 1,7 года.

Выводы. За 10 лет в Московской области отмечен рост регистрируемой распространенности СД2 (на 35%) и СД1 (на 20,5%). Наблюдается рост заболеваемости СД2 у лиц моложе 40 лет, а средний пик заболеваемости СД1 сместился с возрастной группы 10-14 лет на группу 7-9 лет. Основными причинами смерти больных СД2 остаются сердечно-сосудистые заболевания (60%). При СД1 в случае манифестации заболевания до 25 лет в качестве причины смерти преобладает хроническая почечная недостаточность, после 25 лет – макрососудистые осложнения.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, смертность, распространенность, заболеваемость, продолжительность жизни.

THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION ON DIABETES MELLITUS IN THE MOSCOW REGION IN THE YEARS 2004-2013

Misnikova I.V., Dreval' A.V., Kovaleva Yu.A., Gubkina V.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Background: It is extremely important to have information about the main epidemiological indicators characterizing the situation on diabetes mellitus (DM) in Moscow Region.

Aim: To assess the dynamics of the main epidemiological indicators of type 1 DM (T1DM) and type 2 DM (T2DM) for the 10-year period (2004-2013).

Materials and methods: The study was performed based on the analysis of data of the Moscow Region DM Register, which contained information about 202 909 patients with DM. The indicators are presented per 100 000 of the population.

Results: The T1DM prevalence increased from 132.09 to 166.6 per 100 000 within a decade fixed, and that of DM2 – from 2121.9 to 3263.12. The T2DM incidence increased from 193.22 to 224.4. T1DM mortality decreased from 0.9 to 0.6 per 100 000, and in patients with DM2 – from 68.3 to 61.4. The average life expectancy in adult patients with T1DM increased by 1.3 years, in patients with T2DM – by 1.7 years.

Conclusion: It was found that the registered prevalence of both T2DM (35%) and T1DM (by 20.5%) increased within the 10-year period. Increase of T2DM incidence was noted in individuals under 40 years of age, and the average peak of T1DM morbidity shifted from the age group of 10-14 years to the 7-9-year group. Cardiovascular diseases are still the prevailing cause of death in T2DM patients (60%). In T1DM patients, the main cause of death was chronic renal failure if onset of the disease occurred in patients under 25, and macrovascular complications – if the first disease manifestation was noted in patients above 25.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, mortality, prevalence, morbidity, life expectancy.

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире из года в год неуклонно растет. В настоящее время численность больных достигает 382 млн человек [1]. Заболевание приобрело характер неинфекционной эпидемии. Оно вносит существенный вклад в смертность населения: в 2013 г. от причин, связанных с СД, в мире умерли 5,1 млн человек.

Знание точных масштабов эпидемии СД необходимо для разработки системы мер, направленных на борьбу с заболеванием, для выделения необходимых средств на исследовательскую, профилактическую и лечебную работу. Ряд важных эпидемиологических показателей по СД в Российской Федерации приведен в Государственном регистре больных сахар-

ным диабетом. В Московской области он функционирует с 2003 г. и содержит данные о пациентах с СД из всех муниципальных образований области [2]. В настоящей статье представлен анализ ряда эпидемиологических показателей по СД за последние 10 лет (2004-2013 гг.).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Расчет эпидемиологических показателей проведен на основании анализа данных регистра СД Московской области, который является частью Государственного регистра СД Российской Федерации. В регистре содержится информация о больных СД, проживающих на территории Московской области и состоящих на учете в областных лечебно-профилактических учреждениях. На конец 2013 г. в регистре СД Московской области содержалась информация о 202 909 больных: 11 236 – СД 1-го типа (СД1) и 191 673 – СД 2-го типа (СД2). Данные регистра позволили формировать выборки, на основании которых был рассчитан ряд эпидемиологических показателей по СД за период с 2004 по 2013 г. Распространенность рассчитывалась как отношение числа зарегистрированных за год заболеваний – вновь возникших и ранее существовавших – к средней численности населения, умноженное на 100 000. Заболеваемость определялась как отношение числа вновь возникших за год заболеваний к средней численности населения, умноженное на 100 000. Смертность рассчитывалась как количество смертей на 100 тыс. соответствующего населения за год. Данные по средней продолжительности жизни (СПЖ) и продолжительности жизни после начала заболевания взяты из стандартных таблиц регистра СД Московской области. У части больных СД1 диагноз был установлен в возрасте старше 25 лет и тип диабета не был подтвержден анализом на наличие антител к β -клеткам поджелудочной железы, поэтому дополнительно были сформированы выборки больных СД1, заболевших до и после 25 лет. СПЖ и продолжительность жизни после начала заболевания оценивались в зависимости от возраста манифестации СД: младше и старше 25

лет. Показатели рассчитывались на 100 тыс. соответствующего по половозрастному составу населения Московской области за оцениваемый период.

К причинам смерти, связанным с СД, отнесены все случаи летальных исходов вследствие комы, хронической почечной недостаточности (ХПН), хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), гангрены нижних конечностей. В показатель общей смертности включены также случаи смерти от других причин (травмы, инфекционные, онкологические и другие заболевания) без детализации.

Статистическая обработка материала проведена с использованием статистических программ Microsoft Office Excel. Полученные данные представлены в виде средней арифметической и среднего квадратического отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность и заболеваемость

Заболеваемость СД1 встречается в популяции реже, чем СД2. При этом число больных СД1 с каждым годом увеличивается. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2013 г. СД1 развился более чем у 79 тыс. детей в мире. Причины такого роста не вполне ясны. В определенной мере это может объясняться влиянием экологических факторов, внутриутробными нарушениями, особенностями питания в раннем детском возрасте или влиянием вирусных инфекций. В Московской области за период с 2004 по 2013 г. отмечалось ежегодное увеличение распространенности СД1 – со 132,09 на 100 тыс. (2004 г.) до 166,6 на 100 тыс. соответствующего населения (2013 г.). У мальчиков регистрируется более высокая распространенность на протяжении всего периода наблюдения (от 141,3 до 169,8 на 100 тыс.), чем у девочек (от 118,7 до 141,9 на 100 тыс.).

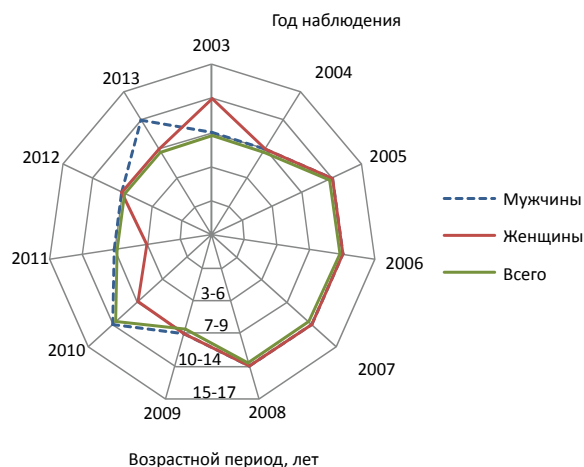
Заболеваемость СД1 за период наблюдения в среднем составила $7,7 \pm 0,8$ на 100 тыс. населения, при этом у мальчиков она была практически

Мисникова Инна Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ. **Древалъ Александр Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Ковалева Юлия Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Губкина Валерия Алексеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ.

Для корреспонденции: Мисникова Инна Владимировна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 688 95 93. E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Misnikova Inna Vladimirovna – MD, PhD, leading scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI; Professor, Chair of Endocrinology, Faculty of Postgraduate Medical Training, MONIKI. **Dreval' Aleksandr Vasil'evich** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Kovaleva Yulia Aleksandrovna** – MD, PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Gubkina Valeriya Alekseevna** – MD, PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI.

Correspondence to: Misnikova Inna Vladimirovna – 61/2 Shchepkina ul., s. 9, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 95 93. E-mail: inna-misnikova@mail.ru



Пик заболеваемости СД1 у детей и подростков

в 2 раза выше, чем у девочек ($10,2 \pm 1,2$ и $5,5 \pm 0,6$ соответственно). Наиболее высокая заболеваемость СД1 была зарегистрирована в 2009 г. – 9,0 на 100 тыс. (у мальчиков – 12,4, у девочек – 6,2), а самая низкая – в 2004: 6,7 на 100 тыс. (у мальчиков – 8,8, у девочек – 4,9).

В целом в течение первых пяти лет наблюдения (с 2004 по 2008 г.) пик заболеваемости приходился на 10-14 лет и составлял в среднем 20,1 больных на 100 тыс. (от 18,2 до 23,6), тогда как в 2009-2013 гг. пик заболеваемости увеличился до 22,2 на 100 тыс. населения (от 18,2 до 25,9) и сместился на более младшую возрастную группу – 7-9 лет. У мальчиков чаще всего пик был более высоким, чем у девочек, за исключением 2005, 2008 и 2009 гг. (см. рисунок). У девочек отмечается более выраженное его смещение на детский возраст. Средний возраст манифестации СД1 за период наблюдения значительно не изменился, тем не менее отмечается некоторая тенденция к его уменьшению: у детей он составил $6,7 \pm 0,1$ года в 2004 г. и $6,0 \pm 0,1$ – в 2013, у взрослых – $15,9 \pm 0,1$ в 2004 и $15,4 \pm 0,1$ в 2013, у подростков этот показатель остался прежним и соответствовал $9,5 \pm 0,2$ года.

Число больных СД2, зарегистрированных в регистре СД Московской области в 2004 г., составляло 115 530 человек ($2121,89$ на 100 тыс. населения), в то время как в 2013 их было уже 191 673 ($3263,12$ на 100 тыс.), то есть число больных увеличилось в 1,5 раза. В регистре числится значительно больше женщин с СД2, чем мужчин, хотя доля женщин с этим заболеванием постепенно уменьшается: 77,7% (2004), 77,3 (2005), 76,7 (2006), 76,1 (2007), 75,4 (2008), 74,7 (2009), 74,1 (2010), 73,7 (2011), 73,2 (2012), 72,7 (2013). Однако эпидемиологические исследования, проведенные в Московской области, свидетельствуют о том, что распространенность СД2

примерно одинакова у мужчин и женщин. Более высокую регистрируемую распространенность среди женщин можно объяснить большей продолжительностью жизни и, возможно, большим вниманием к своему здоровью. В этой связи наметившуюся тенденцию к увеличению доли мужчин с СД2 можно считать положительным признаком, отражающим активность скрининговых мероприятий у этой категории. Данный факт объясняет и увеличение регистрируемой заболеваемости (выявляемости) у мужчин за 10 лет в 1,5 раза, в то время как у женщин она выросла незначительно.

Средний возраст развития СД2 практически не изменился за 10 лет: $58,67 \pm 0,04$ года в 2004 г. и $58,97 \pm 0,02$ – в 2013. Однако у мужчин СД2 регистрировался несколько раньше, чем у женщин, причем за последние годы у мужчин произошло снижение этого показателя. Пик заболеваемости СД2 приходится на 65-69 лет. В 2004 г. в этом возрасте заболели 589,44 человек на 100 тыс. населения, а в 2013 – 760,42. В этой возрастной группе за 10 лет заболеваемость СД у мужчин выросла в 1,61 раза (с 378,89 до 611,8 на 100 тыс. населения), а у женщин – в 1,20 раза (с 711,78 до 852,48 на 100 тыс.).

Отмечен рост заболеваемости СД2 у лиц моложе 40 лет. Если в 2004 г. не было детей и подростков, заболевших СД2, то в 2013 заболевание диагностировано у трех детей (0,3 на 100 тыс. детей) и трех подростков (1,7 на 100 тыс. подростков). Среди взрослых в наиболее трудоспособном возрасте (до 40 лет) заболеваемость СД2 в 2004 г. составила 271 случай (4,98 на 100 тыс.): 122 мужчины (5,01 на 100 тыс.) и 149 женщин (4,95 на 100 тыс.). В 2013 г. заболели 557 человек в возрасте до 40 лет (9,48 на 100 тыс. взрослых): 301 мужчина (11,3 на 100 тыс.) и 256 женщин (7,94 на 100 тыс.). Следовательно, заболеваемость в этой группе выросла за 10 лет в 1,9 раза (в 2,27 раза у мужчин и в 1,60 – у женщин) (см. таблицу).

Смертность, летальность, продолжительность жизни

За период с 2004 по 2013 г. наблюдалось снижение показателя смертности у больных СД1 с 0,9 на 100 тыс. населения в 2004 г. до 0,6 – в 2013, как у мужчин (с 1,0 до 0,7 на 100 тыс.), так и у женщин (с 0,8 до 0,5 на 100 тыс.). Структура причин смерти при СД1 имеет определенные различия в зависимости от возраста манифестации СД1. У лиц, которые заболели в возрасте до 25 лет, на причины смерти, связанные с СД, в 2013 г. приходилось 54,8%, тогда как при установлении диагноза после 25 лет – только 40,2%. При возникновении СД1 в возрасте до 25 лет в качестве причины смерти как в 2004, так и в 2013 г. преобладала ХПН, однако ее

Сравнительный анализ показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по СД2 в 2004-2013 гг.

Показатели	2004			2013		
	Мужчины, абс. (на 100 тыс.)	Женщины, абс. (на 100 тыс.)	Всего, абс. (на 100 тыс.)	Мужчины, абс. (на 100 тыс.)	Женщины, абс. (на 100 тыс.)	Всего, абс. (на 100 тыс.)
Распространенность	25 750 (1056,7)	89 780 (298,2)	115 530 (92 121,9)	52 264 (1972,7)	139 409 (4323,3)	191 673 (3263,1)
Заболеваемость	2809 (115,3)	7711 (256,4)	10 520 (193,2)	4464 (168,5)	8717 (270,3)	13 181 (224,4)
Взрослые до 40 лет	122 (5,0)	149 (5,0)	271 (5,0)	301 (11,4)	256 (7,9)	557 (9,5)
Дети	0	0	0	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,3)
Подростки	0	0	0	2 (2,2)	1 (1,2)	3 (1,7)
Средний возраст начала заболевания	57,0±0,1	59,1±0,1	58,7±0,04	55,6±0,05	59,9±0,03	59,0±0,02
Смертность	947 (38,9)	2770 (92,1)	3717 (68,3)	1282 (39,4)	3042 (80,2)	4324 (61,4)
Летальность, %	3,7	3,1	3,2	2,5	2,2	2,3
Продолжительность жизни, лет	69,5±0,3	73,1±0,2	72,2±0,2	69,5±0,3	75,7±0,2	73,9±0,2

доля в структуре смерти значительно снизилась (с 36,2 до 19,1%). При установлении диагноза в возрасте старше 25 лет на долю ХПН приходилось только 10,7% (2004 г.) и 3,1% (2013 г.). В группе больных, у которых диагноз СД1 был установлен после 25 лет, в 2004 г. наиболее частой причиной смерти являлась ХСН (24,3%), а в 2013 г. – ОНМК. Всего же на долю причин смерти вследствие макрососудистых осложнений (ХСН, ОНМК, инфаркт миокарда) в этой группе приходилось 42,9% в 2004 г. и 34,1% – в 2013.

За 10 лет у взрослых больных СД1, заболевших до 25 лет, отмечается увеличение на 1,3 года средней продолжительности жизни, которая составила в 2004 г. 36,9±1,5, а в 2013 – 38,2±2,0 года, и, соответственно, на 2,3 года возросла продолжительность жизни от начала заболевания (с 21,4±1,3 до 23,7±2,2 года). При этом у женщин регистрировалась бóльшая продолжительность жизни по сравнению с мужчинами как в 2004 г. (39,7±2,8 и 34,8±1,6 года соответственно), так и в 2013 (40,7±3,6 и 36,1±3,6). Что касается продолжительности жизни от начала заболевания, то у женщин отмечается ее увеличение (с 23,7±2,2 до 29,2±2,4 года), а у мужчин – некоторое снижение (с 19,7±1,5 до 19,4±2,5 года). Таким образом, в 2013 г. разница в продолжительности жизни от начала заболевания у мужчин и женщин составила 9,8 года.

Отмечена положительная динамика показателей летальности, смертности и продолжительности жизни больных СД2. Летальность за последнее десятилетие снизилась с 3,22% в 2004 г. (3,69% у мужчин и 3,09% у женщин) до 2,26% в 2013 (2,5% у мужчин и 2,18% у женщин). Смертность также уменьшилась: с 68,3 на 100 тыс. населения в 2004 г. до 61,4 в 2013. Продолжительность жизни у больных СД2 за 10 лет возросла с 72,2±0,15 года до 73,9±0,16. При этом СПЖ у мужчин практически не изменилась (в 2004 г. – 69,49±0,33 года, в 2013 – 69,52±0,32). У женщин СПЖ выросла с 73,08±0,16 до 75,7±0,17 года. Общая продолжительность жизни от начала заболевания выросла с 10,72±0,12 года в 2004 г. до 11,33±0,12 в 2013. Рост этого показателя произошел за счет его увеличения у женщин (с 11,29±0,14 до 12,12±0,14 года), так как у мужчин он был меньше в 2004 г. (9,07±0,23 года) и незначительно изменился к 2013, составив 9,43±0,2 (см. таблицу).

Основными причинами смерти больных СД2 являются сердечно-сосудистые заболевания: ХСН, острый инфаркт миокарда и ОНМК, что подтверждает выводы наших предыдущих исследований [3]. В 2004 г. на долю смертей от сердечно-сосудистых заболеваний приходилось 68,5% (65,7% у мужчин и 69,4% у женщин), в 2013 г. их доля уменьшилась до 58,9% (53,6% у мужчин и 61,17% у женщин). ХСН

оставалась лидирующей причиной смерти: в 2004 г. от этого заболевания умерли 36,9% больных СД2 (35,6% мужчин и 37,4% женщин), в 2013 – 34,07% (29,8% мужчин и 35,86% женщин). Значительно уменьшился процент больных, умерших от диабетического кетоацидоза, ХПН и гангренозного сепсиса, – с 4,5 до 2,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За 10 лет (2004-2013) в Московской области отмечен рост регистрируемой распространенности СД2 на 35%, что во многом можно объяснить повышением его выявляемости. Отмечен рост заболеваемости СД2 у лиц моложе 40 лет: появились случаи его выявления среди детей и подростков, заболеваемость взрослых до 40 лет выросла в 1,9 раза. Распространенность СД1 за 10 лет увеличилась на 20,5%, средний пик заболеваемости СД1 за 5 лет сместился с более старшей возрастной группы (10-14 лет) на возрастную группу 7-9 лет. При СД1 у взрослых, заболевших до 25 лет, за 10 лет отмечается увеличение средней продолжительности жизни на 1,3 года и рост продолжительности жизни от начала заболевания на 2,3 года. Структура причин смерти при СД1 различна в зависимости от возраста манифестации заболевания. При дебюте в возрасте до 25 лет в качестве причины смерти преоб-

ладает ХПН, после 25 лет – макрососудистые осложнения.

Продолжительность жизни больных СД2 за 10 лет увеличилась на 1,6 года. Основными причинами смерти у этих больных остаются сердечно-сосудистые заболевания (60%). Значительно снизилась доля смертей от комы – на 72,5-75%, от гангрены нижних конечностей – на 60,3%, от ХПН вследствие диабетической нефропатии – на 30,9%.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 6th edition. International Diabetes Federation; 2013. Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetes-atlas>
2. Мисникова ИВ, Древалъ АВ, Ковалева ЮА. Перспективы использования регистров хронических заболеваний при проведении ретроспективных исследований на примере регистра больных сахарным диабетом Московской области. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;(1):42-6. (Misnikova IV, Dreval AV, Kovaleva YA. [Chronic diseases registries for retrospective studies: Diabetes Mellitus Registry of Moscow Region]. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor. 2012;(1):42-6. Russian).
3. Мисникова ИВ, Древалъ АВ, Ковалева ЮА, Исакова ЕВ, Козьяйкин ВВ. Риск развития острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2011;(11-12):35-8. (Misnikova IV, Dreval AV, Kovaleva YuA, Isakova EV, Kozyaykin VV. [Risk of development of the cerebral circulation acute disturbances in patients with a Type 2 diabetes mellitus]. Problemy standartizatsii v zdravookhraneni. 2011;(11-12):35-8. Russian).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Старостина Е.Г.¹, Мошняга Е.Н.¹, Володина М.Н.¹, Малахова Т.С.²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

²Взрослая поликлиника МБУЗ Щелковского муниципального района «Районная больница №1»; 141100, Московская обл., Щелковский р-н, г. Щелково, ул. Фрунзе, 1, Российская Федерация

Актуальность. Непсихотические психические расстройства, к которым относятся нетяжелые депрессивные, тревожные и органические психические расстройства, могут влиять на течение и прогноз основного заболевания у больных сахарным диабетом (СД), поэтому крайне важно изучение их эпидемиологических аспектов.

Цель – изучение видов и частоты основных психических расстройств у стационарных больных СД 1-го (СД1) и 2-го (СД2) типов, определение возможной этиологии органического поражения головного мозга при СД1, а также уровня выявляемости и лечения психических расстройств у больных СД в повседневной практике.

Материал и методы. Часть 1 – исследование поперечного типа у 228 последовательно набранных больных СД в возрасте от 18 до 75 лет, направленное на выявление текущих психических расстройств. Часть 2 – исследование поперечного типа у 72 последовательно набранных больных СД1 с углубленной оценкой признаков органического поражения головного мозга. Все больные проходили тестирование когнитивных функций. Диагноз психического расстройства по МКБ-10 ставил психиатр.

Результаты. Психические расстройства обнаружены у 80,3% пациентов, причем у больных СД2 – значимо чаще (87,9%), чем при СД1 (57,4%, $p < 0,0001$). Тревожные расстройства в целом выявляются столь же часто (39,5%), как и депрессивные (40,0%), и выходят на первое место по частоте как при СД1 (35%), так и при СД2 (60%). Внутри класса тревожных расстройств при СД1 более чем в 8 раз чаще, чем при СД2 ($p < 0,01$), отмечались специфические для СД фобии инъекций и гипогликемий. При СД2 заметно чаще, чем при СД1, наблюдались генерализованное (22,4 против 9,3%) и органическое (18 против 0%) тревожные расстройства, а также монополярные депрессивные эпизоды и дистимии (40,2 против 25,9%, $p < 0,05$). Признаки органического поражения головного мозга были выявлены в общей сложности у 37% больных СД1. Возможные этиологические факторы органического поражения головного мозга были таковы: черепно-мозговая травма, включая сотрясение мозга, тяжелые гипогликемии и диабетический кетоацидоз – по 40,7% больных каждая причина, злоупотребление алкоголем – 30,7%, артериальная гипертензия – 22,2%, ante- и интранатальные факторы – 11,1%, нейроинфекции/интоксикации и профессиональные вредности с тропностью к центральной нервной системе – по 7,4%, электротравма, общая недостаточность питания, инсульт, опухоль головного мозга – по 3,7%. Ни одна из перечисленных потенциальных причин не была выявлена всего у одного пациента с органическим поражением головного мозга (3,7%). У больных СД1 органическое поражение мозга носило неспецифический характер, а доказательств его связи с уровнем гликированного гемоглобина, острыми и хроническими сосудистыми осложнениями СД получено не было.

Заключение. Проведенное исследование выявило высокую распространенность нетяжелых психических расстройств у госпитализированных больных СД, с преобладанием специфических фобий при СД1 и генерализованного тревожного расстройства и монополярных затяжных депрессий при СД2. Органическое поражение головного мозга (энцефалопатия) встречается у каждого третьего молодого больного СД1, однако в подавляющем большинстве случаев его возможная этиология связана с факторами, не относящимися к СД или характерными не только для СД (например, гипогликемии). Диагностика и лечение психических расстройств у больных СД в повседневной практике практически не проводятся.

Ключевые слова: сахарный диабет, психические расстройства, органическое поражение головного мозга.

EPIDEMIOLOGY OF THE MOST COMMON MENTAL DISORDERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Starostina E.G.¹, Moshnyaga E.N.¹, Volodina M.N.¹, Malakhova T.S.²

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

²Regional Hospital No.3; 1 Frunze ul., Shchelkovo, Shchelkovskiy r-n, Moscow Region, 141100, Russian Federation

Background: Non-psychotic mental disorders including non-severe depressive, anxiety and organic disorders can have an impact on the course and prognosis of the underlying disease in patients with diabetes mellitus (DM). Therefore, assessment of their epidemiologic aspects is extremely important.

Aim: Investigation of the types and prevalence of the major mental disorders among both type 1 DM (T1DM) and type 2 DM (T2DM) in-patients, determination of possible etiology of the organic involvement of the brain in T1DM patients as well as of the rate of diagnostics and management of mental disorders in DM patients in routine medical practice.

Materials and methods: Part 1 was a cross-sectional study in 228 consecutive DM patients aged from 18 to 75 years, aimed at detection of current mental disorders. Part 2 was a cross-sectional study in 72 consecutive T1DM patients with in-depth assessment of signs of organic brain involvement. All patients underwent cognitive function tests. Mental disorders were diagnosed by a psychiatrist according to ICD-10 diagnostic criteria.

Results: Mental disorders were found in 80.3% of patients, being significantly more prevalent in patients with T2DM (87.9%) than in T1DM patients (57.4%, $p<0.0001$). Anxiety disorders as a whole were diagnosed as frequently as depressive ones (39.5% and 40.0%, respectively), being the most prevalent both in T1DM (35%) and T2DM (60%). Within the class of anxiety disorders, diabetes-specific phobias of injections and hypoglycemia were noted 8-fold more often ($p<0.01$) in T1DM than in T2DM patients. Generalized (22.4 versus 9.3%) and organic (18 versus 0%) anxiety disorders as well as unipolar depressive episodes and dysthymia (40.2 versus 25.9%, $p<0.05$) occurred considerably more often in T2DM than in T1DM patients. In total, signs of organic brain involvement were found in 37% of T1DM patients. Possible etiologic factors of organic brain disorders were as follows: cranio-cerebral injury including concussion of the brain, severe hypoglycemia, and diabetic ketoacidosis – in 40.7% of patients each; alcohol abuse – 30.7%; arterial hypertension – 22.2%; ante- and intranatal factors – 11.1%; neuroinfections/intoxications and occupational neurotropic factors – in 7.4% each; electric trauma, general malnutrition, stroke, and brain tumor – in 3.7% each. None of the listed potential causes could be found only in one patient with organic brain involvement (3.7%). In T1DM patients, organic brain involvement was nonspecific, and there was no evidence of its association with the level of glycated hemoglobin, acute and chronic vascular diabetic complications.

Conclusion: The present investigation revealed a high prevalence of non-severe mental disorders with predominance of generalized anxiety disorders and unipolar protracted depressions in T2DM in-patients and specific phobias in T1DM patients. Organic brain involvement (encephalopathy) occurs in every third young T1DM patient; however, in the majority of cases, its potential etiology is linked with factors unrelated to DM or non-specific for DM (for example, hypoglycemia). In routine medical practice, diagnostics and treatment of mental disorders in DM patients are close to non-existent.

Key words: diabetes mellitus, mental disorders, organic brain disorders.

ВВЕДЕНИЕ

Оценка распространенности непсихотических психических расстройств, к которым относятся нетяжелые депрессивные, тревожные и органические психические расстройства, у больных сахарным диабетом (СД) крайне важна, поскольку они могут существенно влиять на течение и прогноз основного заболевания [1]. Однако более или менее репрезентативные исследования в России на этот счет не проводились, а имеющиеся работы выполнены на отобранных группах больных [2, 3].

В отечественной неврологической и диабетологической практике широко используется термин «диабетическая энцефалопатия», который был предложен R. de Jong в 1950 г. (цит. по [4]). Под этим термином понимают стойкую церебральную патологию, возникающую под воздействием острых, подострых и хронических диабетических обменных и сосудистых нарушений, клинически проявляющихся неврозоподобными и психопатоподобными симптомами, изменением поведения, органической неврологической и вегетативной церебральной симптоматикой [5]. Тем не менее доказательств специфической клинической картины органического поражения головного мозга, а также этиологиче-

ской роли СД в его развитии никогда не было получено, а само это состояние не указано ни в одной из существующих зарубежных классификаций осложнений СД.

С учетом сказанного, целью настоящего исследования было изучение видов и частоты основных психических расстройств (включая депрессивные, тревожные и органические) у стационарных больных СД 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2), изучение возможной этиологии органического поражения головного мозга при СД1, а также уровня выявляемости и лечения психических расстройств у больных СД в повседневной практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, центральной эндокринологической клинике Московской области, поэтому находящиеся в отделении больные СД являются репрезентативными для региональной популяции.

Исследование состояло из двух частей, каждая из которых представляла собой исследование поперечного типа с последовательным набором всех пациентов с СД, поступавших в эндокринологиче-

Старостина Елена Георгиевна – д-р мед. наук, профессор, кафедра эндокринологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ. **Мошняга Елена Николаевна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения МОНИКИ. **Володина Марина Николаевна** – науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Малахова Татьяна Сергеевна** – врач-эндокринолог Взрослой поликлиники МБУЗ Щелковского муниципального района «Районная больница №1».

Для корреспонденции: Старостина Елена Георгиевна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 797 84 88. E-mail: elena.starostina59@yandex.ru

Starostina Elena Georgievna – MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology, Faculty of Postgraduate Medical Training, MONIKI. **Moshnyaga Elena Nikolaevna** – MD, endocrinologist, Department for Consultation and Diagnostics, MONIKI. **Volodina Marina Nikolaevna** – research fellow, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Malakhova Tatyana Sergeevna** – endocrinologist, Shchelkovo Regional Hospital No.1.

Correspondence to: Prof. Elena Starostina – 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 797 84 88. E-mail: elena.starostina59@yandex.ru

ский стационар, с минимальным числом критериев исключения. Часть 1 исследования была посвящена изучению нозологической структуры и распространенности основных психических расстройств у больных обоими типами СД; в части 2 проводилось углубленное выявление клинко-психопатологических и неврологических признаков органического поражения головного мозга только у больных СД1.

В часть 1 исследования, выполнявшегося в 2005-2008 гг., включали всех больных СД1 и СД2, поступавших в отделение, за исключением тех, которые имели нарушение зрения, не позволявшее заполнять тесты, и длительность СД менее полугода, а также отказавшихся от консультации психиатра (менее 1% больных). В общей сложности, было обследовано 228 больных (90% от пациентов, госпитализированных за три года). Из них СД1 страдали 54 пациента (31 женщина, 23 мужчины, средний возраст 28 ± 10 лет), СД2 – 174 (142 женщины, 32 мужчины, средний возраст 59 ± 9 лет).

В часть 2 исследования, выполненного в 2012-2013 гг., включали больных только СД1, поступавших в отделение. К критериям исключения, помимо использованных в части 1, был добавлен возраст более 40 лет (чтобы сразу исключить атеросклероз сосудов головного мозга как возможную причину органического поражения головного мозга, неспецифичную для диабета), а также терминальная стадия хронической почечной недостаточности (что позволяло сразу отсеять больных с неспецифической уремической природой органического поражения головного мозга). Такой подход у молодых больных СД1 был нами использован для того, чтобы изучить этиологическую структуру органического поражения головного мозга и, возможно, выявить случаи, причиной которых являлась бы исключительно гипергликемия как таковая. В эту часть исследования вошли 72 последовательно набранных больных СД1 с длительностью СД от 1 до 25 лет (38 мужчин и 34 женщины).

Все пациенты проходили клинко-лабораторное обследование в соответствии со стандартами отделения, включая определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (норма – менее 6,2%).

Клиническую оценку психического статуса осуществлял психиатр (с согласия пациентов), диагнозы психического расстройства ставили по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [6]. Для клинической диагностики психоорганического синдрома (ПОС, синоним – энцефалопатический синдром), который отсутству-

ет в МКБ-10, но традиционно используется в отечественной психиатрии, опирались на триаду: 1) эмоциональная лабильность и недержание эмоций; 2) нарушение памяти и/или интеллекта; 3) быстрая психическая истощаемость и снижение умственной работоспособности [7]. Кроме того, для оценки психического статуса, в том числе когнитивных функций, использовали шкалу тревоги/тревожности Спилбергера, шкалу депрессии Центра эпидемиологических исследований США (Center for Epidemiological Studies – Depression scale – CES-D), тесты для оценки когнитивных функций: тест «часы», шкалу «Краткое обследование психического статуса» (Mini-mental state examination – MMSE), шкалу Рощиной – Корсаковой, пробу с расстановкой чисел, корректурную пробу, тест интеллекта Векслера.

В части 2 исследования, где изучалось органическое поражение головного мозга, его констатировали при наличии: 1) любых органических психических расстройств (по МКБ-10) или ПОС по отечественной классификации и/или 2) патологических неврологических знаков центрального генеза. Для оценки возможной этиологии органического поражения головного мозга собирали подробный анамнез и анализировали всю доступную медицинскую документацию.

Количественные данные обрабатывали методами описательной статистики; они представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Категорийные данные выражены в процентах. Разницу между группами тестировали методами Манна – Уитни и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Часть 1

Проведенная работа позволила выявить высокую частоту текущих (то есть имеющих на момент обследования) психических расстройств у стационарных больных СД. При сплошном обследовании они были обнаружены у 80,3% пациентов (см. таблицу), причем при СД2 – значительно чаще (87,9%), чем при СД1 (57,4%, $p < 0,0001$). Более высокая частота психических расстройств при СД2 по сравнению с СД1 характерна как для депрессивных расстройств суммарно – 42,5 и 27% соответственно ($p < 0,04$), так и для тревожных суммарно – 60 и 35% ($p < 0,0001$). Тревожные расстройства в целом выявляются столь же часто (39,5%), как и депрессивные (40,0%), и входят на первое место по частоте при СД1 (35%) и СД2 (60%).

Структура психических расстройств – депрессивных и тревожных – при двух типах СД была неодинаковой. Внутри класса тревожных расстройств

Частота выявления непсихотических психических расстройств у больных СД
(сплошное обследование в эндокринологическом стационаре)

Группа психических расстройств	Больные СД, %		
	Всего (n=228)	СД1 (n=54)	СД2 (n=174)
Отсутствие НПР (условная «норма»)	19,7	42,6	12,1
Наличие какого-либо НПР	80,3	57,4	87,9
Депрессивные расстройства, суммарно	40	27	42,5
Монополярные депрессии и дистимии	37,3	25,9	40,2
Расстройство адаптации по депрессивному типу	1,3%	0	1,7
Другие аффективные расстройства (биполярное аффективное, униполярные мании и др.)	2,2	5,5	1,1
Тревожные расстройства, суммарно	39,5	35	60
Генерализованное тревожное расстройство	15	9,3	22,4
Органическое тревожное расстройство	12	0	18
Паническое расстройство	2,2	1,9	2,3
Специфические для СД изолированные фобии (инъекций, игл, крови, гипогликемии)	4,8	14,8	1,7
Субсиндромальная тревога	10,5	3,7	12,6
Расстройство адаптации по тревожному типу	1,3	0	1,7
Другие тревожные и связанные со стрессом расстройства	2,2	3,7	1,7
Когнитивные расстройства			
Мягкое когнитивное расстройство		Н/О	36,1
Деменция различного генеза		Н/О	17,9
Психоорганический синдром любого генеза	17,5	11	29

Примечания: Н/О – не оценивались; НПР – непсихотические психические расстройства.

при СД1 более чем в 8 раз чаще, чем при СД2 ($p<0,01$), отмечалась приступообразная тревога в виде специфических для СД фобий – патологического страха инъекций и особенно гипогликемий. При СД2, напротив, заметно чаще, чем при СД1, выявлялись тревожные расстройства постоянного (не приступообразного) течения: генерализованное (22,4 против 9,3%) и органическое (18 против 0%). При СД2 чаще, чем при СД1, отмечались монополярные депрессивные эпизоды и дистимии – 40,2 и 25,9% соответственно ($p<0,05$). Остальные аффективные расстройства, не относящиеся к монополярным депрессиям, при СД1 и СД2 отмечаются с одинаковой частотой – 5,5 и 1,1% соответственно ($p>0,05$).

Хроническая субсиндромальная тревога (ССТ) отсутствует в клинических классификациях, но ее существование не вызывает сомнения. Это доволь-

но устойчивые и клинически значимые симптомы хронической (постоянной) тревоги, но выраженные не настолько, чтобы однозначно поставить диагноз тревожного расстройства. Нередко ССТ встречается у больных с ПОС, но часто бывает и изолированным синдромом. По-видимому, высокая частота ССТ отражает выраженное психическое напряжение или хронический психический стресс, в котором пребывают больные СД в силу ряда психосоциальных проблем, инвалидизирующего характера основного заболевания, его тяжелых осложнений, а также сопутствующих заболеваний, частота которых с возрастом нарастает.

Несмотря на то что ПОС также занимает заметное место в структуре психических расстройств (17,5%), у большинства больных СД (82,5%), в том числе с длительной декомпенсацией углеводного обмена, признаков органического поражения цен-

тральной нервной системы не было выявлено. В части 1 исследования у больных СД2 ПОС встречался чаще, чем при СД1 – 29 и 11% соответственно ($p=0,007$). При СД2 абсолютно преобладал ПОС сосудистого генеза (церебральный атеросклероз и/или артериальная гипертония), а также алкогольного; несколько реже ПОС был связан с перенесенными черепно-мозговыми травмами.

Когнитивные нарушения, которые по МКБ-10 кодируются отдельно, хотя они могут входить одним из компонентов в картину ПОС, изучали в части 1 лишь у больных СД2. В общей сложности, какое-либо когнитивное расстройство было обнаружено у 54% пациентов, при этом у 36,1% было мягкое когнитивное расстройство, а у 17,9% – деменция (слабоумие) легкой и умеренной степени тяжести, в подавляющем числе случаев – сосудистого генеза (перенесенный инсульт, церебральный атеросклероз, артериальная гипертония). Больные с тяжелой деменцией в нашей выборке отсутствовали, так как подобные пациенты не госпитализируются в стационары соматического профиля. Высокий процент когнитивных расстройств и тот факт, что практически каждый шестой-седьмой пациент с СД2 страдает деменцией, объясняют трудности их ведения, в частности, проблемы с контролем заболеваний, требующих высокой комплаентности и активного участия больного в терапии (таких как СД, артериальная гипертония).

В данной выборке было выявлено мало расстройств адаптации, возникающих как реакция на острый психический стресс. По-видимому, это связано с тем, что в исследование включались только больные, которым диагноз СД был поставлен более полугода назад, то есть пациенты в основном уже успевали психологически адаптироваться к наличию заболевания.

Ни один из больных СД с депрессивными расстройствами, паническим расстройством, изолированными специфическими фобиями и расстройствами адаптации ранее, вне рамок нашего исследования, не обращался к соответствующим специалистам и не получал лечения антидепрессантами или психотерапию. Многие больные СД с постоянной (хронической) тревогой получали противотревожную терапию по назначению терапевтов, неврологов или в порядке самолечения. Однако дозы при этом были недостаточными, курсы лечения – короткими или, напротив, чрезвычайно длинными, а применявшиеся препараты либо были малоэффективными (растительные средства), либо имели высокий потенциал зависимости и других побочных эффектов (фенобарбитал в составе Корвалола и аналогов, бензодиазепины) [8].

Часть 2

В части 2 исследования у 72 больных СД1 были получены следующие показатели распространенности психических расстройств: какое-либо расстройство было выявлено у 63,9% больных, депрессивные расстройства суммарно – у 26,3%, тревожные расстройства суммарно – у 22,2%, ПОС – у 23,6%. Эти показатели статистически не отличались от показателей для СД1 в первой выборке (см. таблицу), что доказывает надежность полученных данных. Частота ПОС у больных СД1 во второй части исследования не отличалась и от частоты ПОС у больных СД2 в первой части. Кроме того, у 13,8% больных СД1 были выявлены когнитивные расстройства: мягкое когнитивное расстройство – у 8,3%, легкая и умеренная деменция – у 5,5%. Насколько нам известно, эти данные о частоте нозологически очерченных когнитивных расстройств при СД1 получены впервые. Практически все случаи когнитивных расстройств отмечались у больных ПОС и были одним из компонентов его клинической картины.

Признаки органического поражения головного мозга были выявлены в общей сложности у 37% больных СД1: ПОС без центральных неврологических знаков – у 15%, центральные неврологические знаки без ПОС – у 13%, ПОС в сочетании с центральными неврологическими знаками – у 8% больных. Возможные этиологические факторы органического поражения головного мозга, установленные у этих пациентов, были следующими: черепно-мозговая травма, включая сотрясение мозга, тяжелые гипогликемии и диабетический кетоацидоз – по 40,7% больных каждая причина, злоупотребление алкоголем – 30,7%, артериальная гипертония – 22,2%, ante- и интранатальные факторы – 11,1%, нейроинфекции/интоксикации и профессиональные вредности с тропностью к центральной нервной системе – по 7,4%, электротравма, общая недостаточность питания, инсульт, опухоль головного мозга – по 3,7%. Ни одна из перечисленных потенциальных причин органического поражения головного мозга не была выявлена всего у одного (3,7%) пациента. В подавляющем большинстве случаев (89%) органическое поражение головного мозга в анамнезе было следствием сочетания нескольких возможных этиологических факторов.

Тяжелые гипогликемии могли быть единственным этиологическим фактором органического поражения головного мозга лишь у одного больного. Диабетический кетоацидоз не был единственной причиной такого поражения ни у одного из пациентов с СД1. Уровни HbA_{1c} у больных с органическим поражением головного мозга и без него были одинаковыми – $9,0 \pm 3,0\%$ и $9,7 \pm 2,8\%$ соответственно

($p > 0,05$). Число перенесенных с начала СД тяжелых гипогликемий и диабетических кетоацидозов на одного больного в подгруппах с органическим поражением головного мозга и без него также не различалось. Проценты больных с диабетической ретинопатией в подгруппах с органическим поражением головного мозга и без него были сходными – 64 и 46% соответственно ($p > 0,05$), что косвенно не подтверждало предположительную роль диабетической микроангиопатии в патогенезе органического поражения головного мозга у больных СД1. Таким образом, в отличие от бытующих представлений, органическое поражение головного мозга у больных СД1 (энцефалопатия) носило преимущественно неспецифический характер, а доказательств его связи исключительно с СД получено не было.

Никто из больных СД1 во второй части исследования, страдавших психическими расстройствами, ранее не обращался к психиатру и не получал адекватного лечения.

В заключение следует отметить, что в отличие от большинства работ [9, 10, 11, 12] в этом исследовании диагностика осуществлялась не только на основании психометрических инструментов или по самоотчетам больных (шкалам), но и классическим психопатологическим методом: диагнозы психических расстройств ставил врач-психиатр по критериям МКБ-10. Это позволило оценить и описать частоту не просто депрессивных и других симптомов, а именно нозологически определенных психических расстройств.

Выводы

1. При почти сплошном психиатрическом обследовании стационарных больных СД непсихотические (нетяжелые) психические расстройства выявляются у большинства из них, причем тревожные – так же часто, как депрессивные.

2. Структура психической патологии при разных типах СД существенно различна: при СД1 достоверно чаще, чем при СД2, отмечается приступообразная тревога (фобии), а для СД2 более типична постоянная тревога (генерализованное и органическое тревожные расстройства, субсиндромальная тревога) и монополярные длительные депрессии.

3. Органическое поражение головного мозга встречается у каждого третьего молодого больного СД1, однако в 96% случаев его этиология, предположительно, связана с факторами, не относящимися к СД или характерными не только для СД (например, гипогликемии). Ведущими причинами органического поражения головного мозга являются черепно-мозговые травмы и злоупотребление алкоголем, в то время как тяжелые гипогликемии, как

правило, выступают лишь в сочетании с другими этиологическими факторами.

4. Выявленное в данном пилотном исследовании отсутствие ассоциации органического поражения головного мозга с гипергликемией, диабетическим кетоацидозом и ретинопатией не подтверждает специфического «диабетического» генеза энцефалопатии у больных СД1, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

5. Несмотря на крайне высокую распространенность психических расстройств у больных СД, в современных условиях организации психиатрической помощи больным СД их не диагностируют и не лечат, что диктует необходимость расширения образовательной работы среди эндокринологов и диabetологов по вопросам диагностики и лечения нетяжелых психических расстройств.

Литература

1. Старостина Е.Г. Методические рекомендации для врачей первичного звена здравоохранения по ведению больных с эндокринными заболеваниями. В: Краснова В.Н., ред. Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов). Часть 2. М.: Медпрактика-М; 2012. с. 143-72. (Starostina EG. [Methodical recommendations for the first link physicians of the public health care for management of patients with endocrine diseases]. In: Krasnova VN, editor. [Collected instruction-and-methodology materials for the first link physicians of the public health care to render medical aid to the patients with non-psychotic mental disorders (based on the multidisciplinary interrelationship of different specialists)]. Pt 2. Moscow: Medpraktika-M; 2012. p. 143-72. Russian).
2. Коркина МВ, Елфимова ЕВ, Марилов ВВ. Пограничные психические нарушения при сахарном диабете. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1997;97(2):15-8. (Korkina MV, Elfimova EV, Marilov VV. [Border-line mental disorders in diabetes mellitus]. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 1997;97(2):15-8. Russian).
3. Суркова ЕВ, Дробижев МЮ, Мельникова ОГ, Захарчук ТА, Дедов ИИ. Сахарный диабет и сопутствующие депрессии. Проблемы эндокринологии. 2003;(6):11-6. (Surkova EV, Drobizhev MYu, Mel'nikova OG, Zakharchuk TA, Dedov II. [Diabetes mellitus and concomitant depressions]. Problemy endokriologii. 2003;(6):11-6. Russian).
4. Маркин СП. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Методическое пособие. М.; 2008. (Markin SP. [Neurologic system impairment in diabetes mellitus. Methodology manual]. Moscow; 2008. Russian).
5. Прихожан ВМ. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина; 1981. (Prikhozhan VM. [Neurologic system impairment in diabetes mellitus]. Moscow: Meditsina; 1981. Russian).
6. Милевский ММ, ред. Классификация болезней в психиатрии и наркологии. Пособие для врачей. М.: Триада-Х; 2003. (Milevskiy MM, editor. [Classification of diseases in psychiatry and narcology. Handbook for physicians]. Moscow: Triada-X; 2003. Russian).
7. Тиганов АС, ред. Психиатрия: руководство для врачей. В двух томах. М.: Медицина; 2012. (Tiganov AS, editor. [Psychiatrics: Manual for physicians]. In 2 vol. Moscow: Meditsina; 2012. Russian).

8. Бобров АЕ, Старостина ЕГ, Мошняга ЕН. Бензодиазепиновая проблема: о чем свидетельствует опыт применения тофизопама (Грандаксина). Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012;(4):19-25. (Bobrov AE, Starostina EG, Moshnyaga EN. [Benzodiazepin problem: what is the experience of Tophyzopam (Grandaxin) application indicative of]. *Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii*. 2012;(4):19-25. Russian).
9. Старостина ЕГ. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003. (Starostina EG. [Biomedical and psychosocial aspects of diabetes mellitus and obesity: physician-patient interrelationship and the ways of its optimization] [dissertation]. Moscow; 2003. Russian).
10. Kovacs M, Ho V, Pollock MH. Criterion and predictive validity of the diagnosis of adjustment disorder: a prospective study of youths with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Psychiatry*. 1995;152(4):523-8.
11. Lustman PJ. Anxiety disorders in adults with diabetes mellitus. *Psychiatr Clin North Am*. 1988;11(2):419-32.
12. Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland KE. Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosom Med*. 1997;59(1):24-31.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ

Нечаева О.А., Древалъ А.В., Мамедова Т.Р., Бритвин Т.А., Шестакова Т.П., Комердус И.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. С учетом того, что многие психофизиологические параметры напрямую зависят как от тяжести патологического процесса и его длительности, так и от эффективности проводимого лечения, весьма актуальны исследования, оценивающие отдаленные результаты, а также показатели качества жизни, связанного со здоровьем, и психоэмоциональный статус в отдаленные сроки после радикального лечения у больных с диффузным токсическим зобом.

Цель – анализ эффективности и безопасности радикальных методов лечения диффузного токсического зоба, сравнение показателей качества жизни, связанного со здоровьем, уровней тревоги и депрессии в зависимости от метода радикального лечения.

Материал и методы. В исследование был включен 71 больной с диффузным токсическим зобом. Из них 37 больных получили лечение методом радиоiodотерапии, а 34 была проведена субтотальная резекция щитовидной железы. До и через 12 месяцев после лечения всем пациентам выполнялось клиническое обследование, лабораторное и инструментальное исследования. Для оценки показателей качества жизни использовался опросник MOS SF-36, уровня тревоги – шкала оценки тревоги Спилбергера – Ханина, депрессии – шкала депрессии Бека.

Результаты. В группе больных, получавших радиоiodотерапию, медиана терапевтической активности составила 12,7 [8,5; 15,2] мКи. Цель лечения (гипотиреоз) была достигнута в 95% случаев после радиоiodотерапии, в 100% случаев после субтотальной резекции щитовидной железы. Практически по всем шкалам опросника MOS SF-36 показатели качества жизни у больных после проведения радикального лечения были статистически значимо выше ($p < 0,05$). Уровень тревоги через 12 месяцев после лечения был статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем до лечения.

Заключение. Вид радикального лечения не оказывает влияния на качество жизни, связанное со здоровьем. По сравнению с исходным тиреотоксикозом компенсированный гипотиреоз сопровождается значимо более высокими показателями качества жизни, связанного со здоровьем, и более низкими уровнями тревоги и депрессии.

Ключевые слова: радиоiodотерапия, резекция щитовидной железы, качество жизни, тревога, депрессия.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF THE RADICAL TREATMENT OF DIFFUSE TOXIC GOITER ON THE INDICES OF THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE

Nechaeva O.A., Dreval' A.V., Mamedova T.R., Britvin T.A., Shestakova T.P., Komerdus I.V.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Background: Taking into account that many psychophysiological parameters directly depend on the severity and duration of pathological process and on the efficiency of treatment, investigations assessing remote results, health-related quality of life, and psychoemotional status of patients with a diffuse toxic goiter for a long time after radical treatment – are extremely urgent.

Aim: To analyse the efficiency and safety of the radical methods of diffuse toxic goiter treatment, to compare the indices of the health-related quality of life, anxiety and depression levels depending on the kind of chosen methods of radical treatment.

Materials and methods: A total of 71 patients with a diffuse toxic goiter were recruited into the study (37 patients who agreed radioiodine therapy, and 34 patients who underwent subtotal resection of the thyroid gland). Clinical examination, laboratory and instrumental analyses were carried out prior to and in 12 months after treatment. The questionnaire MOS SF-36 was used to estimate the health-related quality of life, Spillberg's Anxiety Scale – to assess the levels of anxiety, and Beck Depression Inventory – to assess the level of depression.

Results: In the group of radioiodine therapy, the median of therapeutic activity was 12.7 [8.5; 15.2] mKi. After radioiodine therapy, the aim of treatment (hypothyroidism) was achieved in 95% of cases, and in 100% of cases – after subtotal thyroid resection. The MOS SF-36 questionnaire showed that the indices of the health-related quality of life in patients became significantly higher, and the anxiety level in 12 months after treatment – significantly lower than those before treatment ($p < 0.05$).

Conclusion: The obtained results demonstrated the effectiveness of both methods used for treatment of Grave's disease. The type of radical treatment made no difference. Compared with the initial thyrotoxicosis, compensated hypothyroidism in both cases was followed by a significantly higher quality of life and lower levels of anxiety and depression. It was also shown that people who received radical treatment, despite compensated hypothyroidism, overall, had lower quality of life, than those who did not have thyroid disease.

Key words: radioiodine therapy, resection of the thyroid gland, quality of life, anxiety, depression.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для лечения диффузного токсического зоба используются три общепризнанных метода: консервативная терапия, хирургический и лечение радиоактивным йодом. Однако стойкая ремиссия тиреостатической терапии при диффузном токсическом зобе не превышает 50% [1, 2, 3]. В связи с этим возникает необходимость проведения радикального лечения – хирургического или радиоiodтерапии (РЙТ).

Лечение заболеваний щитовидной железы радиоактивным йодом (^{131}I) было внедрено в 1942 г. в медицинскую практику США [4] и с тех пор с успехом применяется для лечения манифестного тиреотоксикоза. Оптимальной целью лечения диффузного токсического зоба методом РЙТ, по современным представлениям, является достижение стойкого гипотиреоза [5].

Эффективность РЙТ при диффузном токсическом зобе во многом зависит от введенной терапевтической активности ^{131}I : при введении низких активностей гипотиреоз наблюдается реже, – по данным Р. Pineda и соавт., у 60% пролеченных больных, – но значительно возрастает риск рецидива или сохранения тиреотоксикоза (до 25,7%) [6, 7, 8, 9, 10]. Минимальный процент рецидивов тиреотоксикоза (2%) описывается в работе А.К. Huysmans и соавт. при использовании стандартной активности 20 мКи [11].

За более чем пятидесятилетний опыт применения радиоактивного йода в лечении заболеваний щитовидной железы накоплено много сведений о его влиянии на организм. Е.К. Pauwels и соавт. установили, что РЙТ может вызывать кратковременное ухудшение тиреотоксикоза у большинства больных непосредственно после приема лечебной активности [12]. В 1,5% случаев после лечения радиоактивным йодом отмечается ухудшение или индуцирование развития эндокринной офтальмопатии [12]. У некоторых больных после РЙТ могут

наблюдаться явления как гипо-, так и гиперпаратиреоза, однако их частота не превосходит таковую в общей популяции [13].

Наиболее распространенный способ хирургического лечения диффузного токсического зоба – субтотальная резекция, при которой масса оставшейся ткани щитовидной железы составляет 4–6 г [14, 15]. Однако многие исследователи предпочитают проведение тотальной тиреоидэктомии, которая уменьшает риск развития рецидива тиреотоксикоза, не влияя на частоту послеоперационных осложнений [16, 17, 18]. Осложнениями оперативного вмешательства на щитовидной железе являются повреждение гортанного нерва и постоянный гипопаратиреоз, которые встречаются в 1–3,8% случаев, транзиторное повреждение голосовых связок – 2,6%, переходящие дисфагия и гипокальциемия – 1,4 и 8–20% соответственно, послеоперационное кровотечение – 1–2%, инфицирование раны – 0,3%, а также образование келоидных рубцов – менее 1% [19, 20, 21].

Врач обычно оценивает эффективность лечения тиреотоксикоза и компенсации гипотиреоза по изменению клинической картины, а также по уровню тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов в крови. Больного же больше интересует, как изменится его самочувствие, какова будет его работоспособность, то есть перспективы качества жизни после лечения [22]. Понятие «качество жизни» вошло в медицинскую терминологию и все чаще используется как в научных исследованиях, так и в клинической практике [23, 24]. Сегодня показатели качества жизни становятся самостоятельным критерием оценки эффективности того или иного метода лечения, дополняющим клинические и инструментальные данные. Применение анкет-опросников позволяет больному оценить субъективные представления о качестве своей жизни, а врачу – получить более объективную информацию, подлежащую формализованной обработке [24].

Нечаева Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Древал Александр Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ, главный эндокринолог Московской области. **Мамедова Тамара Руслановна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Бритвин Тимур Альбертович** – д-р мед. наук, руководитель отделения хирургической эндокринологии МОНКИ. **Шестакова Татьяна Петровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей МОНКИ. **Комердус Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей МОНКИ.

Для корреспонденции: Нечаева Ольга Анатольевна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, каб. 427, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 688 18 80. E-mail: olga1185@yandex.ru

Nechaeva Ol'ga Anatol'evna – MD, PhD, senior researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Dreval' Aleksandr Vasil'evich** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI; Chief Endocrinologist of the Moscow Region. **Mamedova Tamara Ruslanovna** – MD, PhD, researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Britvin Timur Al'bertovich** – MD, PhD, Head of the Department of Surgical Endocrinology, MONIKI. **Shestakova Tat'yana Petrovna** – MD, PhD, Assistant Professor of the Chair of Endocrinology, the Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI. **Komerdus Irina Vladimirovna** – MD, PhD, Assistant of the Chair of Endocrinology, the Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI.

Correspondence to: Nechaeva Ol'ga Anatol'evna – 61/2 Shchepkina ul., 9-427, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 688 18 80. E-mail: olga1185@yandex.ru

Цель работы – провести сравнение показателей качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов, получивших радикальную терапию диффузного токсического зоба.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 37 больных диффузным токсическим зобом, которые дали согласие на РИТ, и 34 больных, которым была проведена субтотальная резекция щитовидной железы (табл. 1). В исследование не включали пациентов с эндокринной офтальмопатией.

После получения информированного согласия все больные проходили клиническое обследование (определение антропометрических данных – рост, масса тела; измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления), лабораторное (определение уровней тиреоидных гормонов и ТТГ) и инструментальное исследование (ультразвуковое исследование щитовидной железы). Больные самостоятельно заполняли анкеты-опросники: качества жизни (валидированная русская версия опросника «Краткая форма оценки здоровья» (Medical Outcomes Study-Short Form – MOS SF-36)), тревоги (шкала оценки тревоги Спилбергера – Ханина) и депрессии (шкала депрессии Бека). Обследование проводили до лечения и через 12 месяцев после лечения.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, уровням ТТГ, свободного тироксина (св. T_4).

Данные по клинко-лабораторным показателям, сопутствующим заболеваниям, показателям качества жизни, связанного со здоровьем, и психоэмоционального статуса сравнивались с такими же показателями у людей без нарушения функции щи-

товидной железы. В эту группу были включены 79 человек (55 женщин и 24 мужчины) в возрасте от 30 до 69 лет (медиана 55 [49; 61] лет), у которых показатели уровней ТТГ, св. T_4 и титра антител к тиреоидной пероксидазе находились в пределах референсных значений.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001) и Microsoft Excel. Использовались критерий Манна – Уитни (показатель T) для сравнения независимых выборок, тест Уилкоксона (показатель W) для сравнения связанных выборок, а также расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе РИТ терапевтическая активность составила 0,4–0,6 мКи/мл ткани щитовидной железы, медиана активности – 12,7 [8,5; 15,2] мКи. При проведении оценки эффективности методов лечения через один год после проведения РИТ установлено: цель лечения (гипотиреоз) была достигнута в 95% случаев после однократного приема радиоактивного йода. Другими словами, после РИТ гипотиреоз развился у 35 из 37 больных, а у 2 (5,4%) лечение было признано неэффективным. У прооперированных больных после субтотальной резекции щитовидной железы гипотиреоз развился в 100% случаев.

У 1 (2,7%) из 37 больных сразу после проведения РИТ отмечался кратковременный отек в области шеи, который был купирован к моменту выписки приемом противовоспалительных препаратов. У 2 (5,4%) из 37 больных после проведения РИТ через 8 [10; 12] недель отмечалось обострение хронического гастрита, требовавшее назначения консервативной терапии. В послеоперационном периоде у 2 (5,8%) из 34 больных развился парез

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в проспективное исследование (Ме [25; 75])

Показатели	РИТ	СРЩЖ
Число больных	37	34
Возраст, годы	51 [38; 59]	46 [39; 60]
Женщины/мужчины, n (%)	31 (84) / 6 (16)	29 (84) / 5 (16)
Длительность заболевания, мес.	36,0 [24; 108]	45,0 [24; 60]
Уровень ТТГ, мКМЕ/мл	0,09 [0,03; 0,12]	0,03 [0,00; 0,1]
Уровень св. T_4 , пмоль/л	20,1 [14,7; 25,8]	26 [16; 28]
Объем щитовидной железы, мл	32,0 [17; 35]	36,0 [20; 40]
Терапевтическая активность ^{131}I , мКи	12,7 [8,5; 15,2]	-

Примечание: СРЩЖ – субтотальная резекция щитовидной железы.

возвратного гортанного нерва, однако в обоих случаях он имел временный характер. У 2 (5,8%) из 34 больных к моменту обследования сохранялся стойкий гипопаратиреоз.

Затем была проведена оценка показателей качества жизни, связанного со здоровьем, тревоги и депрессии у пациентов до лечения и через 12 месяцев после РИТ или хирургического вмешательства.

До проведения РИТ медиана показателей качества жизни по 8 шкалам анкеты MOS SF-36 колебалась от 48 (шкала «психическое здоровье») до 80 (шкала «физическое функционирование») баллов. Сумма баллов по шкале «депрессия» составила 13 [9; 17], что соответствует легкой депрессии (субдепрессии); «ситуативная тревога» – 48 [42; 52]; «личностная тревога» – 51 [44; 57], что свидетельствует о высоком уровне тревожности. До лечения пациенты различались по степени компенсации тиреотоксикоза – 18 (49%) из них были компенсированы и 19 (51%) декомпенсированы, то есть имелось подавление ТТГ и повышение концентрации св. Т₄. Тем не менее статистически значимые различия между этими пациентами были выявлены лишь по некоторым шкалам качества жизни: «физическое функционирование», «жизненная активность», «социальное функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием». По всем остальным шкалам, а также по уровням тревоги и депрессии различий между показателями до и после лечения не наблюдалось.

Несмотря на сохраняющийся тиреотоксикоз у двух больных, при сравнении показателей качества жизни, тревоги и депрессии до и через 12 месяцев после проведения РИТ статистически значимые различия были выявлены по всем 8 шкалам опросника качества жизни, а также по уровням тревоги и депрессии.

При сравнении показателей качества жизни, тревоги и депрессии до и через 6 месяцев после хирургического лечения статистически значимые различия были также выявлены по всем 8 шкалам опросника MOS SF-36, причем у всех больных к этому времени гипотиреоз уже был компенсирован. Эта тенденция сохранялась на протяжении всех последующих 6 месяцев наблюдения. Показатели качества жизни через 9 и 12 месяцев после лечения статистически не отличались от данных, полученных через 6 месяцев. В связи с этим нет смысла оценивать показатели качества жизни, связанного со здоровьем, и психоэмоциональный статус через 9 и 12 месяцев после хирургического лечения, так как после компенсации гипотиреоза они не меняются.

В целом анализ двух групп больных, получавших различные виды радикального лечения, выявил схожую тенденцию в значимом улучшении показателей качества жизни, связанного со здоровьем, и психоэмоционального статуса. Разница заключается только в сроках достижения гипотиреоза. Соответственно, для больных, получавших РИТ, период стабилизации состояния растягивается во времени, но качество жизни, связанное со здоровьем, через год после лечения не отличается от такового у прооперированных больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая вышесказанное, мы попытались сравнить интересующие нас показатели в зависимости от исходной степени компенсации функции щитовидной железы до проведения радикального лечения и в момент достижения конечной точки (возникновения гипотиреоза) после лечения, не ориентируясь на срок после лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что статистически значимые различия между группами до лечения отмечались лишь по 2 из 8 шкал качества жизни по опроснику MOS SF-36 («физическое функционирование» и «психическое здоровье»); этих сведений достаточно для того, чтобы сделать вывод о сопоставимости групп сравнения.

Поскольку после РИТ и хирургического лечения компенсация гипотиреоза была достигнута в разные сроки, на первом этапе мы сравнили пациентов, получавших РИТ и хирургическое лечение, после достижения компенсации гипотиреоза. Статистически значимые различия были отмечены только по 4 из 8 шкал качества жизни («физическое функционирование», «общее здоровье», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» и «психическое здоровье»). Больные после РИТ имели более высокие показатели, однако изменения по баллам оценивались как умеренные. По шкалам тревоги и депрессии разницы в показателях не было.

По результатам полученного материала можно сделать вывод о том, что разница по качеству жизни между двумя методами радикального лечения невелика. С одной стороны, после хирургического лечения сам факт гипотиреоза и, соответственно, его компенсация наступают быстрее, с другой – после РИТ по некоторым шкалам имеется отчетливое улучшение показателей качества жизни, связанного со здоровьем, но эффект наступает гораздо позже.

При сравнении показателей качества жизни и психоэмоционального статуса у больных до РИТ и субтотальной резекции щитовидной железы и у людей без нарушения функции щитовидной же-

Таблица 2

Показатели социально-экономического статуса

Показатель	Вид радикального лечения		Люди без нарушения функции ЩЖ (n=79)	p
	РЙТ (n=37)	СРЩЖ (n=34)		
Семейный статус:				
замужем (женат)	32 (86%)	30 (98%)	60 (75%)	0,09
не замужем (холост) / разведен (-а) / вдова (-ец)	5 (14%)	4 (2%)	19 (25%)	
Образование:				
полное среднее/среднее	9 (25%)	11 (32%)	19 (24%)	0,052
выше среднего	28 (75%)	23 (68%)	60 (76%)	
Трудовая занятость:				
работает	34 (91%)	30 (88%)	68 (86%)	0,319
не работает (пенсионер/ студент/учащийся)	3 (9%)	4 (12%)	11 (14%)	
Уровень доходов:				
ниже среднего	0 (0%)	2 (5%)	14 (17%)	0,997
средний/выше среднего	37 (100%)	32 (95%)	65 (83%)	

лезы, статистически значимые различия были получены по всем 8 шкалам опросника MOS SF-36, а также уровням тревоги и депрессии. Больные с тиреотоксикозом имели низкие показатели качества жизни, связанного со здоровьем, и высокие

уровни тревоги и депрессии. Через год после лечения у наблюдавшихся больных после РЙТ и хирургического лечения, по сравнению с людьми без нарушения функции щитовидной железы, статистически значимые различия были получены по всем шка-

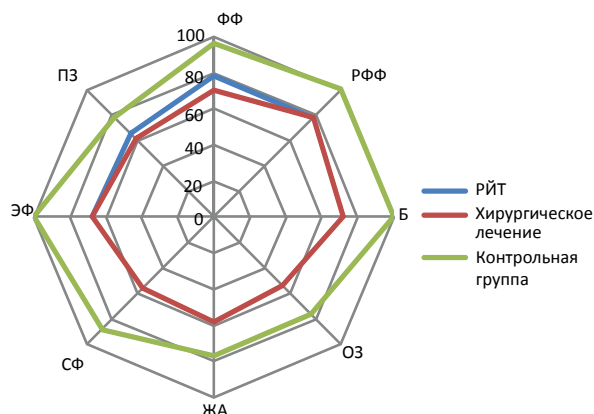


Рис. 1. Показатели качества жизни у больных с компенсированным гипотиреозом и у людей без нарушения функции щитовидной железы

Примечание: ФФ – «физическое функционирование»: 75 баллов у пациентов после РЙТ, 67,5 балла у пациентов после хирургического лечения и 95 баллов у лиц без патологии щитовидной железы ($p=0,00$); РФФ – «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием»: 75, 75 и 100 ($p=0,00$); Б – «интенсивность боли»: 74, 74 и 100 ($p=0,00$); ОЗ – «общее состояние здоровья»: 52, 52 и 72 ($p=0,00$); ЖА – «жизненная активность»: 50, 50 и 75 ($p=0,00$); СФ – «социальное функционирование»: 62,5, 62,5 и 87,5 ($p=0,00$); РЭФ – «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием»: 66,6, 66,6 и 100 ($p=0,00$); ПЗ – «психическое здоровье»: 60, 56 и 76 ($p=0,00$) соответственно.

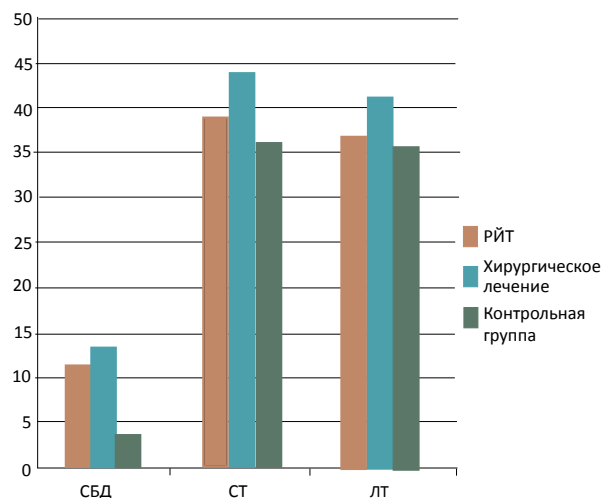


Рис. 2. Показатели тревоги и депрессии у больных с компенсированным гипотиреозом и у людей без нарушения функции щитовидной железы

Примечание: СБД – «депрессия по шкале Бека»: 12 баллов у пациентов после РЙТ, 14 баллов у пациентов после хирургического лечения и 4 балла у лиц без патологии щитовидной железы ($p=0,002$); СТ – «ситуативная тревожность»: 38,5, 44 и 37 ($p=0,00$); ЛТ – «личностная тревожность»: 38, 42 и 37 ($p=0,00$).

лам, кроме общего здоровья, а также по уровню тревоги, как личностной, так и ситуативной. То есть, несмотря на стойкую компенсацию гипотиреоза, у больных были худшие показатели качества жизни (рис. 1) и более высокий уровень депрессии (рис. 2), чем у лиц без нарушения функции щитовидной железы.

Предположение, что снижение качества жизни на фоне стойкого компенсированного гипотиреоза может быть связано с РИТ, не подтвердилось. Вид радикального лечения не оказывает влияния на снижение показателей качества жизни, связанного со здоровьем, и не ухудшает тревогу и депрессию у пациентов с компенсированным гипотиреозом по сравнению с людьми без нарушения функции щитовидной железы.

Логично предположить, что на показатели качества жизни может влиять социально-экономический статус. Данная гипотеза была проверена в нашем исследовании (табл. 2). Как видно из табл. 2, социально-экономический статус больных, оцененный по уровню доходов, образования, семейному положению, трудовой занятости, статистически значимо не различался у пациентов с обоими видами радикального лечения и людей без нарушения функции щитовидной железы.

ВЫВОДЫ

1. Назначение РИТ с учетом терапевтической активности 0,4-0,6 мКи/мл ткани позволяет достичь гипотиреоза в 95% при однократном назначении. Лечение не сопровождается выраженными нежелательными явлениями, ухудшением течения сопутствующих заболеваний и требует лишь кратковременного назначения симптоматической терапии.

2. Выявлена тенденция значимого улучшения показателей качества жизни и психоэмоционального статуса после обоих видов радикального лечения – РИТ и субтотальной резекции щитовидной железы. Разница заключается только в сроках достижения и степени компенсации гипотиреоза после лечения: для больных, получивших РИТ, период стабилизации состояния растягивается во времени, но показатели качества жизни через 12 месяцев после лечения не отличаются от показателей прооперированных больных.

3. У людей без нарушения функции щитовидной железы, при условии одинакового социально-экономического статуса, показатели качества жизни, связанного со здоровьем, значимо выше, а уровни тревоги и депрессии – значимо ниже, чем у пациентов, имеющих вследствие любого из видов радикального лечения компенсированный гипотиреоз.

Литература

1. Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Fassbinder J, Hirche H. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;49(4):451-7.
2. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Креминская ВМ. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина; 2002. (Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. [Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases (manual)]. Moscow: Meditsina; 2002. Russian).
3. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. Эндокринология: учебник. М.: Медицина; 2000. (Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. [Endocrinology: textbook]. Moscow: Meditsina; 2000. Russian).
4. Ruchala M, Sowiński J, Dolata M, Junik R, Gembicki M, Skiba A. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in patients with low thyroid uptake. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2005;8(1):28-32.
5. Фадеев ВВ, Дроздовский БЯ, Гусева ТН, Мельниченко ГА, Бузишвили ИИ, Гарбузов ПИ. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ¹³¹I. Проблемы эндокринологии. 2005;51(1):3-10. (Fadeev VV, Drozdovskiy BYa, Guseva TN, Mel'nichenko GA, Buziashvili II, Garbuzov PI. [Remote results of the toxic goiter treatment with ¹³¹I]. Problemy endokrinologii. 2005;51(1):3-10. Russian).
6. Pineda P, Michelsen H, Rivera M, Lillo R, Massardo T, Araya V, Sierralta P, Oviedo S, Liberman C. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: effects of administered dose on complications and thyroid function. Rev Med Chil. 2000;128(5):499-507.
7. Фадеев ВВ, Петрова НД. Из истории лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом в России. Проблемы эндокринологии. 1988;44(2):54. (Fadeev VV, Petrova ND. [From the history of thyreotoxicosis treatment with radioactive iodine in Russia]. Problemy endokrinologii. 1988;44(2):54. Russian).
8. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol (Oxf). 1991;34(1):77-83.
9. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(6):1516-21.
10. Surks MI, Schadow AR, Stock JM, Oppenheimer JH. Determination of iodothyronine absorption and conversion of L-thyroxine (T₄) to L-triiodothyronine (T₃) using turnover rate techniques. J Clin Invest. 1973;52(4):805-11.
11. Huysmans DA, Corstens FH, Kloppenborg PW. Long-term follow-up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine. J Nucl Med. 1991;32(1):27-30.
12. Pauwels EK, Smit JW, Slats A, Bourguignon M, Overbeek F. Health effects of therapeutic use of ¹³¹I in hyperthyroidism. Q J Nucl Med. 2000;44(4):333-9.
13. Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. J Nucl Med. 2000;41(6):1006-9.
14. Ванушко ВЗ, Федак ИР. Гипотиреоз как исход хирургического лечения диффузного токсического зоба. Лечащий врач. 2005;(8):38-41. (Vanushko VE, Fedak IR. [Hypothyroidism as an outcome of surgical treatment of the diffuse toxic goiter]. Lechashchiy vrach. 2005;(8):38-41. Russian).
15. Berchtold R, Studer H, Teuscher J. Operative strategy in thyroid autonomy and Basedow hyperthyroidism. Langenbecks Arch Chir. 1985;366:51-4.
16. Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, Fiore E, Valeriano R, Chiovato L, Rocchi R, Pinchera A. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? Surgery. 1996;120(6):1020-4.
17. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. J Surg Res. 2000;90(2):161-5.

18. Farkas EA, King TA, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules. *Am Surg.* 2002;68(8):678-82.
19. Forde I, Corgie D, Trainer PJ. Outcome at two years of fixed dose radioiodine treatment for thyrotoxicosis. *Endocrine Abstracts. Proceedings of the 21st Joint Meeting of the British Endocrine Societies; 2002 April 8-11; Harrogate, UK. Poster 285.*
20. Werga-Kjellman P, Zedenius J, Tallstedt L, Träisk F, Lundell G, Wallin G. Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten-year experience. *Thyroid.* 2001;11(2):187-92.
21. Крылов ВВ, Гарбузов ПИ, Дроздовский БЯ, Олейник НА, Романко СИ, Гордеева МС, Власова ОП, Доля ОП, Матусевич ЕС, Клепов АН. Социально-психологические аспекты радионуклидной терапии и качество жизни больных тиреотоксикозом при лечении радиоактивным йодом. *Фундаментальные исследования.* 2007(12 Часть 2):289-90. (Krylov VV, Garbuzov PI, Drozdovskiy BYa, Oleynik NA, Romanko SI, Gordeeva MS, Vlasova OP, Dolya OP, Matusevich ES, Klepov AN. [Social-and-psychologic aspects of radionuclide therapy and the quality of life in patients with thyrotoxicosis treated with radioactive iodine]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2007(12 Pt 2):289-90. Russian).
22. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: Олма Медиа Групп; 2007. (Novik AA, Ionova TI. Manual on studying the quality of life in medicine. Moscow: Olma Media Grupp; 2007. Russian).
23. Bullinger M, Alonso J, Apolone G, Leplège A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S, Gandek B, Wagner A, Aaronson N, Bech P, Fukuhara S, Kaasa S, Ware JE Jr. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):913-23.
24. Fairclough D. Method of analysis for longitudinal studies of health-related quality of life. In: *Quality of Life Assessment in Clinical Trials.* Oxford – N.Y. – Tokyo: Oxford University Press; 1998. p. 227-47.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ДОЗАМИ САНДОСТАТИНА ЛАР ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Древалъ А.В., Покрамович Ю.Г., Триголосова И.В., Виноградова А.В., Иловайская И.А.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Медикаментозное лечение аналогами соматостатина является важной составной частью лечения больных с акромегалией.

Цель — оценка эффективности лечения аналогами соматостатина в различных дозах у пациентов с акромегалией.

Материал и методы. Были проанализированы данные о 128 пациентах, состоявших в регистре больных акромегалией в Московской области. На лечении аналогами соматостатина находились 79 (61,7%) человек. Пациенты начинали лечение с дозы 20 мг. Если в течение 6-12 месяцев не отмечалось достижение целевых уровней гормона роста (ГР) и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1), доза повышалась до 30 мг, а затем и до 40 мг. При уровнях ГР и ИРФ-1 ниже целевых значений доза снижалась до 10 мг. Была проанализирована частота достижения целевых показателей ГР и ИРФ-1 в зависимости от дозы применяемых аналогов соматостатина.

Результаты. Доли пациентов с акромегалией, получавших медикаментозное лечение в качестве первой или второй линии терапии, были примерно равны: 55,7 и 44,3% соответственно. Из 79 больных акромегалией октреотид продленного действия (Сандостатин ЛАР) в дозе 10 мг получали 4 (5,1%) больных, 20 мг – 33 (41,8%), 30 мг – 11 (13,9%), 40 мг – 31 (39,2%). Целевые показатели ГР и ИРФ-1 были достигнуты у 57,6, 54,5 и 32,2% пациентов, получавших препарат в дозах 20, 30 и 40 мг соответственно. Достижение хотя бы одного целевого показателя (ГР или ИРФ-1) наблюдалось еще у 10 из 33 (30,3%), 4 из 11 (36,2%) и 9 из 31 (29%) пациента. Частота побочных эффектов при увеличении дозы препарата не возрастала.

Заключение. Применение октреотида продленного действия в дозах 30 и 40 мг является безопасным и позволяет увеличить долю пациентов с акромегалией, достигших биохимического контроля акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозное лечение, аналоги соматостатина.

EFFICIENCY OF THE ACROMEGALIC PATIENTS' TREATMENT WITH DIFFERENT DOSES OF SANDOSTATIN LAR IN MOSCOW REGION

Dreval' A.V., Pokramovich Yu.G., Trigolosova I.V., Vinogradova A.V., Ilovayskaya I.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Background: Somatostatin analogues therapy is an important part of the acromegalic patients' treatment.

Aim: Assessment of treatment efficiency for patients with acromegaly using different doses of somatostatin analogues.

Materials and methods: The data of 128 acromegaly patients registered in Moscow Region were analyzed, 79 (61.7%) of them were treated with somatostatin analogues. The treatment was started with a dose of 20 mg. If the target levels of growth hormone (GH) and type 1 insulin-like growth factor (IGF-1) were not achieved within 6-12 months, the dose was increased to 30 mg, and then to 40 mg. If GH and IGF-1 levels fell under the target values, the dose was decreased to 10 mg. The rate of achievement of optimal GH and IGF-1 levels was analyzed depending on the somatostatin analogue doses used.

Results: The percentage of the acromegalic patients who were under the first and the second lines of drug therapy, was almost similar: 55.7 and 44.3%, respectively. Sandostatin LAR in dose of 10 mg was given to 4 (5.1%) of 79 patients, 20 mg – to 33 (41.8%), 30 mg – to 11 (13.9%), and 40 mg – to 31 (39.2%) patients. The target levels of GH and IGF-1 were achieved in 57.6, 54.5, and 32.2% of patients, who received preparation in doses 20, 30, and 40 mg, respectively. Achievement of, at least, one planned criterium (GH or IGF-1) was additionally noted in 10 of 33 (30.3%), 4 of 11 (36.2%), and 9 of 31 (29%) patients within these study groups. The rate of side effects didn't increase with the raising of octreotide dose.

Conclusion: Application of long-acting release octreotide (Sandostatin-LAR) in doses of 30 and 40 mg is safe and allows to increase percentage of acromegalic patients who achieve a biochemical control over acromegaly.

Key words: acromegaly, drug treatment, somatostatin analogues.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы, благодаря успехам нейроэндокринологии, существенно улучшились диагностика и тактика ведения больных акромегалией. Причиной акромегалии в подавляющем большинстве случаев является опухоль гипофиза, продуцирующая гормон роста (ГР). Несмотря на то что сомато-

тропиномы практически всегда являются доброкачественными новообразованиями гипофиза, в многочисленных исследованиях было показано, что повышенные уровни ГР и ассоциированного с ним инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1) приводят к развитию различных сердечно-сосудистых, респираторных, эндокрин-

ных и метаболических нарушений разной степени тяжести [1, 2, 3], что существенно повышает риск смерти у этих больных. Кроме того, у 68-75% больных с акромегалией соматотропиномы достигают размеров более 10 мм и выходят за пределы турецкого седла. Таким образом, опухоль гипофиза может являться самостоятельным фактором, способствующим нарушению полей зрения, появлению головных болей и других неврологических симптомов.

Терапия аналогами соматостатина является одним из основных видов медикаментозного лечения акромегалии [4]. За более чем пятнадцатилетний период применения аналогов соматостатина было доказано, что эти лекарственные средства эффективны в отношении снижения секреции ГР и/или ИРФ-1 и уменьшения объема опухоли [5].

Согласно последней редакции Международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению акромегалии [6], применение аналогов соматостатина наиболее целесообразно:

- для достижения ремиссии заболевания (полной или частичной) в период между проведением облучения и временем наступления максимального эффекта от лучевой терапии (эффект после облучения может наступить через несколько лет);
- после хирургического лечения, если не достигнут биохимический контроль заболевания;
- как первая линия терапии при опухолях, радикальное хирургическое удаление которых маловероятно (например, большие опухоли с экстракеллярным распространением без явных симптомов сдавления);
- перед проведением хирургического лечения для регресса тяжелых соматических проявлений, которые могут быть противопоказанием к операции или осложнять ее немедленное проведение (необязательная рекомендация).

Целью исследования была оценка эффективности лечения аналогами соматостатина в качестве первичного или дополнительного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовались данные Московского областного регистра пациентов с акромегалией, который ведется на базе отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 2005 г. [7]. По состоянию на начало 2011 г., в регистр включено 140 больных акромегалией. В течение 2005-2010 гг. они получали пролонгированный препарат октреотида Сандостатин ЛАР (Новартис, Швейцария). Основанием для назначения аналогов соматостатина были показания, перечисленные в Международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению акромегалии 2009 г. [6]. Длительность терапии у наблюдавшихся пациентов составила от 12 до 60 месяцев. Лечение начинали со стандартной дозы 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, контроль уровней ГР и ИРФ-1 на фоне лечения проводился 1 раз в 3-6 месяцев; если на фоне применения этой дозы не отмечалось целевых значений ГР и ИРФ-1, доза препарата увеличивалась до 30-40 мг.

Содержание ГР в сыворотке крови определялось при помощи твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа, результаты выражались в мЕд/л. На фоне медикаментозного лечения определялся средний уровень ГР. Содержание ИРФ-1 определяли при помощи иммуноферментного анализа, результаты выражались в нг/мл. Поскольку референсные значения ИРФ-1 различаются в зависимости от пола и возраста пациента, для оценки использовался расчетный показатель – процент отклонения уровня ИРФ-1 от верхней границы референсных значений для данного пола и возраста. Согласно Международным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению акромегалии 2009 г. [6], целевыми значениями для ГР в ходе лечения считались 2,7-6,8 мЕд/л, а для ИРФ-1 – референсные значения для данного пола и возраста. Состояние, при котором были достигнуты оба целевых показателя – ГР и ИРФ-1 – считали ремиссией акромегалии, или полным биохимическим контролем.

Древалъ Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ, главный эндокринолог Московской области. **Покрамович Юлия Геннадьевна** – врач отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Триголосова Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Виноградова Анна Викторовна** – врач отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Иловайская Ирэна Адольфовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ.

Для корреспонденции: Покрамович Юлия Геннадьевна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, каб. 415, Российская Федерация. Тел.: +7 (963) 612 25 62. E-mail: pokramovich_81@mail.ru

Dreval' Aleksandr Vasil'evich – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI; Chief endocrinologist of Moscow Region. **Pokramovich Yuliya Gennad'evna** – physician of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Trigolosova Irina Vladimirovna** – PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Vinogradova Anna Viktorovna** – physician of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Ilovayskaya Irena Adol'fovna** – PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI.

Correspondence to: Pokramovich Yuliya Gennad'evna – 61/2 Shchepkina ul., 9-415, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (963) 612 25 62. E-mail: pokramovich_81@mail.ru

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 7.0 для Windows XP с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Результаты представлены в виде медианы (Me) [интерквартильный размах Q25; Q75]. Для определения достоверности количественных показателей в независимых группах использовался U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для попарного сравнения групп, для множественного сравнения – метод Краскела – Уоллиса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В регистре Московской области зарегистрированы 140 больных акромегалией, из них лечение аналогами соматостатина когда-либо получали 107 человек (76,4%). К 2011 г. 19 из 107 больных прекратили лечение аналогами соматостатина. Поводом для прекращения медикаментозной терапии стало выполнение радикального нейрохирургического лечения у 16 больных (в семи случаях – микроаденомы, в девяти – макроаденомы), смерть – у трех человек (одна пациентка погибла от сопутствующей нейроэндокринной опухоли легкого, у двоих причина смерти неизвестна). По девяти пациентам, получавшим лечение аналогами соматостатина, данные в регистре за 2010 г. отсутствовали, поэтому они были исключены из наблюдения.

Таким образом, на начало 2011 г. имелись данные о 128 пациентах с акромегалией, среди которых лечение аналогами соматостатина получили 79 (61,7%) больных либо в качестве начальной терапии (55,7%), либо при отсутствии клинико-гормональной ремиссии после проведенного немедикаментозного лечения (44,3%). В последнем случае после нейрохирургического лечения было 20 пациентов, после лучевой терапии – 6, после комбинированного (нейрохирургического и лучевого) лечения – 9.

На фоне стартовой терапии аналогами соматостатина в дозе 20 мг полная ремиссия акромегалии была отмечена у 23 (29,1%) пациентов, достижение хотя бы одного целевого показателя наблюдалось еще у 10 (12,7%). У четырех больных, у которых на фоне стартовой терапии отмечались нормальные концентрации ИРФ-1 и уровень ГР ниже 2,7 мкЕд/мл, доза аналогов соматостатина была снижена до 10 мг. У 42 больных, не достигших целевых значений ГР и/или ИРФ-1 в ходе 6-12 месяцев лечения с использованием дозы 20 мг, проводилась титрация дозы до 30 мг, при этом наблюдалось дальнейшее снижение уровней ГР и ИРФ-1, что позволило достигнуть полного биохимического контроля акромегалии еще у 6 (7,6%) человек. У 31 (39,2%) больно-

го с недостаточным биохимическим контролем на фоне терапии Сандостатином ЛАР в дозе 30 мг после повышения дозы до 40 мг в месяц также произошло снижение показателей активности заболевания. На этой дозе целевые значения ГР и ИРФ-1 были зафиксированы у 10 (12,7%) больных, а достижение хотя бы одного целевого показателя наблюдалось еще у 9 (11,4%). Из 79 больных акромегалией дозу октреотида продленного действия 40 мг получал 31 больной (39,2%), 30 мг – 11 (13,9%), 20 мг – 33 (41,8%) и 10 мг – 4 (5,1%). Итак, в Московской области в лечении акромегалии наиболее часто использовались дозы Сандостатина ЛАР 20 и 40 мг.

Таким образом, чем выше требуется доза аналогов соматостатина, тем меньше доля больных, у которых достигается полный биохимический контроль над акромегалией.

Согласно Европейскому консенсусу по медикаментозному лечению акромегалии, рекомендуется проводить оценку биохимических показателей каждые три месяца, а в случае превышения целевых значений ГР и ИРФ-1 – повышать дозу аналогов соматостатина [8]. Однако, судя по данным различных исследований, титрация дозы производится не во всех случаях. По результатам метаанализа клинических исследований, проведенного P.U. Freda и соавт., титрация дозы Сандостатина ЛАР с 20 до 30 мг осуществлялась у 29% пациентов, а до 40 мг – лишь у 4,8% [9]. Авторы сделали вывод о том, что до 35% пациентов не достигли целевых показателей ГР и ИРФ-1 только из-за неадекватно низких доз аналогов соматостатина.

В нашем исследовании по причине неадекватно низких доз аналогов соматостатина целевых показателей ГР и ИРФ-1 не достигли 26,6% больных.

Показатели ГР и процент отклонения ИРФ-1 на фоне лечения достоверно различались в группах больных, получающих разные дозы Сандостатина ЛАР ($p=0,004$ и $p=0,0004$ соответственно), и достигали наибольших значений в группе больных, получавших дозу 40 мг (см. таблицу). Итак, в тех случаях, когда у больного акромегалией не удается полностью контролировать секрецию ГР и ИРФ-1 на дозах Сандостатина ЛАР 20 и 30 мг, целесообразно дальнейшее увеличение дозы до 40 мг, тем более что увеличение дозы до 30 мг, а в дальнейшем до 40 мг не сопровождалось ростом частоты или интенсивности таких побочных эффектов, как тошнота, метеоризм, боли в животе, стеаторея.

При анализе данных о возрасте пациентов при первых симптомах акромегалии, возрасте в момент постановки диагноза, длительности заболевания, соотношении микро- и макросоматотропином, базальном уровне ГР и проценте увеличения ИРФ-1 в момент диагностики заболевания оказалось, что

статистически значимых различий среди больных, получавших разные дозы Сандостатина ЛАР, не было. Несмотря на то что доля пациентов с макросоматотропинами несколько возрастала в группах с дозами 20, 30 и 40 мг и составляла 76, 82 и 84% соответственно, разница была статистически не значима. Кроме того, доля пациентов, получавших аналоги соматостатина после проведенного нейрохирургического и/или лучевого лечения, также была сопоставима в различных группах.

Сходные данные были получены и европейской группой исследователей А. Colao и соавт. [10]. Как и в нашем исследовании, при дальнейшем повышении дозы до 30 и 40 мг ремиссия акромегалии была отмечена еще у 15 из 56 (26,8%) и 6 из 56 (10,7%) пациентов соответственно. По данным обоих исследований, был сделан вывод о том, что исходные уровни ГР и ИРФ-1 сравнимы в терапевтических группах, в которых больные принимали разные дозы Сандостатина ЛАР. Следовательно, по исходному уровню ГР и/или ИРФ-1, определяемому до назначения медикаментозного лечения, невозможно прогнозировать дозу аналогов соматостатина, на которой может быть достигнута ремиссия акромегалии.

Таким образом, медикаментозная терапия акромегалии с применением аналогов соматоста-

тина является важной составной частью лечения соматотропином в Московской области – эти лекарственные средства получают до 61,7% пациентов с акромегалией.

Выводы

1. Из 128 больных с акромегалией, зарегистрированных в Московской области к началу 2011 г., лечение аналогами соматостатина получали 79 (61,7%) человек; из них из-за отсутствия клинико-гормональной ремиссии после проведенного нейрохирургического и/или лучевого лечения – 35 (44,3%), а в качестве первой линии терапии – 44 (55,7%).

2. Чем выше доза аналогов соматостатина, которая требуется к применению, тем меньше доля больных, у которых достигается полный биохимический контроль над акромегалией: на дозах 10, 20, 30 и 40 мг целевых значений ГР и ИРФ-1 достигли 100, 57,6, 54,5 и 32,2% пациентов соответственно. Это, скорее всего, отражает тенденцию нарастания частоты несвоевременного назначения эффективной дозы аналогов соматостатина по мере увеличения дозы препарата.

3. По уровню ГР или ИРФ-1, определяемому до назначения медикаментозной терапии, невозможно

Клинические характеристики и гормональные показатели больных акромегалией в зависимости от дозы аналогов соматостатина

Параметры	Месячная доза пролонгированных препаратов октреотида		
	20 мг (n=33)	30 мг (n=11)	40 мг (n=31)
Возраст пациентов при первых симптомах акромегалии, годы	46 [34; 51]	38 [26; 52]	44 [32; 49]
Возраст постановки диагноза, годы	52 [43; 59]	42 [28; 60]	48 [40; 55]
Длительность акромегалии, годы	7 [5; 8]	5 [4; 10]	6 [3; 9]
Соотношение микро- и макросоматотропином, n (%)	8/25 (24/76)	2/9 (18/82)	5/26 (16/84)
Другие виды лечения, n (%):	13 (39,4%)	5 (45,5%)	14 (45,2%)
нейрохирургическое	8	3	7
лучевое	3	-	2
нейрохирургическое и лучевое	2	2	5
Базальный уровень ГР в момент диагностики акромегалии, мкЕд/мл	31,9 [8,3; 71,0]	28,6 [18,7; 176,0]	49,5 [15,0; 148,0]
Отклонение ИРФ-1 в момент диагностики акромегалии, %	151 [102; 189]	147 [120; 295]	198 [108; 259]
Базальный уровень ГР на фоне лечения аналогами соматостатина, мкЕд/мл	1,47 [1,0-3,8]	3,6 [1,67-6,05]	6,8 [3,7-11,9]
Отклонение ИРФ-1 на фоне лечения аналогами соматостатина, %	-11,5 [-37; 25]	-23 [-63; 87]	65 [-6; 135]
Общая длительность лечения аналогами соматостатина, мес.	25 [10; 50]	12 [5; 24]	47 [35; 58]
Длительность лечения аналогами соматостатина в данной дозе, мес.	22 [7; 49]	3 [1; 13]	30 [23; 45]

прогнозировать необходимую для достижения ремиссии акромегалии дозу аналогов соматостатина.

4. Увеличение дозы Сандостатина ЛАР до 40 мг не сопровождается ростом числа и интенсивности побочных эффектов, что открывает определенные перспективы для эффективного лечения акромегалии большими дозами аналогов соматостатина.

Литература

1. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2558-73.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102-52.
3. Древалъ АВ, Иловайская ИА, Триголосова ИВ, Покрамович ЮГ. Алгоритмы диагностики и лечения акромегалии: методическое пособие для врачей. М.: Перо; 2013. (Dreval' AV, Ilovayskaya IA, Trigolosova IV, Pokramovich YuG. [Algorithms of diagnostics and treatment of acromegaly: A Handbook for Physicians]. Moscow: Pero; 2013. Russian).
4. Мельниченко ГА, Пронин ВС. Современные схемы фармакотерапии акромегалии. *Врач*. 2008;(8):9-13. (Mel'nichenko GA, Pronin VS. [Contemporary schemes for acromegaly therapy]. *Vrach*. 2008;(8):9-13. Russian).
5. Молитвословова НН. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении. *Проблемы эндокринологии*. 2011;(1):46-59. (Molitevsovova NN. [Acromegaly: contemporary achievements in diagnostics and treatment]. *Problemy endokrinologii*. 2011;(1):46-59. Russian).
6. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1509-17.
7. Древалъ АВ, Камынина ТС, Нечаева ОА, Покрамович ЮГ. Московский областной регистр больных акромегалией. *Проблемы эндокринологии*. 2008;(4):27-31. (Dreval' AV, Kamynina TS, Nechaeva OA, Pokramovich YuG. [Moscow Regional Register of the acromegaly patients]. *Problemy endokrinologii*. 2008;(4):27-31. Russian).
8. Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(1):33-9.
9. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4465-73.
10. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Lombardi G. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(5):579-87.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Цой У.А.¹, Коростовцева Л.С.¹, Свиричев Ю.В.¹, Семенов А.П.¹, Ваулина Д.А.², Кравченко С.О.², Конради А.О.¹, Гринева Е.Н.¹

¹ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Российская Федерация

Актуальность. Наиболее типичными респираторными нарушениями при акромегалии являются обструктивные нарушения дыхания во сне, или обструктивное сонное апноэ (ОСА), ассоциированное с высокой сердечно-сосудистой смертностью.

Цель — изучить частоту, характер и структуру нарушений дыхания во сне у пациентов с впервые выявленной акромегалией, уточнить факторы, влияющие на развитие ОСА у этих больных.

Материал и методы. В исследование было включено 38 пациентов с впервые выявленной акромегалией: 10 мужчин, 28 женщин, медиана возраста — 53 [28; 76] года, медиана индекса массы тела (ИМТ) — 29 [19,9; 44,3] кг/м². Всем им было выполнено полисомнографическое исследование с помощью системы Embla N7000 (Natus, США) и программного обеспечения Remlogica (США).

Результаты. Нарушения дыхания во сне были обнаружены у 28 (73,7%) пациентов. Во всех случаях было выявлено обструктивное апноэ, при этом в 11 (39,3%) случаях апноэ было смешанным. В 10 (35,7%) наблюдениях нарушения дыхания были легкой степени, в 8 (28,6%) — средней и в 10 (35,7%) — тяжелой. Пациенты без нарушений дыхания во сне и с нарушениями дыхания во сне средней и тяжелой степени отличались по ИМТ ($p < 0,01$), длительности заболевания ($p = 0,003$) и уровню инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) ($p = 0,04$). Группы не различались по полу ($p = 0,4$), возрасту ($p = 0,064$) и уровню гормона роста ($p = 0,6$). Частота встречаемости артериальной гипертонии, сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена в группах без ОСА и с ОСА средней и тяжелой степени достоверно не различалась.

Заключение. Всем пациентам с впервые выявленной акромегалией должно быть выполнено полисомнографическое исследование. ИМТ, длительность акромегалии и уровень ИФР-1 влияют на вероятность развития ОСА. Взаимосвязь ОСА с артериальной гипертонией и нарушениями углеводного обмена при акромегалии требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: аденома гипофиза, акромегалия, нарушения дыхания во сне при акромегалии, сонное апноэ, полисомнография.

PREVALENCE OF SLEEP DISORDERED BREATHING IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACROMEGALY

Tsoy U.A.¹, Korostovtseva L.S.¹, Sviryaev Yu.V.¹, Semenov A.P.¹, Vaulina D.A.², Kravchenko S.O.², Konradi A.O.¹, Grineva E.N.¹

¹Almazov Federal Medical Research Centre (Almazov FMRC); 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

²First Pavlov State Medical University of St. Petersburg (Pavlov FSPSMU); 6-8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Background: Obstructive sleep disordered breathing or obstructive sleep apnea (OSA) is the most common respiratory impairment in acromegaly. OSA is bound up with heightened cardiovascular mortality.

Aim: To study frequency, features, and structure of sleep disordered breathing in patients with newly diagnosed acromegaly and to elucidate the factors influencing their development.

Materials and methods: 38 patients (10 men, 28 women, median age 53 (28-76) years, median body mass index (BMI) 29 (19.9-44.3) kg/m²) with newly diagnosed acromegaly were recruited into the study. All subjects underwent full polysomnography (Embla N7000, Natus, USA) and Remlogica software (USA).

Results: Sleep disordered breathing was found in 28 (73.7%) patients. OSA was revealed in all cases, in 11 (39.3%) subjects it was mixed. In 10 (35.7%) patients OSA was mild, in 8 (28.6%) moderate, and in 10 (35.7%) severe. BMI ($p < 0.01$), disease duration ($p = 0.003$), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level ($p = 0.04$) were different in patients without OSA and patients with moderate-to-severe OSA. No difference was found in sex ($p = 0.4$), age ($p = 0.064$), and growth hormone level ($p = 0.6$). Frequency of arterial hypertension, diabetes mellitus, and other glucose metabolism impairments was the same in subjects without OSA and with severe-to-moderate OSA.

Conclusion: All patients with newly diagnosed acromegaly should undergo polysomnography. BMI, disease duration, and IGF-1 level are significant risk factors for OSA development. Correlation OSA with arterial hypertension and glucose metabolism impairments needs to be further investigated.

Key words: pituitary adenoma, acromegaly, sleep disordered breathing in acromegaly, sleep apnea, polysomnography.

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия – заболевание, характеризующееся хроническим избытком гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [1]. Акромегалия сопряжена с повышенным уровнем смертности преимущественно из-за сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [1]. По данным разных авторов, в структуре смертности при акромегалии 60% составляют сердечно-сосудистые заболевания, 25% – поражения дыхательной системы и 15% – онкопатология [2, 3]. Наиболее типичными респираторными нарушениями при акромегалии являются нарушения дыхания во сне, или сонное апноэ [4, 5]. Для оценки его тяжести используют индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), рассчитываемый как количество апноэ и гипопноэ в час ночного сна. ИАГ менее 5 соответствует норме (5-14) и свидетельствует о сонном апноэ легкой степени, 15-29 – средней степени, 30 и более – тяжелой степени [6, 7, 8].

Выделяют два типа сонного апноэ: центральное и обструктивное. Для обструктивного типа сонного апноэ (ОСА) и гипопноэ характерны повторяющиеся эпизоды полного или частичного коллапса (спадения) глотки во сне [6, 9, 10]. ОСА увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти [11, 12]. При центральном апноэ и гипопноэ нарушения дыхания развиваются вследствие полной или частичной блокады работы дыхательного центра, что приводит к нарушению работы дыхательной мускулатуры во время сна [6, 10]. Апноэ считают центральным, если количество эпизодов апноэ/гипопноэ центрально-генеза превышает 50% [6].

Распространенность сонного апноэ среди больных акромегалией, по данным разных авторов, составляет 27-80% [13, 14, 15], что значительно выше по сравнению с общей популяцией (3-7% среди

мужчин и 2-5% среди женщин) [16]. При акромегалии чаще встречается ОСА [15, 17, 18, 19]. Считают, что в основе его развития лежит хронический избыток ГР и ИФР-1, что вызывает увеличение костей лицевого скелета, развитие полипов носа, отек и гипертрофию слизистой оболочки верхних дыхательных путей, хрящей глотки и гортани, а также увеличение размеров языка [13, 14, 15, 20]. Вместе с тем данные о наличии связи между гормональной активностью – уровнями ГР и ИФР-1 – и риском развития ОСА противоречивы. Некоторые авторы указывают на наличие взаимосвязи между формированием ОСА и активностью заболевания у больных акромегалией [5, 14, 17, 18], другим исследователям не удалось выявить такую зависимость [4, 21]. Отсутствует единое мнение о влиянии пола, возраста, длительности заболевания, индекса массы тела (ИМТ) на развитие ОСА. Некоторые авторы указывают на наличие такой связи [13, 14, 22], другие ее отрицают [5, 23]. Противоречивость полученных данных может быть объяснена тем, что в большинстве работ, посвященных изучению особенностей нарушений дыхания во сне, в исследуемые группы включали не только пациентов с впервые выявленной акромегалией, но и тех, кто получал терапию [5, 14, 17, 18, 22, 23]. Между тем проведенное лечение может оказывать влияние на распространенность, структуру и тяжесть нарушений дыхания во сне, а также на результаты поиска взаимосвязей между сонным апноэ и показателями активности акромегалии.

Целью настоящей работы было изучение частоты, характера и структуры нарушений дыхания во сне у пациентов с впервые выявленной акромегалией, уточнение факторов, влияющих на развитие ОСА у этих больных.

Цой Ульяна Александровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. Института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова. **Короستовева Людмила Сергеевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова. **Свириев Юрий Владимирович** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова. **Семенов Андрей Петрович** – врач кардиологического отделения №2, мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова. **Ваулина Дарья Андреевна** – врач-интерн ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. **Кравченко Светлана Олеговна** – врач-интерн ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. **Конради Александра Олеговна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова. **Гринева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, директор Института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Для корреспонденции: Цой Ульяна Александровна – 194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 702 51 22. E-mail: utsoi@mail.ru

Tsoy Ul'yana Aleksandrovna – MD, PhD, leading researcher of the Institute of Endocrinology, Almazov FMRC. **Korostovtseva Lyudmila Sergeevna** – MD, PhD, researcher of the Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov FMRC. **Sviryaev Yuriy Vladimirovich** – MD, PhD, senior researcher of the Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov FMRC. **Semenov Andrey Petrovich** – Physician of the Cardiology Department No.2, junior researcher of the Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov FMRC. **Vaulina Dar'ya Andreevna** – physician-intern, Pavlov FSPSMU. **Kravchenko Svetlana Olegovna** – physician-intern, Pavlov FSPSMU. **Konradi Aleksandra Olegovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Research Department of Arterial Hypertension, Deputy Director for research work, Almazov FMRC. **Grineva Elena Nikolaevna** – MD, PhD, Professor, Director of the Institute of Endocrinology, Almazov FMRC.

Correspondence to: Tsoy Ul'yana Aleksandrovna – 15 Parkhomenko pr., Saint Petersburg, 194156, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 702 51 22. E-mail: utsoi@mail.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 38 пациентов с впервые выявленной акромегалией: 10 мужчин, 28 женщин, медиана возраста – 53 [28; 76] года, медиана ИМТ – 29 [19,9; 44,3] кг/м². Все они были обследованы в эндокринных отделениях ФМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2010 по 2014 г. Критериями включения были возраст более 18 лет и наличие впервые выявленной акромегалии. Диагноз акромегалии был установлен на основании клинической картины заболевания, отсутствия подавления ГР ниже 1 нг/мл после приема раствора 75 г глюкозы в оральном глюкозо-толерантном тесте (ОГТТ) и уровня ИФР-1 выше верхней границы нормы, определенной в зависимости от возраста. Медиана длительности заболевания была 4 [1; 30] года. Началом заболевания считали время появления первых симптомов заболевания, в первую очередь акромегалоидных изменений внешности. Медиана ГР при включении в исследование составила 10,4 [2,18; 166,55] нг/мл, медиана ИФР-1 – 523,15 [239,17; 1561] мкг/л. Вторичный гипотиреоз был выявлен у четверых пациентов, вторичная надпочечниковая недостаточность – у шести. На момент включения в исследование во всех случаях была подобрана адекватная заместительная терапия. Артериальная гипертензия была у 30 пациентов, нарушения углеводного обмена – у 29 больных: сахарный диабет – у 14, нарушение толерантности к углеводам или нарушенная гликемия натощак – у 15. Всем пациентам было выполнено полисомнографическое исследование.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

В исследовании оценивали возраст, пол, длительность заболевания (время от появления первых симптомов акромегалии до момента обследования), ИМТ, уровень артериального давления (АД) (оценивался в день поступления в клинику), наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, нарушения толерантности к углеводам, нарушения гликемии натощак.

Проводили гормональное обследование. Гормон роста определяли в сыворотке крови с применением электрохемилюминесцентного иммунотеста ECLIA для диагностики *in vitro* (Roche Diagnostics GmbH, Германия), предназначенного для количественного определения ГР человека (формы с молекулярной массой от 20 до 22 кДа) в сыворотке и плазме крови. Использовался иммунохимический анализатор Elecsys. Чувствительность метода соста-

вила 0,03 нг/мл. Диапазон нормы содержания ГР для женщин – 0,03-9,88 нг/мл, для мужчин – 0,03-2,47 нг/мл.

В сыворотке крови измеряли ИФР-1 с применением иммуноферментного теста ELISA для диагностики *in vitro* (Immunodiagnostic Systems Ltd). Тест предназначен для количественного определения ИФР-1 в сыворотке и плазме крови. Чувствительность метода составила 3,1 мкг/л. Диапазон нормы для ИФР-1 в зависимости от возраста – 146-415 мкг/л для лиц в возрасте 15-20 лет, 89-276 мкг/л – 20-30 лет, 22-197 мкг/л – 30-40 лет, 49-147 мкг/л – 40-50 лет, 35-210 мкг/л – 50-60 лет, 30-196 мкг/л – 60-70 лет, 56-191 мкг/л – старше 70 лет.

Полисомнографическое исследование проводилось с помощью системы Embla N7000 (Natus, США) и программного обеспечения Remlogica (США). В ходе исследования регистрировали следующие показатели: электроэнцефалограмму, электроокулограмму, электромиограмму, электрокардиограмму (1-е отведение); ороназальный поток/давление; храп; дыхательные усилия мышц брюшной стенки и грудной клетки; уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) с помощью пульсоксиметрии; положение тела и двигательную активность; плетизмограмму.

Анализ полисомнограмм проводили в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации медицины сна (American Academy of Sleep Medicine – AASM) [8]. Эпизод нарушения дыхания расценивали как апноэ при снижении ороназального потока воздуха на 90% и более от исходного в течение 10 секунд и более. При этом апноэ расценивали как обструктивное при сохранении экскурсий грудной клетки и/или брюшной стенки, как центральное – в отсутствие дыхательных усилий в течение всего эпизода апноэ, как смешанное – в отсутствие дыхательных усилий в начале эпизода апноэ и при их возобновлении во второй части эпизода. Эпизод нарушения дыхания расценивали как гипопноэ при уменьшении амплитуды ороназального потока воздуха на 30% и более от исходного в течение 10 секунд и более, сопровождающемся снижением сатурации крови кислородом на 3% и более по сравнению с уровнем до эпизода нарушения дыхания или микроактивацией по электроэнцефалограмме.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica, версия 8. Данные представлены в виде медианы [минимальное; максимальное значения]. Использовали методы непараметрической статистики. Оценку значимости различия между двумя группами проводили при помощи теста Манна – Уитни. Для сопоставления частотных характеристик показателей использовали критерий

χ^2 . Значимость различий принималась за достоверную при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ниже представлена клиническая характеристика пациентов с акромегалией:

- мужчин – 10;
- женщин – 28;
- возраст – 53 [28; 76] года;
- ИМТ – 29 [19,9; 44,3] кг/м²;
- длительность заболевания – 4 [1; 30] года;
- максимальный размер аденомы – 1,7 [0,6; 4,5] см;
- ГР – 10,4 [2,2; 166,6] нг/мл;
- ИФР-1 – 523,2 [239,17; 1561] мкг/л;
- ИАГ – 13,5 [0,3; 92] эпизодов/ч.

Из сопутствующих заболеваний у 30 пациентов была выявлена артериальная гипертензия, у 29 – нарушения углеводного обмена (у 14 – сахарный диа-

бет, у 15 – нарушенная гликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе).

Из 38 пациентов нарушения дыхания во сне были обнаружены у 28 (73,7%). Во всех случаях было выявлено обструктивное апноэ, из них в 11 (39,3%) наблюдениях апноэ было смешанным. В 10 (35,7%) случаях нарушения дыхания были легкой степени, в 8 (28,6%) – средней и в 10 (35,7%) – тяжелой. Характеристика пациентов в зависимости от тяжести нарушений дыхания во сне представлена в табл. 1.

Для проведения сравнительного анализа пациенты с нарушениями дыхания во сне средней и тяжелой степени были объединены в одну группу с целью увеличения количества наблюдений в группе ОСА. При оценке значимости различий между показателями пациентов без нарушений дыхания во сне и с нарушениями дыхания во сне средней и тяжелой степени была выявлена достоверная раз-

Таблица 1

Характеристика пациентов в зависимости от тяжести нарушений дыхания во сне

Показатели	Нарушение дыхания во сне			
	норма	легкая степень	средняя степень	тяжелая степень
Мужчины (n=10)	2	1	3	4
Женщины (n=28)	8	9	5	6
Возраст, годы	39,5 [28; 72]	55,5 [32; 67]	55 [49; 76]	53 [34; 70]
ИМТ, кг/м ²	28,2 [19,9; 34]	27,1 [20,7; 34,2]	29,5 [24,5; 37]	33,3 [27,1; 44,3]
Длительность заболевания, годы	3,5 [2; 4]	4 [1; 30]	5,5 [3; 10]	5 [3; 15]
ГР, нг/мл	12,6 [2,2; 166,5]	21,9 [5,8; 136]	5,8 [2,8; 18,1]	12,3 [3,0; 151]
ИФР-1, мкг/л	478,9 [279,9; 704,6]	459,9 [239,2; 667,8]	497,4 [337,7; 1070]	695,1 [424,8; 1561]
ИАГ, эпизоды/ч	2 [0,3; 4]	8 [5; 14]	17,6 [15; 29]	63,5 [38; 92]
АГ, n	6	8	7	9
СД, n	2	6	4	2
НГТ или НТГ, n	4	1	2	8

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, НГТ – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, n – число пациентов.

Таблица 2

Основные клинические характеристики пациентов с акромегалией с нарушениями дыхания во сне средней и тяжелой степени и без них

Показатели	Пациенты без ОСА	Пациенты с ОСА средней и тяжелой степени	p
Число пациентов	10	18	-
Возраст, годы	39,5 [28; 72]	53,5 [34; 76]	0,064
Пол, м/ж	2/8	7/11	0,4
ИМТ, кг/м ²	28,2 [19,9; 34]	32,1 [24,5; 44,3]	<0,01
Длительность заболевания, годы	3,5 [2; 4]	5 [3; 15]	0,003
ГР, нг/мл	12,6 [2,2; 166,5]	8,7 [2,8; 151]	0,6
ИФР-1, мкг/л	478,9 [279,9; 704,6]	629,3 [337,7; 1561]	0,04
ИАГ, эпизоды/ч	2 [0,3; 4]	42 [15; 92]	<0,0001

Таблица 3

Частота встречаемости артериальной гипертонии, сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена в группах без ОСА и с ОСА средней и тяжелой степени

Показатели	Пациенты без ОСА (n=10)	Пациенты с ОСА средней и тяжелой степени (n=18)	χ^2	p
АГ	6	16	1,7	0,19
СД	2	6	0,1	0,8
НТГ или НГТ	4	10	0,68	0,4
Любые нарушения углеводного обмена	6	16	1,7	0,19

Примечание: АГ – артериальная гипертония, СД – сахарный диабет, НГТ – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

ница по ИМТ ($p < 0,01$), длительности заболевания ($p = 0,003$) и уровню ИФР-1 ($p = 0,04$). Группы не различались по полу ($p = 0,4$), возрасту ($p = 0,064$) и уровню ГР ($p = 0,6$). Результаты представлены в табл. 2.

Проанализирована частота встречаемости артериальной гипертонии, сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена в группах без ОСА и с ОСА средней и тяжелой степени. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Данные представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании распространенность ОСА среди пациентов с активной акромегалией составила 73,7%, что соответствует результатам, полученным другими исследователями (27-87%) [5, 13, 14, 15, 17, 18, 22, 23]. Среди обследованных нами пациентов нарушения дыхания во сне были представлены ОСА во всех случаях, в 11 из них апноэ было смешанным. Центральное сонное апноэ не было выявлено ни в одном случае. Это подтверждает данные литературы о том, что при акромегалии чаще встречается ОСА [15, 17, 18, 19], а центральное апноэ – гораздо реже [13, 14, 17, 18]. В обследованной нами группе в большинстве случаев нарушения дыхания были средней и тяжелой степени: 28,6 и 35,7% соответственно, что в сумме составило 64,3%. По информации других исследователей, распространенность более тяжелых форм нарушений дыхания во сне у пациентов с акромегалией превышает наши данные и составляет от 71,4 до 80% [14, 17, 22, 24]. Это может быть объяснено тем, что в отличие от нашей работы в эти исследования включали пациентов с активной акромегалией, получавших лечение. Сохранение активности на фоне терапии свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Следовательно, можно предполагать, что распространенность более тяжелых форм ОСА в таких случаях выше.

Для выявления факторов, влияющих на развитие ОСА, мы сравнили данные пациентов без нарушений и с нарушениями сна средней и тяжелой степени. Из анализа были исключены пациенты с легкими нарушениями, так как установлено, что в общей популяции с сердечно-сосудистой патологией наиболее тесно связаны именно средняя и тяжелая степени нарушений дыхания [7, 9, 25]. Больные с нарушениями сна средней и тяжелой степени достоверно отличались по ИМТ, длительности заболевания и уровню ИФР-1 от пациентов без нарушений сна. Группы не различались по возрасту, полу, уровням ГР. Известно, что в общей популяции увеличение ИМТ коррелирует с более тяжелой степенью ОСА [26]. Вероятно, выявленные нами различия по ИМТ в исследуемых группах пациентов с акромегалией отражают эту закономерность. У пациентов с нарушениями дыхания во сне длительность заболевания была достоверно больше, а уровень ИФР-1 – достоверно выше. Это говорит о том, что у больных с акромегалией, не получавших лечения, течение заболевания может влиять на формирование нарушений дыхания во сне. При сравнении показателей пациентов с акромегалией с нарушениями дыхания во сне и без них разные исследователи получили противоречивые результаты [5, 14, 22, 23, 24]. Так, V.M. Davi и соавт. различий по уровню ИФР-1 не выявили [14], тогда как F. Rosenow и соавт. обнаружили, что пациенты с ОСА и без него различались по уровню ИФР-1 [5]. Отметим, что в этих работах в исследуемые группы включали пациентов с активной акромегалией, получавших лечение. Это могло повлиять на результаты анализа, так как уровень ИФР-1 в этих случаях уже не отражал исходную активность заболевания.

По нашим данным, частота встречаемости артериальной гипертонии, сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена достоверно не различалась в группах без ОСА и с ОСА средней и тяжелой степени. В работе L. Vannucci и соавт. рас-

пространенность артериальной гипертонии была достоверно выше у пациентов с ОСА [23]. V.M. Davi и соавт. зарегистрировали более высокую распространенность сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе у пациентов с ОСА по сравнению с больными акромегалией без ОСА, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p=0,06$) [14]. Таким образом, гипотеза о взаимосвязи ОСА с артериальной гипертонией и нарушениями углеводного обмена при акромегалии нуждается в дальнейшем изучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенной работы мы получили данные о том, что распространенность нарушений дыхания среди больных с впервые выявленной акромегалией очень высока, она значительно превышает встречаемость этой патологии в общей популяции. У большинства больных были выявлены обструктивные нарушения средней и тяжелой степени. Продemonстрировано, что ИМТ, длительность акромегалии и уровень ИФР-1 влияют на вероятность развития ОСА. Таким образом, все пациенты с впервые выявленной акромегалией должны быть обязательно обследованы с целью диагностики нарушений дыхания во сне. Это тем более важно, учитывая, что наличие ОСА увеличивает риск сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. В случаях выявления ОСА необходим контроль его динамики на фоне лечения основного заболевания, при наличии показаний – подключение терапии с использованием системы постоянного положительного давления воздуха (CPAP-терапии).

Литература

- Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):101-22, viii.
- Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.
- Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301-42.
- Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med.* 1991;115(7):527-32.
- Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szeli B, Hilgers RD, Winkelmann W, Heiss WD. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(5):563-9.
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation.* 2008;118(10):1080-111.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT; European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2012;30(4):633-46.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597-619.
- Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep.* 2013;5:43-52.
- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(12):1671-8.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000132.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365(9464):1046-53.
- Sze L, Schmid C, Bloch KE, Bernays R, Brändle M. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(3):321-9.
- Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, Francia G. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):533-40.
- Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary.* 2001;4(4):259-62.
- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-43.
- Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, Forsting M, Teschler H, Weischer T, Mann K, Saller B, Herrmann BL. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(6):829-35.
- Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J, Horinek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(5):491-7.
- Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(4):477-83.
- Ваулина ДА, Свиричев ЮВ, Цой УА, Коростовцева ЛС, Семенов АП, Непран ВИ, Кравченко СО, Конради АО. Синдром апноэ во сне при акромегалии: случайный попутчик или постоянный спутник? Бюллетень Федерального центра сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2013;(4):99-105. (Vaulina DA, Sviryaev YuV, Tsoy UA, Korostovtseva LS, Semenov AP, Nepran VI, Kravchenko SO, Konradi AO. [Sleep apnea syndrome in acromegaly: a satellite by chance or a causal relation?]. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova.* 2013;(4):99-105. Russian).
- Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1994;121(7):478-83.
- Van Haute FR, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP, Dominici M, Gadelha MR. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of

cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. Eur J Endocrinol. 2008;158(4):459-65.

23. Vannucci L, Luciani P, Gagliardi E, Paiano S, Duranti R, Forti G, Peri A. Assessment of sleep apnea syndrome in treated acromegalic patients and correlation of its severity with clinical and laboratory parameters. J Endocrinol Invest. 2013;36(4):237-42.
24. Hernández-Gordillo D, Ortega-Gómez Mdel R, Galicia-Polo L, Castorena-Maldonado A, Vergara-López A, Guillén-González MÁ, Torre-Bouscoulet L. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. Open Respir Med J. 2012;6:28-33.
25. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. Arch Intern Med. 2000;160(15):2289-95.
26. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. J Postgrad Med. 2011;57(2):168-75.

ВЛИЯНИЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА И СУБКЛИНИЧЕСКИХ КОМПРЕССИОННЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Марченкова Л.А., Прохорова Е.А., Древалъ А.В., Полякова Е.Ю., Петухова Н.Ю., Вишнякова М.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Цель – изучение влияния постменопаузального остеопороза (ПМОП) и субклинических компрессионных переломов позвонков (КПП) на различные аспекты качества жизни женщин в постменопаузе.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 508 женщин в периоде постменопаузы в возрасте 37-88 лет, медиана – 63 года [57; 70], которые после проведения костной денситометрии были разделены на три группы: ПМОП ($n=362$), остеопения ($n=78$) и нормальная минеральная плотность кости (МПК, $n=68$). Показатели качества жизни оценивали с помощью анкеты Европейского фонда остеопороза QUALEFFO-41 по доменам: А. «Боль»; Б. «Физическая активность»; В. «Работа по дому»; Г. «Подвижность»; Д. «Отдых, социальная активность»; Е. «Общая оценка здоровья»; Ж. «Умственные функции», а также суммарному показателю качества жизни, где большее количество баллов отражает более низкое качество жизни.

Результаты. Качество жизни у больных ПМОП было статистически значимо хуже ($p<0,05$) по домену В по сравнению с группами «нормальная МПК» и «нормальная МПК + остеопения», по домену Ж – по сравнению с группами «osteopenia» и «нормальная МПК + остеопения», по домену Г и суммарному показателю качества жизни – по сравнению с группой «нормальная МПК + остеопения». Обнаружена прямая корреляция между количеством субклинических КПП в целом и компрессионных переломов поясничных позвонков, с одной стороны, и суммой баллов по доменам А-Д и суммарным показателем качества жизни ($p<0,05$) – с другой. У больных ПМОП, имеющих как минимум один субклинический КПП, отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) снижение качества жизни по сравнению с женщинами без КПП по доменам А-Д и общему показателю качества жизни.

Заключение. Развитие ПМОП и субклинических КПП ассоциируется с ухудшением различных аспектов качества жизни у женщин в постменопаузе. Учитывая высокую диагностическую ценность опросника QUALEFFO-41, необходима его валидизация в Российской Федерации.

Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, QUALEFFO-41, качество жизни, компрессионный перелом позвонков.

THE INFLUENCE OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AND SUBCLINICAL VERTEBRAL FRACTURES ON POSTMENOPAUSAL WOMEN'S QUALITY OF LIFE

Marchenkova L.A., Prokhorova E.A., Dreval' A.V., Polyakova E.Yu., Petukhova N.Yu., Vishnyakova M.V.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Aim: To estimate the influence of postmenopausal osteoporosis (PMO) and subclinical vertebral fractures (SVF) on the quality of life of women in postmenopause.

Materials and methods: This study was carried out in 508 postmenopausal women aged 37-88 years, a median – 63 years [57; 70], who were divided into 3 groups depending on bone mineral density (BMD) level: PMO ($n=362$), osteopenia ($n=78$) and normal BMD ($n=68$). The quality of life was assessed by using the questionnaire of the European Osteoporosis Foundation – QUALEFFO-41 with 41 questions in the following seven domains: A – a pain, B – activities of daily living, C – jobs around the house, D – mobility, E – leisure, social activities, F – general health perception, G – mental functions, and total QUALEFFO score as well, where the highest score corresponded to the lowest quality of life.

Results: The quality of life in patients with PMO for domain C was worse ($p<0.05$) as compared to that in groups “normal BMD” and “normal BMD + osteopenia”; for domain G – as compared to that of groups “osteopenia” and “normal BMD + osteopenia”; and for domain D and total QUALEFFO score – as compared to that in the group “normal BMD + osteopenia”. A positive correlation ($p<0.05$) was found between the total number of SVF and the number of SVF in lumbar spine, and scores for domains A-E and total score of QUALEFFO-41 questionnaire. A statistically significant decrease of the quality of life ($p<0.05$) was noted in PMO patients who had at least one SVF as compared to women without SVF for domains A-E and a total QUALEFFO score.

Conclusion: PMO and SVF are associated with a decrease of the quality of life in postmenopausal women. Due to a high diagnostic value of QUALEFFO-41 questionnaire, its validation is necessary in Russian Federation.

Key words: osteoporosis, postmenopause, QUALEFFO-41, quality of life, subclinical vertebral fractures.

ВВЕДЕНИЕ

Постменопаузальный остеопороз (ПМОП) – одна из важнейших проблем современного здравоохранения вследствие высокой распространенности и тяжести его осложнений: переломов проксимального отдела бедра, позвонков и предплечья, возникающих при незначительных травмах. ПМОП ассоциируется со снижением физического, физиологического и социального показателей качества жизни, которое у таких больных значимо взаимосвязано с частотой компрессионных переломов позвонков (КПП). Тем не менее зависимость качества жизни от уровня минеральной плотности кости (МПК) выявляется не всегда [1].

Установлено, что клинические КПП отрицательно влияют на повседневную активность в такой же степени, как и переломы шейки бедра [2]. В ряде работ показано, что даже субклинические КПП, не диагностированные сразу после возникновения, вызывают снижение качества жизни больных ПМОП [3]. Однако в целом данные по этому вопросу весьма противоречивы. В связи с этим целью данного исследования было изучение влияния ПМОП и субклинических КПП на различные аспекты качества жизни женщин в периоде постменопаузы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования взаимосвязи ПМОП с показателями качества жизни в исследуемую группу включали женщин с длительностью периода постменопаузы более года, проходивших рутинное обследование в отделении терапевтической эндокринологии или в терапевтическом отделении консультативно-диагностического отдела ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и подписавших информированное согласие на использование результатов исследований для научной работы.

Критериями исключения считали: прием глюкокортикостероидов в течение трех месяцев и более на момент скрининга или в анамнезе, эндоген-

ный гиперкортицизм, системные заболевания соединительной ткани, первичный гиперпаратиреоз, другие патологии, отличные от остеопороза, сопровождавшиеся остеопеническим синдромом, сахарный диабет с выраженными осложнениями, некомпенсированный гипотиреоз или тиреотоксикоз, тяжелые заболевания печени или почек, онкологические заболевания и болезни крови в последние 10 лет, другую тяжелую патологию, которая могла повлиять на результаты анкетного опроса.

Исследование МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на рентгеновском денситометре Hologic discovery A (Hologic Inc., США). МПК определяли в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) и в проксимальном отделе бедра в целом с оценкой МПК в шейке бедра, большом вертеле и межвертельной зоне.

Рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника проводили в прямой и боковой проекциях на рентгеновском аппарате APELEM 2004 (Франция). При выявлении на рентгенограммах признаков КПП более детальный анализ осуществляли методом рентгеноморфометрии. Степень деформаций позвонков определяли по методике Н.К. Genant и соавт. [4].

Оценку качества жизни проводили с помощью опросника QUALEFFO-41 (Quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis), разработанного Европейским фондом остеопороза (European Foundation for Osteoporosis) для исследования качества жизни у больных остеопорозом с КПП [5]. В нашем исследовании использован русскоязычный вариант QUALEFFO-41, который включает в себя 7 доменов (шкал) и позволяет рассчитать количество баллов отдельно по каждому домену, а также получить итоговый показатель (может находиться в интервале от 0 до 100%). Чем ниже количество баллов, тем выше качество жизни [5]. Опросник предоставлялся женщинам в распечатанном виде и заполнялся ими собственноручно.

Марченкова Лариса Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Прохорова Елена Алексеевна** – аспирант кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ. **Древалъ Александр Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ, главный эндокринолог Московской области. **Полякова Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. рентгенологического отдела МОНИКИ. **Петухова Наталья Юрьевна** – канд. мед. наук, врач рентгенологического отдела МОНИКИ. **Вишнякова Мария Валентиновна** – д-р мед. наук, руководитель рентгенологического отдела МОНИКИ.

Для корреспонденции: Марченкова Лариса Александровна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 86 97. E-mail: lr-march@rambler.ru

Marchenkova Larisa Aleksandrovna – PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Prokhorova Elena Alekseevna** – intern of the Chair of Endocrinology, the Faculty of Postgraduate Medical Training, MONIKI. **Dreval' Aleksandr Vasil'evich** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI; Chief endocrinologist of Moscow Region. **Polyakova Elena Yur'evna** – PhD, scientific worker, Roentgenologic Department, MONIKI. **Petukhova Natal'ya Yur'evna** – PhD, physician of Roentgenologic Department, MONIKI. **Vishnyakova Mariya Valentinovna** – MD, PhD, Head of the Roentgenologic Department, MONIKI.

Correspondence to: Marchenkova Larisa Aleksandrovna – 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 86 97. E-mail: lr-march@rambler.ru

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы Microsoft Statistica 6.1. Значения показателей в группах приведены в виде медианы и 25- и 75-го квартилей – Me [25%; 75%]. Оценка статистической значимости различий при попарном сравнении групп проводилась с помощью критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Для выявления взаимосвязи двух показателей использовали непараметрический метод ранговой корреляции с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходя из перечисленных критериев включения/исключения, в исследуемую группу вошли 508 жительниц 27 районов и городов Московской области в периоде физиологической или хирургической постменопаузы в возрасте от 37 до 88 лет, медиана 63 года [57; 70]. После проведения костной денситометрии позвоночника и проксимального отдела бедра и рентгенографии позвоночника участники исследования были разделены на три группы: с ПМОП ($n=362$), с остеопенией ($n=78$) и с нормальной МПК ($n=68$).

Результаты заполнения опросника QUALEFFO-41 показали, что у больных ПМОП отмечается статистически значимое ухудшение ряда показателей качества жизни по сравнению с обследованными с более высокими значениями МПК. Общий показатель качества жизни по опроснику QUALEFFO-41 был максимальным у пациенток с остеопорозом – медиана 46,0 балла [36,0; 57,4] – и значимо выше,

то есть соответствовал более низкому качеству жизни, чем у женщин с остеопенией, – медиана 39,9 балла [30,8; 52,0], $p=0,041$. Были также выявлены статистически значимые различия между группами по отдельным доменам – В. «Работа по дому» и Ж. «Эмоциональное состояние», медианы балльных значений в которых были максимальными в группе больных остеопорозом (см. таблицу).

Балльные значения домена А. «Боль» по опроснику QUALEFFO-41 не зависели от возраста, длительности менопаузы или значений МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра. В то же время выявлены статистически значимые прямые корреляционные зависимости между выраженностью болевого синдрома в спине и количеством субклинических КПП в грудном ($r=0,14$; $p=0,30$) и поясничном ($r=0,15$; $p=0,018$) отделах позвоночника, а также общим количеством субклинических КПП ($r=0,18$; $p=0,005$).

Было установлено наличие прямых связей для домена В. «Работа по дому» с возрастом ($r=0,17$; $p=0,0081$) и длительностью менопаузы ($r=0,19$; $p=0,0023$) и с количеством рентгенологических КПП грудных ($r=0,19$; $p=0,0034$) и поясничных ($r=0,20$; $p=0,0014$) позвонков. При этом максимальным значение r было для общего количества КПП ($r=0,24$; $p=0,0001$).

Анализ взаимосвязей домена Г. «Подвижность» шкалы QUALEFFO-41 выявил достоверные положительные корреляции данного показателя качества жизни с возрастом ($r=0,229$; $p=0,0003$) и длительностью менопаузы ($r=0,205$; $p=0,0013$) у обследуемых женщин. Как и для предыдущих параметров опросника, для данного домена было характерно нали-

Балльные значения показателей качества жизни по данным опросника QUALEFFO-41 у женщин в постменопаузе с различным уровнем МПК

Домены анкеты QUALEFFO-41	Выделенные группы		
	нормальный уровень МПК ($n=68$)	osteopения ($n=78$)	osteoporоз ($n=362$)
А. Боль	45,0 [20,0; 75,0]	45,0 [25,0; 70,0]	55,0 [35,0; 75,0]
Б. Физическая активность	31,3 [9,4; 40,6]	25,0 [12,5; 31,2]	25,0 [18,8; 43,8]
В. Работа по дому	25,0 [10,0; 45,0]	35,0 [15,0; 45,0]	35,0 [20,0; 50,0]*
Г. Подвижность	31,3 [9,4; 40,6]	25,0 [12,5; 43,8]	31,3 [21,9; 43,8]
Д. Отдых, социальная активность	56,4 [37,9; 68,6]	55,0 [38,8; 68,6]	59,4 [45,0; 77,5]
Е. Общая оценка здоровья	66,7 [58,3; 83,3]	58,3 [50,0; 75,0]	66,7 [58,3; 83,3]
Ж. Эмоциональное состояние	47,2 [38,9; 58,3]	47,2 [36,1; 52,8]	51,4 [41,7; 61,1]**
Общий показатель качества жизни	41,5 [30,8; 52,8]	39,9 [30,8; 52,0]	46,0 [36,0; 57,4]**

Примечание: различия статистически значимы при сравнении групп по критерию Краскела – Уоллиса при $p<0,05$: *по сравнению с группой «нормальный уровень МПК», ** по сравнению с группой «osteopения».

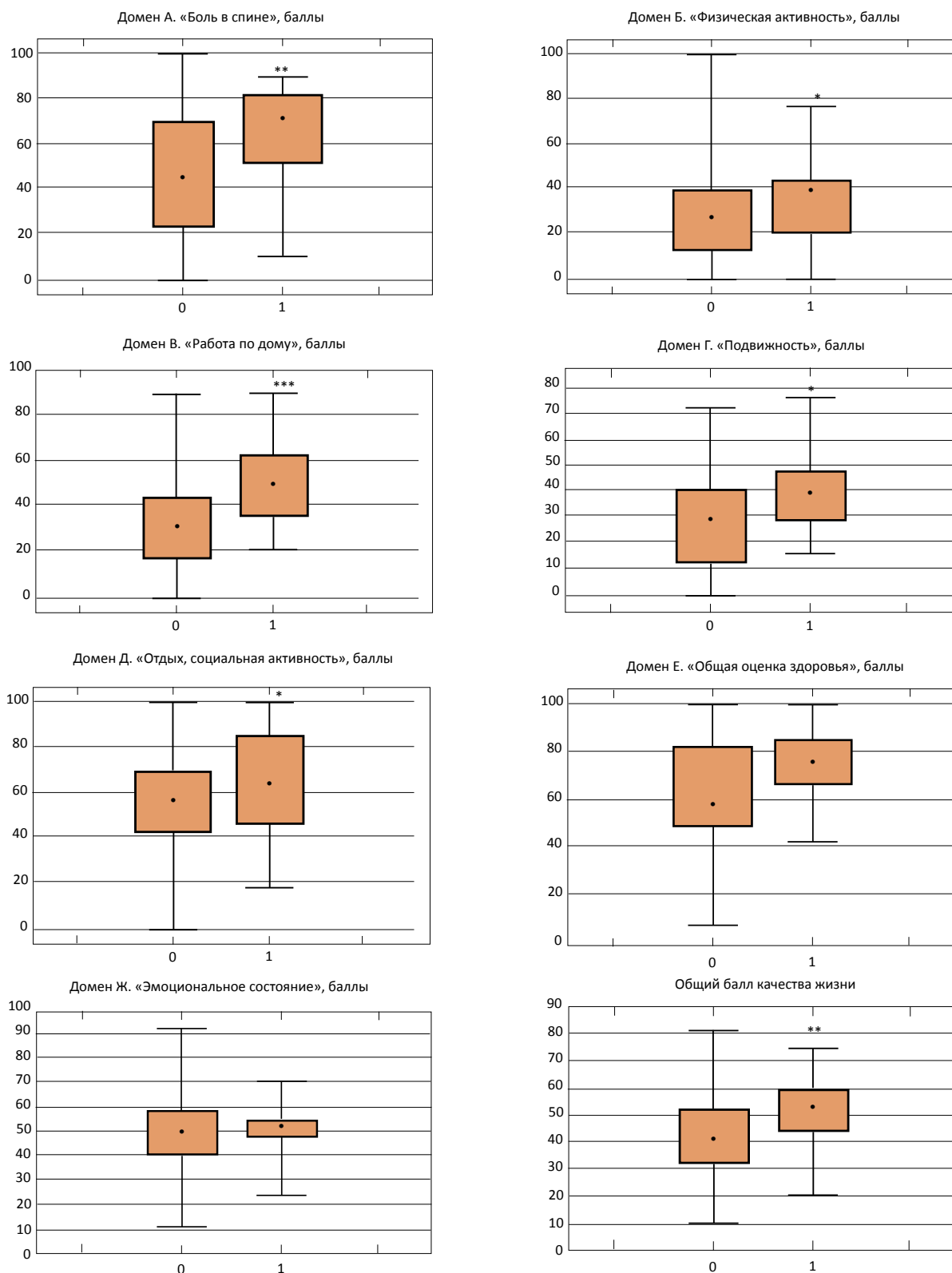


Рис. 1. Влияние субклинических переломов позвонков на показатели качества жизни по анкете QUALEFFO-41 у больных ПМОП

Примечание: 0 – нет компрессионных деформаций позвонков (n=321), 1 – ≥ 1 компрессионной деформации в грудном или поясничном отделах позвоночника (n=41). Различия статистически значимы при сравнении групп по критерию Манна – Уитни: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

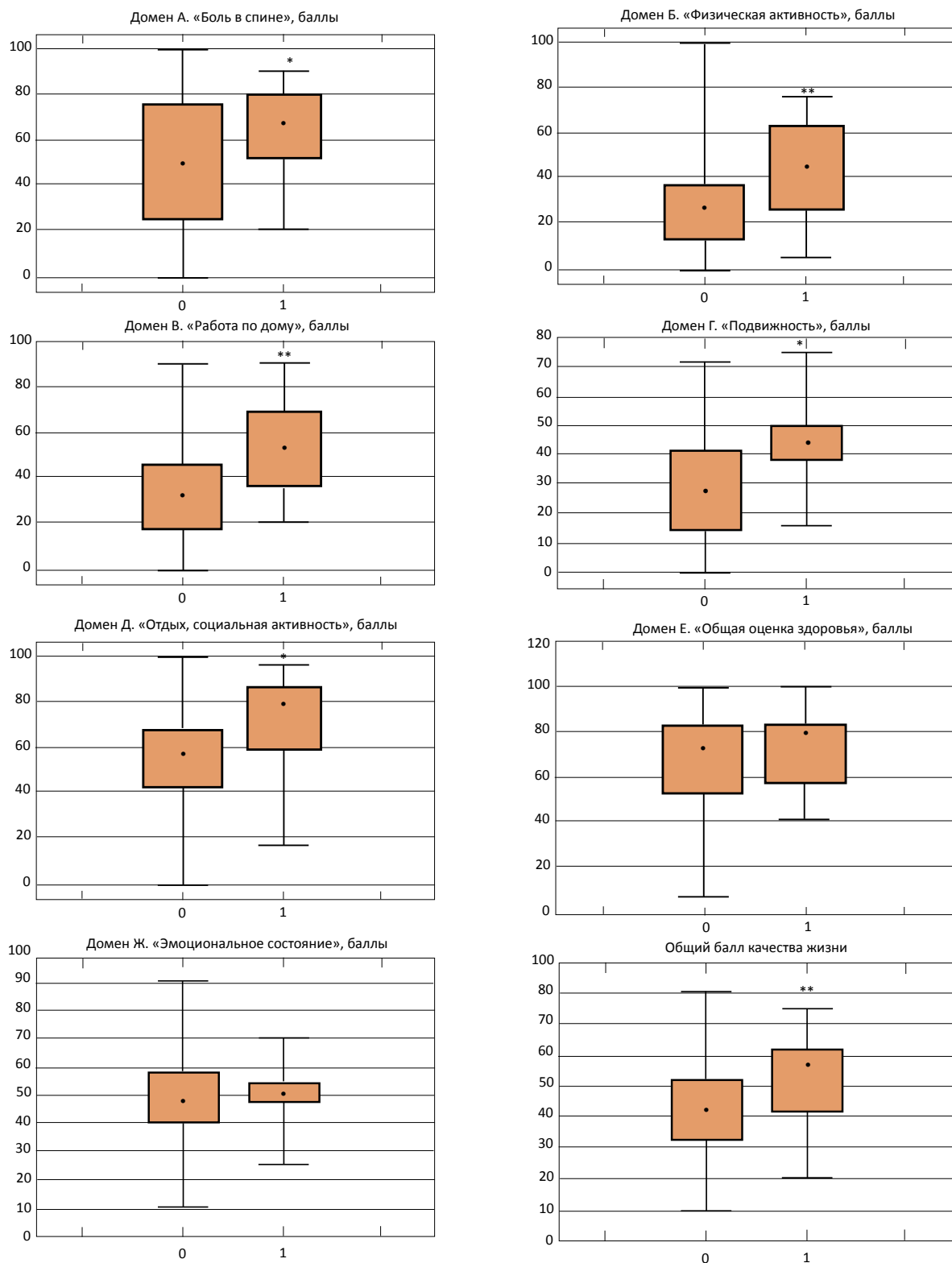


Рис. 2. Влияние субклинических переломов поясничных позвонков на показатели качества жизни по анкете QUALEFFO-41 у больных ПМОП

Примечание: 0 – нет компрессионных деформаций поясничных позвонков (n=339), 1 – ≥ 1 компрессионной деформации в поясничном отделе позвоночника (n=23). Различия статистически значимы при сравнении групп по критерию Манна – Уитни: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

чие прямых корреляций с количеством КПП в поясничном отделе позвоночника ($r=0,166$; $p=0,0092$), а также их общим количеством ($r=0,168$; $p=0,0084$).

Балльный эквивалент домена Д. «Отдых, социальная активность», как и домена Г. «Подвижность», статистически значимо положительно коррелировал с возрастом ($r=0,158$; $p=0,0145$) и длительностью периода постменопаузы ($r=0,152$; $p=0,0168$) в исследуемой группе женщин, а также с количеством выявленных с помощью рентгенографии КПП в поясничном отделе позвоночника ($r=0,136$; $p=0,0332$) и в позвоночном столбе в целом ($r=0,131$; $p=0,0408$).

Для уточнения роли субклинических КПП и их локализации в снижении качества жизни при ПМОП был проведен дополнительный сравнительный анализ состояния качества жизни по различным доменам анкеты QUALEFFO-41 у больных ПМОП с наличием как минимум одного субклинического позвоночного перелома ($n=41$) и без таковых ($n=321$). При сравнении исследуемых групп методом рангов выявлено, что у больных, имеющих как минимум один КПП, по сравнению с пациентками без КПП, отмечалось статистически значимое снижение качества жизни по подавляющему большинству доменов. Кроме того, на фоне субклинических компрессионных переломов наблюдалось ухудшение общего показателя качества жизни по анкете QUALEFFO-41 – 51,0 [43,8; 59,5] и 41,6 [31,8; 52,8] балла соответственно, $p=0,0018$ (рис. 1). Следует отметить, что у больных ПМОП без КПП медианы балльных значений всех доменов и общего показателя качества жизни по анкете QUALEFFO-41 статистически не отличались ($p>0,05$ по критерию Манна – Уитни) от аналогичных показателей у женщин без остеопороза, то есть имеющих нормальные значения МПК или остеопении.

Раздельный анализ влияния рентгенологических компрессионных деформаций поясничных и грудных позвонков на показатели качества жизни выявил: значимые изменения качества жизни у женщин, страдающих ПМОП, в том числе ухудшение общего показателя качества жизни, вызывают именно субклинические переломы поясничных позвонков – медианы 58,0 [42,1; 62,9] и 43,1 [32,5; 52,8] балла соответственно, $p=0,0048$ (рис. 2). Как и в общей группе, не было обнаружено влияния субклинических переломов поясничных позвонков на общую оценку здоровья и эмоциональное состояние больных ПМОП. Влияния рентгенологических переломов грудных позвонков на другие домены, за исключением А. «Боль в спине» и В. «Работа по дому», а также на общий показатель качества жизни анкеты QUALEFFO-41 обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что у женщин в постменопаузальном периоде качество жизни существенно ухудшается с возрастом: снижается активность при работе по дому, социальная активность и подвижность. Значительно снижается способность к самообслуживанию, ходьбе, подъему по лестнице, переноске тяжестей и другие параметры, входящие в понятие «физическое функционирование», увеличивается время на выполнение будничной работы и уменьшается ее объем, ухудшается эмоциональное состояние. В ряде зарубежных исследований выявлена обратная зависимость между качеством жизни и возрастом женщин в постменопаузе [6, 7], однако возраст как таковой без учета других факторов служит слабым предиктором уровня качества жизни, гораздо большее значение имеет полиморбидность [6, 7].

Полученные результаты позволяют заключить, что развитие ПМОП, даже без учета наличия КПП, влияет на определенные аспекты качества жизни женщин в постменопаузе. Таким образом, процесс потери МПК в этом периоде, предположительно, сам по себе ассоциируется с умеренным снижением некоторых показателей качества жизни. При этом показатели МПК в проксимальном отделе бедра в большей степени, чем в позвоночнике, коррелируют с показателями качества жизни. Однако нельзя не отметить, что группы женщин с разным уровнем МПК различаются по возрасту и длительности постменопаузы, что закономерно, поскольку уровень МПК у женщин в этот период обратно коррелирует с возрастом. В этой связи очевидно, что на данные, свидетельствующие о связи потери МПК со снижением некоторых показателей качества жизни, оказал влияние и возрастной фактор. В аналогичном исследовании E. Romagnoli и соавт. были получены результаты, сходные с нашими [8]. Данные о том, что уменьшение МПК, вне зависимости от наличия позвоночных переломов, ассоциируется со снижением качества жизни, свидетельствуют: показатели качества жизни следует оценивать даже у больных ПМОП, не имеющих переломов. Этот вывод согласуется с результатами, полученными в систематическом обзоре S. Wilson и соавт. [9].

Результаты исследования также показали, что у больных ПМОП, имеющих субклинические КПП, отмечается снижение качества жизни как по общему показателю опросника QUALEFFO-41, так и по большинству его доменов. Влияние субклинических КПП на качество жизни больных ПМОП было продемонстрировано и в ряде зарубежных работ [10]. Субклинические компрессионные переломы

поясничных позвонков вносят значительно больший вклад в ухудшение различных аспектов качества жизни больных ПМОП, чем рентгенологически выявленные переломы грудных позвонков. Аналогичные выводы о более значимом влиянии на качество жизни рентгенологически выявляемых компрессионных переломов поясничных позвонков сделаны и в других работах при использовании как инструмента QUALEFFO-41, так и других опросников [2, 11].

Есть данные о низкой чувствительности QUALEFFO-41 при оценке качества жизни у больных с субклиническими КПП [8]. Тем не менее полученные результаты указывают на то, что опросник QUALEFFO-41 является информативным инструментом оценки изменений качества жизни, связанного с развитием ПМОП и наличием субклинических позвоночных переломов. Ухудшение показателей по доменам А-Д и суммарному показателю QUALEFFO-41 может указывать на присутствие КПП в поясничном отделе позвоночника и стать основанием для дообследования и их идентификации, а также позволить дать больной рекомендации по изменению стиля жизни с целью улучшения физического и эмоционального самочувствия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потеря МПК в периоде постменопаузы и развитие ПМОП ассоциируются с ухудшением показателя качества жизни в целом, а также таких показателей, как активность при работе по дому, подвижность и социальная активность, причем значения МПК в проксимальном отделе бедра в большей степени, чем в позвоночнике, коррелируют с показателями качества жизни. Именно поэтому эти показатели у больных ПМОП целесообразно оценивать еще до развития клинических переломов.

У больных ПМОП, имеющих субклинические КПП, отмечается снижение качества жизни как по общему показателю опросника QUALEFFO-41, так и по отдельным доменам: «Боль», «Физическая активность», «Работа по дому», «Подвижность» и «Отдых, социальная активность». Субклиниче-

ские КПП в поясничном отделе позвоночника более значимо, чем в грудном, ухудшают качество жизни больных ПМОП. Учитывая высокую диагностическую ценность применения опросника QUALEFFO-41, необходимо проведение процедуры его валидации в Российской Федерации.

Литература

1. Brenneman SK, Barrett-Connor E, Sajjan S, Markson LE, Siris ES. Impact of recent fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2006;21(6):809-16.
2. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16(5):447-55.
3. Oleksik AM, Ewing S, Shen W, van Schoor NM, Lips P. Impact of incident vertebral fractures on health related quality of life (HRQOL) in postmenopausal women with prevalent vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(8):861-70.
4. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-48.
5. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, Kanis JA, Kellingray S, Leplege A, Liberman UA, McCloskey E, Minne H, Reeve J, Reginster JY, Scholz M, Todd C, de Vernejoul MC, Wiklund I. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;10(2):150-60.
6. Hodek JM, Ruhe A, Greiner W. Multimorbidity and health-related quality of life among elderly persons. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2009;52(12):1188-201.
7. Saarni SI, Härkänen T, Sintonen H, Suvisaari J, Koskinen S, Aromaa A, Lönnqvist J. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: a general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. *Qual Life Res.* 2006;15(8):1403-14.
8. Romagnoli E, Carnevale V, Nofroni I, D'Erasmio E, Paglia F, De Geronimo S, Pepe J, Raebjntroph N, Maranghi M, Minisola S. Quality of life in ambulatory postmenopausal women: the impact of reduced bone mineral density and subclinical vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2004;15(12):975-80.
9. Wilson S, Sharp CA, Davie MW. Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2749-68.
10. Alekna V, Tamulaitiene M, Būtenaitė V. The impact of subclinical vertebral fractures on health-related quality of life in women with osteoporosis. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(9):744-50.
11. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15(7):1384-92.

ОЦЕНКА РИСКА ПЕРЕЛОМОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛИ FRAX® (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ДЕСЯТИЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Никитинская О.А., Торопцова Н.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» РАМН
(ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН); 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

Актуальность. Использование российской модели FRAX® для решения вопроса о назначении антиостеопоротического лечения актуально для нашей страны. Однако на сегодняшний день нет данных, подтверждающих ее высокую прогностическую ценность для широкой клинической практики.

Цель исследования – оценить чувствительность и специфичность российской модели FRAX® у женщин в возрасте 50 лет и старше.

Материал и методы. В пилотное исследование включены 117 женщин в возрасте от 50 до 79 лет (средний возраст $64 \pm 7,1$ года), обследованных в 2003 г. в ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, на которых ретроспективно был заполнен вопросник FRAX® для определения десятилетнего абсолютного риска переломов. Риск основных остеопоротических переломов оценивался в соответствии с порогом терапевтического вмешательства, предложенным Российской ассоциацией по остеопорозу в 2012 г., с учетом и без учета минеральной плотности кости (МПК). В 2013 г. проведен телефонный опрос для регистрации возможных переломов за прошедший десятилетний период.

Результаты. За исследуемый период переломы при минимальном уровне травмы произошли у 67 (57%) женщин (переломы пальцев рук, ног и костей черепа не учитывались). Средний показатель FRAX® для основных остеопоротических переломов без учета МПК у лиц с вновь случившимися переломами был выше, чем у пациенток без таковых ($p=0,005$), а средние значения FRAX® для переломов бедра в этих группах статистически не различались. Аналогичные данные были получены и при включении в модель показателей МПК шейки бедра. Значения FRAX® без учета МПК выше порога терапевтического вмешательства были выявлены у 41 (35%) женщины. Достоверных различий по частоте встречаемости высокого показателя FRAX®, как для основных остеопоротических переломов, так и только для переломов бедра, среди пациенток с новыми переломами и без таковых не было. Чувствительность российской модели FRAX® без учета показателей МПК для основных остеопоротических переломов составила 42%, а специфичность – 74%. С учетом показателей МПК шейки бедра чувствительность алгоритма FRAX® для основных остеопоротических переломов уменьшилась до 28%, а специфичность увеличилась до 84%. Наличие переломов в анамнезе увеличивало риск последующих в 2,7 раза (отношение шансов (ОШ) 2,74 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,21-6,28], $p=0,02$), независимо от показателя FRAX®. При значении FRAX® выше порога терапевтического вмешательства и ранее перенесенных переломах риск новых переломов увеличивался в 10,8 раза (ОШ 10,78 [95% ДИ 2,48-55,97], $p=0,0001$). Курение, ранняя менопауза, перелом бедра у родителей в сочетании с высоким значением FRAX® не увеличивали дополнительно риск новых переломов.

Заключение. Полученные нами предварительные данные указывают на низкую чувствительность и специфичность настоящей версии порога терапевтического вмешательства в российской модели FRAX® для основных остеопоротических переломов, что требует проведения дальнейших эпидемиологических исследований для ее коррекции.

Ключевые слова: FRAX®, риск перелома, факторы риска остеопороза.

ASSESSMENT OF FRACTURES RISK USING THE FRAX® TOOL (A TEN-YEAR RETROSPECTIVE STUDY)

Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V.

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

Background: Application of the Russian FRAX® tool for solving a problem of antiosteoporotic therapy administration is urgent for our country. However today, there is no information confirming its high prognostic value for wide clinical practice.

Aim: Assessment of sensitivity and specificity of the Russian FRAX® tool in therapy of women aged 50 years and above.

Materials and methods: Our pilot investigation involved 117 women of 50 to 79 years (mean age 64 ± 7.1 years), examined in Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2003. All patients filled in a FRAX® questionnaire to reveal absolute risk of fractures within a 10-year period of time. The risk of the most common osteoporotic fractures was assessed according to the threshold of the therapeutic treatment urgency brought forward by the Russian Association on Osteoporosis in 2012, with and without the Bone Mineral Density (BMD) taken into account. In 2003, the telephone questioning of patients was carried out to register possible fractures within the past decade.

Results: During the 10-year period studied, the fractures of a minimal traumatic level were noted in 67 (57%) women (fractures of fingers, toes, and skull were ignored). The mean FRAX® score for the most common osteoporotic fractures, regardless of BMD, was higher in women with subsequent fractures than in those without them ($p=0.005$). The difference between mean FRAX® scores for hip fractures in these groups of women was statistically insignificant. When BMD measures of the hip neck were included into the FRAX® tool, the data obtained were similar. FRAX® tool scores, regardless of BMD, above the threshold of

therapeutic treatment urgency were revealed in 41 (35%) women. The differences in prevalence of the high FRAX® scores for both most common osteoporotic fractures and hip fractures alone were absent among both the women with subsequent fractures and those without them. Sensitivity of the Russian FRAX® tool, regardless of BMD values, for the most common osteoporotic fractures formed 42%, and specificity – 74%. Given BMD values of the hip neck, sensitivity of the FRAX® tool for the most common osteoporotic fractures diminished to 28% but specificity grew to 84%. Presence of fractures in patients' history increased for them the risk of the subsequent fractures 2.7 fold (odds ratio [OR] = 2.74; 95% confidence interval [CI] = 1.21-6.28, p=0,02) independently of the FRAX® score. When FRAX® score is higher than the threshold of the therapeutic treatment urgency, the risk of subsequent fractures in women who had them in the past increased 10.8 fold (OR = 10.78; 95% CI = 2.48-55.97; p=0.0001). Smoking, early menopause, hip fracture in parents associated with a high FRAX® score of a patient didn't additionally increase the risk of subsequent fractures.

Conclusion. The preliminary data obtained are indicative of the low sensitivity and specificity of the present version of therapeutic treatment urgency threshold of the Russian FRAX® tool for the most common osteoporotic fractures. Further epidemiological investigations are needed for correction of this version.

Key words: FRAX®, fracture risk, osteoporosis risk factors.

Переломы при остеопорозе могут быть как основным клиническим проявлением заболевания, так и его осложнением. Они встречаются при повышенной хрупкости костной ткани вследствие снижения ее плотности и ухудшения качества. Особое значение имеют переломы позвонков и шейки бедренной кости как самые тяжелые, приводящие не только к ограничению физической активности, но и к увеличению инвалидизации и смертности населения [1, 2]. В последнем докладе Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation – IOF) отмечено, что в 2010 г. в Европе произошли 3,5 млн остеопоротических переломов. Среди них 620 тыс. переломов бедра, 520 тыс. – позвонков, 560 тыс. – предплечья и 1,8 млн переломов других локализаций, причем две трети переломов случились у женщин. К 2010 г. среди европейцев в возрасте 50 лет и старше 3,3 млн человек уже перенесли ранее перелом бедра, а 3,5 млн имели клинические переломы позвонков. Переломы явились причиной смерти 43 тыс. женщин, 50% из которых умерли после перелома бедра, 28% – после переломов позвонков [3]. Именно поэтому для более эффективной профилактики возможных переломов в последние годы предлагаются различные подходы к выявлению групп высокого риска среди населения. В их основе лежат не только показатели минеральной плотности кости (МПК) (значения МПК ниже нормативных являются важным, но не единственным фактором риска перелома), но и клинические факторы риска. Наиболее значимы-

ми, влияние которых на риск переломов было доказано в различных исследованиях, систематических обзорах и метаанализах, оказались пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), курение, злоупотребление алкоголем, предшествующие переломы, перелом шейки бедра у родителей, прием системных глюкокортикостероидов, наличие ревматоидного артрита и некоторых других заболеваний и состояний, приводящих к развитию вторичного остеопороза [4]. Влияние этих факторов на увеличение риска переломов довольно велико, поэтому они были использованы в предложенном Всемирной организацией здравоохранения новом алгоритме для определения десятилетней вероятности возникновения остеопоротического перелома (Fracture Risk Assessment Tool – FRAX®).

Инструмент FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), представляющий собой компьютерную программу, рассчитывает десятилетний абсолютный риск основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедренной кости, позвонка, плечевой кости или предплечья) и перелома бедра для конкретного пациента на основе оценки перечисленных клинических факторов в комбинации как с показателем МПК шейки бедра, так и без него, с учетом ИМТ. Принимая во внимание, что эпидемиологические данные по частоте переломов имеют свои особенности в каждой стране, были разработаны отдельные алгоритмы. В течение последних двух лет появилась возможность использовать этот инструмент прогнозирования и в России. В его

Никитинская Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории остеопороза ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН. **Торопцова Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, руководитель лаборатории остеопороза ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН.

Для корреспонденции: Никитинская Оксана Анатольевна – 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН. Тел.: +7 (910) 433 10 21; +7 (499) 615 93 64. E-mail: NikitinskayaOx@yandex.ru

Nikitinskaya Oksana Anatol'evna – PhD, scientific worker, Laboratory of Osteoporosis, Nasonova Research Institute of Rheumatology. **Torop-tsova Natal'ya Vladimirovna** – MD, PhD, Head of the Laboratory of Osteoporosis, Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Correspondence to: Nikitinskaya Oksana Anatol'evna – 34A Kashirskoe shosse, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (910) 433 10 21; +7 (499) 615 93 64. E-mail: NikitinskayaOx@yandex.ru

основу легли данные эпидемиологических исследований, проведенных в нескольких городах Российской Федерации. Одновременно с этим были рассчитаны пороги терапевтического вмешательства в зависимости от возраста пациента и значения риска основных остеопоротических переломов. Возможность использования алгоритма FRAX® без измерения МПК для решения вопроса о назначении антиостеопоротического лечения представляется актуальной для нашей страны ввиду того, что в отличие от крупных городов большинство населенных пунктов не располагают денситометрами. В то же время высокая прогностическая ценность метода для широкой клинической практики нуждается в подтверждении.

Целью нашего исследования была оценка чувствительности и специфичности российской модели FRAX® у женщин в возрасте 50 лет и старше.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В пилотное исследование были включены 117 женщин в возрасте от 50 до 79 лет (средний возраст $64 \pm 7,1$ года), обследованных в 2003 г. в ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, на которых ретроспективно можно было заполнить вопросник FRAX® для определения десятилетнего абсолютного риска переломов.

Риск основных остеопоротических переломов оценивался в соответствии с порогом терапевтического вмешательства, предложенного Российской ассоциацией по остеопорозу в 2012 г., как без, так и с учетом денситометрических показателей плотности кости. В 2013 г. проведен телефонный опрос для регистрации возможных переломов за прошедший десятилетний период.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.0. Чувствительность рассчитывалась как доля лиц, у которых случился новый перелом и был высокий риск, полученный по FRAX®, от всех тех, у кого случился перелом. Специфичность определялась как доля лиц, у которых наличие нового перелома было изучаемым тестом отвергнуто, от людей, у которых за десятилетний период переломы не произошли.

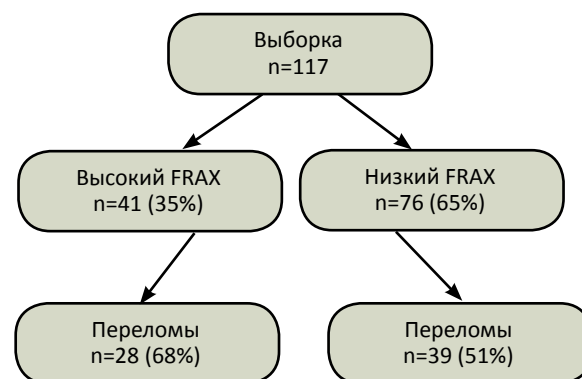
РЕЗУЛЬТАТЫ

За десятилетний период переломы различных локализаций при минимальном уровне травмы произошли у 67 (57%) женщин (переломы пальцев рук, ног и костей черепа не учитывались). Общая характеристика женщин, включенных в исследование, приведена в таблице.

Пациентки в группах с новыми переломами и без них не различались по возрасту и ИМТ. Средний показатель FRAX® для основных остеопоротиче-

ских переломов без учета МПК у лиц с вновь случившимися переломами, как следовало ожидать, был выше, чем у пациенток без таковых ($p=0,005$), а средние значения FRAX® для переломов бедра в этих группах статистически не различались. Аналогичные данные были получены и при включении в модель показателей МПК шейки бедра.

Значения FRAX® без учета МПК выше порога терапевтического вмешательства были выявлены у 41 (35%) анкетированного (см. рисунок). Достоверных различий по частоте встречаемости высоких показателей FRAX® как для основных остеопоротических переломов, так и только для переломов бедра среди пациенток с новыми переломами и без таковых установлено не было (см. таблицу). Чувствительность российской модели FRAX® без учета показателей МПК для основных остеопоротических переломов составила 42%, специфичность – 74%. Прогностическая ценность положительного результата оказалась 68%, отрицательного – 47% с индексом точности теста 55%. С учетом показателей МПК шейки бедра чувствительность алгоритма FRAX® для основных остеопоротических переломов уменьшилась и составила лишь 28%, в то время как специфичность увеличилась до 84%.



Частота высокой и низкой десятилетней вероятности переломов и вновь случившихся переломов в обследованной выборке

Среди женщин с переломами в течение десятилетнего периода достоверно чаще отмечались переломы в анамнезе по сравнению с теми лицами, у которых они не произошли ($p=0,02$). Наличие переломов в анамнезе увеличивало риск последующих в 2,7 раза (отношение шансов (ОШ) 2,74 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,21-6,28], $p=0,02$) независимо от показателя FRAX®. При значении FRAX® выше порога терапевтического вмешательства и ранее перенесенных переломах риск новых переломов увеличивался в 10,8 раза (ОШ 10,78 [95% ДИ 2,48-55,97], $p=0,0001$).

Общая характеристика женщин, включенных в исследование

Параметр	С переломами (n=67)	Без переломов (n=50)	p
Средний возраст, годы	63,3±7,0	61,1±7,1	0,09
ИМТ	27,7±3,6	26,2±4,9	0,07
FRAX общий, %	17,7±7,7	13,6±6,2	0,005
FRAX бедро, %	3,0±2,5	2,3±2,2	0,12
Переломы в анамнезе, n (%)	41 (61%)	19 (38%)	0,02
Перелом бедра у родителей, n (%)	11 (16%)	6 (12%)	0,5
Курение, n (%)	5 (7%)	7 (14%)	0,2
Прием глюкокортикостероидов, n (%)	6 (9%)	0	0,03
Ревматоидный артрит, n (%)	4 (6%)	0	0,07
Ранняя менопауза, n (%)	15 (22%)	16 (32%)	0,24
Остеопороз L1-L4 и/или бедра	36 (54%)	30 (60%)	0,5
Высокий FRAX общий, n (%)	28 (42%)	13 (26%)	0,08
Высокий FRAX общий с МПК бедра, n (%)	19 (28%)	8 (16%)	0,12
Высокий FRAX бедро, n (%)	24 (36%)	12 (24%)	0,17
Высокий FRAX бедро с МПК бедра, n (%)	14 (21%)	9 (18%)	0,7

По таким факторам риска, как перелом бедра у родителей, курение, наличие ревматоидного артрита и других причин вторичного остеопороза, группы не различались, но оказалось, что среди пациенток с вновь произошедшими переломами было достоверно больше тех, кто получал глюкокортикостероиды ($p=0,03$). Курение, ранняя менопауза, перелом бедра у родителей в сочетании с высоким значением FRAX® не оказали дополнительного влияния на увеличение риска новых переломов. У лиц с высокими значениями FRAX® не было выявлено различий по частоте встречаемости отдельных факторов риска независимо от того, произошёл у них перелом или нет.

У 17 (25%) человек за 10 лет произошло более одного перелома, при этом только девять из них имели показатели FRAX® выше порога терапевтического вмешательства для основных переломов и восемь – для перелома бедра. При сравнении возраста, ИМТ и средних значений FRAX® мы не обнаружили достоверного различия по частоте различных факторов риска остеопороза между лицами с одним и множественными переломами.

Поскольку в динамике регистрировались все переломы, произошедшие при минимальной травме, мы выделили группу пациенток, у которых случились остеопоротические переломы, прогнозируемые FRAX®: бедра, плеча, предплечья и клинические переломы позвонков. Таких женщин оказалось 56 из 67 (84%), среди них у 4 (6%) случился перелом бедра. Высокий показатель FRAX® для основных переломов в этой группе был выявлен у 22 (39%), а для переломов бедра – у 21 (38%) человека. В данном случае чувствительность и специфичность российской модели FRAX® без учета показателей МПК для основных остеопоротических переломов существенно не изменились и составили 40 и 70%

соответственно. У всех женщин с произошедшими переломами бедра показатель FRAX® для этой локализации перелома был больше 3%, однако только у трех из них было высокое значение FRAX® для основных переломов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного пилотного исследования выяснилось, что российская модель FRAX® без учета показателей МПК предсказала риск основных остеопоротических переломов у 42% пациенток с вновь произошедшими в течение десятилетнего периода переломами, в то время как использование этого алгоритма с добавлением МПК шейки бедра даже снизило этот показатель до 28%. Прогностическую ценность модели определения абсолютного риска перелома бедра мы оценить не смогли, так как за указанный период произошли всего четыре таких перелома. В то же время у 3 (75%) пациенток, у которых случился перелом, значения FRAX®, независимо от того, вносились в модель показатели МПК или нет, были выше 3%, что является порогом для терапевтического вмешательства. Результаты, аналогичные нашим, были получены в одном из последних исследований на испанской когорте, в которой FRAX® без учета МПК предсказал риск основных остеопоротических переломов у 41,1% женщин [5]. При расчете десятилетнего риска перелома с использованием показателей костной денситометрии модель FRAX® предсказала переломы несколько лучше – у 46% пациенток. В этой работе были представлены и результаты прогнозирования риска перелома бедра, который составил 35,5% без учета и 42,8% – с учетом МПК бедра. Низкая чувствительность алгоритма десятилетнего абсолютного риска переломов (48-50%) была продемонстрирована еще на двух

когортах французских женщин, различавшихся по возрасту. При этом отмечалось, что прогностическая ценность данного теста для переломов была выше, чем использование только показателей МПК [6, 7].

В нескольких других работах было установлено, что использование алгоритма FRAX® не имеет существенного прогностического значения в отношении риска переломов, но обладает высоким потенциалом для выявления остеопороза, подтвержденного денситометрическим обследованием [8, 9]. Результаты нашего исследования не позволяют говорить о том, что российская модель алгоритма хорошо прогнозирует остеопороз, так как он выявлялся при денситометрии с одинаковой частотой у пациенток как с высокими значениями FRAX®, так и с низкими (в 53 и 52% случаев соответственно).

Ранее считалось, что МПК аксиальных отделов, измеренная с помощью денситометрии, является лучшим прогностическим фактором перелома [10], однако в нашей выборке низкая МПК определялась только у 54% женщин с новыми переломами, в то время как у пациенток без них остеопороз выявлялся в 60% случаев. Эти результаты свидетельствуют о том, что МПК является важным, но не основным предиктором перелома. В этой связи подчеркнем: на риск перелома влияют и другие факторы, которые не учитываются в модели FRAX®. Падения и их частота в анамнезе, мышечная слабость, или саркопения, низкая физическая активность также влияют на повышение риска перелома. Использование показателей десятилетнего абсолютного риска в сочетании с дополнительными факторами может повысить прогностическую ценность инструмента. Так, например, предпринимались попытки оценить прогностическое значение FRAX® совместно с показателями МПК поясничного отдела позвоночника или с учетом поправочных коэффициентов, полученных при делении случившихся переломов в длительно наблюдаемых выборках на ожидаемые переломы [5]. И если добавление показателей МПК позвоночника не оказывало существенного влияния на прогнозирование перелома, то калибровка модели FRAX® на описанный выше коэффициент повышала ее прогностический потенциал.

Отметим, что в исследование были включены женщины, которые на момент начала исследования не получали антиостеопоротического лечения, однако в течение последующих 10 лет пациентки получали терапию остеопороза, влияние которой на риск переломов мы не оценивали. Это может быть одним из ограничивающих факторов, повлиявших на полученные результаты. Тем не менее мы не могли при оценке переломов исключить этих пациенток из анализа, так как большинство из них

имели высокий риск нового перелома. Еще один фактор, который мог снизить риск переломов, – дополнительный прием препаратов кальция и витамина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами предварительные данные указывают на низкую чувствительность и специфичность настоящей версии порога терапевтического вмешательства в российской модели FRAX® для основных остеопоротических переломов, что требует проведения дальнейших эпидемиологических исследований для коррекции алгоритма.

Литература

1. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, De Laet C, Jönsson B. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2004;15(1):38-42.
2. Huntjens KM, Kosar S, van Geel TA, Geusens PP, Willems P, Kessels A, Winkens B, Brink P, van Helden S. Risk of subsequent fracture and mortality within 5 years after a non-vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2010;21(12):2075-82.
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1-2):136.
4. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1033-46.
5. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, Puchol N, Gene E, Casado E, Sancho P, Solà S, Torán P, Iglesias M, Gisbert MC, López-Expósito F, Pujol-Salud J, Fernandez-Hermida Y, Puente A, Rosàs M, Bou V, Antón JJ, Lansdberg G, Martín-Sánchez JC, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:204.
6. Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res.* 2010;25(5):1002-9.
7. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res.* 2010;25(10):2101-7.
8. Azagra Ledesma R, Prieto-Alhambra D, Encabo Duró G, Casado Burgos E, Aguyé Batista A, Díez-Pérez A; grupo de estudio FRIDEX. Usefulness of FRAX tool for the management of osteoporosis in the Spanish female population. *Med Clin (Barc).* 2011;136(14):613-9.
9. Azagra R, Zwart M, Aguyé A, Encabo G. Precautions required on using the predictive thresholds of the FRAX® tool to decide the need for an axial bone density scan in the Spanish population. *Aten Primaria.* 2012;44(3):183-4.

10. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Delmas PD, Dequeker J, Dilsen G, Falch JA, Felsch B, Felsenberg D, Finn JD, Gennari C, Hoszowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Marchand F, Masaryk P, Matthias C, Miazgowski T,

Naves-Diaz M, Pols HA, Poor G, Rapado A, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, O'Neill TW. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2002;13(7):565-71.

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Пампутис С.Н., Александров Ю.К., Лопатникова Е.Н.

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России (ЯГМА);
150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, Российская Федерация

Актуальность. Патопизиологическое взаимодействие между витамином D и гиперпаратиреозом находится на стадии изучения, оно никогда не исследовалось систематически и в настоящее время остается не совсем понятным.

Цель — определить влияние недостатка/дефицита витамина D на клиническое течение гиперпаратиреоза, а также на до- и послеоперационный период у больных с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ).

Материал и методы. В алгоритм лабораторного и инструментального обследования 374 пациентов с повышенным уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) добавлены определение уровня витамина D, проба с альфакальцитолом и тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия с определением уровня ПТГ в смыве из иглы.

Результаты. Определение уровня витамина D дает возможность дифференцировать легкую форму ПГПТ от вторичного гиперпаратиреоза на фоне недостатка/дефицита витамина D. Информация о недостатке/дефиците витамина D на дооперационном этапе у больных с ПГПТ позволяет в послеоперационном периоде прогнозировать значительное снижение уровня ионизированного кальция.

Заключение. Определение уровня витамина D является необходимым компонентом лабораторной диагностики у всех пациентов с повышением уровня ПТГ. У всех пациентов с нормокальциемией, нормокальциурией и повышенным уровнем ПТГ для верификации гиперпаратиреоза необходимо использовать тест с назначением альфакальцитолом. Нормокальциемический вариант ПГПТ обусловлен недостатком/дефицитом витамина D. Информация о наличии дефицита/недостатка витамина D у пациентов с ПГПТ на дооперационном этапе дает возможность предположить существенное снижение уровня ионизированного кальция в крови после паратиреоидэктомии и своевременно начать пероральное лечение гипокальциемии, а в послеоперационном периоде позволяет дифференцировать рецидив ПГПТ от недостатка/дефицита витамина D и тем самым избежать дополнительного обследования и ненужных повторных операций.

Ключевые слова: витамин D, эндокринная хирургия, гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, кальций.

VITAMIN D VALUE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERPARATHYROIDISM

Pamputis S.N., Alexandrov Yu.K., Lopatnikova E.N.

Yaroslavl State Medical Academy (YSMA); 5 Revolyutsionnaya ul., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

Background: Pathophysiologic interaction between vitamin D and hyperparathyroidism (HPT) is under investigation, never being systematically studied and remaining incompletely understood till now.

Aim: To define the effect of vitamin D insufficiency/deficiency on the clinical course of HPT as well as on the pre- and postoperative periods in patients with primary HPT.

Materials and methods: Definition of vitamin D level, a test with alfacalcidol, and a fine-needle aspiration puncture biopsy together with determination of parathyroid hormone (PTH) level in the needle lavage were included into the laboratory and instrumental examination of 374 patients with increased PTH level.

Results: Definition of the vitamin D level gives a chance to differentiate between a mild form of primary HPT and secondary HPT in patients with vitamin D insufficiency/deficiency. Information on the vitamin D insufficiency/deficiency in primary HPT patients at the pre-surgical stage allows to forecast significant decrease in the ionized calcium level in the postoperative period.

Conclusion: Definition of vitamin D level is a necessary component of laboratory diagnostics in all patients with a raised PTH level. Every patient with normocalcemia, normocalciuria and increased PTH level should undergo verification of HPT using the test with alfacalcidol. Normocalcemic variant of primary HPT is due to the vitamin D insufficiency/deficiency. The vitamin D insufficiency/deficiency, defined in patients at the pre-surgical stage, gives an opportunity to suggest a significant decrease in the serum ionized calcium level after parathyroidectomy and to start in time an oral treatment of hypocalcemia, providing differentiation between primary HPT recurrence and vitamin D insufficiency/deficiency in postoperative period, thereby avoiding additional observation and unjustified repeated operations.

Key words: vitamin D, endocrine surgery, hyperparathyroidism, parathyroid hormone, calcium.

В настоящее время недостаточная обеспеченность витамином D характерна для основной массы населения умеренных географических широт [1], а в некоторых странах дефицит витамина D признан пандемическим заболеванием [2]. Недостаток/дефицит витамина D, наряду с нарушениями обмена веществ, детским ожирением, сахарным диабетом,

гипертонией, йододефицитными заболеваниями и остеопорозом, является основной проблемой общественного здравоохранения [3]. Национальные опросы, проведенные в разных странах, показали высокую распространенность этих заболеваний и факторов их риска. Дефицит витамина D может быть также модифицируемым фактором риска раз-

вития сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Ряд исследователей указывают на важное значение оценки роли витамина D в прогнозе больных злокачественными опухолями, так как отмечена высокая распространенность недостатка этого показателя среди онкологических больных [5, 6]. Дефицит витамина D может служить прогностическим маркером смертности, дополнительное назначение препаратов витамина D значительно снижает общую смертность среди пожилых людей [7, 8]. Повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) считают первым индикатором дефицита витамина D [9]. Эпидемиологические исследования в разных странах указывают на связь низкого уровня витамина D с отрицательным влиянием на костную систему у пожилых людей и развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [10, 11, 12, 13]. Специалисты, занимающиеся этой проблемой, утверждают, что дефицит витамина D распространен и у больных с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) [14]. Высказывается предположение, что нарушение физиологического действия витамина D является одним из факторов, предрасполагающих к развитию аденомы околощитовидных желез (ОЩЖ) [15]. Патологическое взаимодействие между витамином D и ПГПТ находится на стадии изучения [16], оно никогда не исследовалось систематически [4] и в настоящее время остается неясным [17].

Цель работы – определить влияние недостатка/дефицита витамина D на клиническое течение до и послеоперационного периода у больных с ПГПТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2011 по 2013 г. в клинику Ярославской государственной медицинской академии были направлены 374 больных с повышенным уровнем ПТГ. В это число не вошли пациенты из отделений гемодиализа, имеющие ВГПТ на фоне хронической болезни почек, и лица с повышением уровня ПТГ, имеющие заболевания или состояния, существенно снижающие всасывание кальция: операции на кишечнике, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, целиакия. Больные были направлены

из эндокринологического центра, из центра диагностики и лечения остеопороза, от эндокринологов, травматологов и урологов поликлиник города.

Все пациенты были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли пациенты с легкой формой ПГПТ, не требовавшие оперативного лечения и находившиеся под наблюдением (n=56), во 2-ю – с ВГПТ на фоне недостатка/дефицита витамина D, требующие консервативного лечения (n=212), и в 3-ю – с ПГПТ, которым выполнено оперативное лечение (n=106): традиционная паратиреоидэктомия (n=86) и малоинвазивное хирургическое лечение – интерстициальная лазерная фотокоагуляция (n=20).

Согласно стандартам, при подозрении на гиперпаратиреоз определялись уровни ПТГ, ионизированного или общего кальция (в зависимости от возможностей территориальных лабораторий), фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина и мочевины, кальция в суточной моче. В качестве дифференциальной диагностики использовали пробу с альфакальцидолом. Из методов инструментальной диагностики использовали ультразвуковое исследование органов шеи, брюшной полости и забрюшинного пространства, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA), в сомнительных случаях – сцинтиграфию с последующей однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) с использованием индикатора ^{99m}Tc -МИБИ, реже – магнитно-резонансную или компьютерную томографию органов шеи и средостения и по показаниям – рентгенографию различных отделов скелета. При визуализации объемных образований в проекции ОЩЖ использовали тонкоигльную аспирационную пункционную биопсию с определением уровня ПТГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе увеличения числа больных и накопления диагностического опыта мы обратили внимание на пациентов с нормокальциемическим вариантом легкого ПГПТ с незначительным повышением уровня ПТГ (ср. $126,3 \pm 10,4$ пг/мл), которых по мере

Пампутис Сергей Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета ЯГМА. **Александров Юрий Константинович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета ЯГМА. **Лопатникова Елена Николаевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии педиатрического факультета ЯГМА.

Для корреспонденции: Пампутис Сергей Николаевич – 150035, г. Ярославль, ул. Ньютона, д. 40, кв. 9. Тел.: +7 (902) 334 55 59. E-mail: pamputis@yandex.ru

Pamputis Sergey Nikolaevich – MD, PhD, Assistant Professor, the Chair of Surgical Diseases, Pediatric Faculty, YSMA. **Alexandrov Yury Konstantinovich** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Surgical Diseases, Pediatric Faculty, YSMA. **Lopatnikova Elena Nikolaevna** – MD, PhD, Assistant Professor, the Chair of Therapy, Pediatric Faculty, YSMA.

Correspondence to: Pamputis Sergey Nikolaevich – 40 N'yutona ul., 9, Yaroslavl, 150035, Russian Federation. Tel.: +7 (902) 334 55 59. E-mail: pamputis@yandex.ru

работы становилось все больше и больше. Эта группа пациентов не требовала оперативного лечения, но отсутствие консервативного лечения вынуждало их находиться длительное время под наблюдением. Мы также обратили внимание на пациентов с гипокальциемией и незначительным повышением уровня ПТГ (ср. $116,3 \pm 8,1$ пг/мл), которым назначалась консервативная терапия. С появлением возможности лабораторно определять уровень витамина D в крови мы у всех пациентов с повышенным уровнем ПТГ ввели в диагностический алгоритм определение и этого показателя.

В группе пациентов, которым не требовалось оперативное лечение, оказались пациенты с легкой формой ПГПТ и ВГПТ с дефицитом витамина D. Возможность дифференцировать эти два заболевания дает определение уровня витамина D. Диагностическая тактика заключалась в следующем: пациентам с незначительным повышением уровня ПТГ (ср. $126,3 \pm 10,4$ пг/мл) и нормокальциемией, с нормо- или гипокальциурией, с нормальным уровнем креатинина, с отсутствием увеличенных ОЩЖ по данным УЗИ органов шеи назначали аналоги активного метаболита витамина D (альфакальцидол) в дозе 0,25-1,5 мкг в сутки с длительностью терапии 2 месяца и последующим контролем уровней ПТГ, кальция ионизированного и кальция в суточной моче. При еще большем повышении уровня ПТГ и при увеличении уровня кальция ионизированного в крови выше нормы на фоне проводимой терапии выставлялся диагноз ПГПТ легкой формы, а лечение альфакальцидолом прекращалось. При уровне ПТГ до 100 пг/мл (норма 15-65 пг/мл) сцинтиграфия с последующей ОФЭКТ не проводилась из-за неинформативности исследований. Пациенты с уровнем ПТГ более 100 пг/мл направлялись на сцинтиграфию и ОФЭКТ. В отсутствие очага накопления радиофармпрепарата (РФП) пациентов переводили в группу наблюдения с ежегодным выполнением контрольных анализов и инструментального обследования. При обнаружении очага накопления РФП (одной или нескольких измененных ОЩЖ) вопрос об оперативном лечении решался исходя из наличия и тяжести остеопороза или мочекаменной болезни.

При снижении уровня ПТГ, повышении уровня кальция в суточной моче и сохраняющейся нормокальциемии на фоне лечения альфакальцидолом диагностировали ВГПТ, и консервативное лечение продолжалось параллельно с консервативным лечением остеопороза под контролем лабораторных показателей и данных остеоденситометрии.

Изучение уровня витамина D в крови позволило разделить наших пациентов ($n=212$) на две группы: 137 (64,6%) из них были с недостатком витами-

на D (10-20 мкг) и 75 (35,4%) – с его дефицитом (<10 мкг). Пациентам с недостатком витамина D требовались дозировки альфакальцидола 0,25-0,75 мкг 1 раз в сутки, а пациентам с дефицитом этого витамина – от 1,0 до 2,0 мкг 1 раз в сутки.

Таким образом, для верификации гиперпаратиреоза у всех пациентов с нормокальциемией, нормокальциурией/гипокальциурией и повышением уровня ПТГ мы использовали тест с назначением альфакальцидола. У пациентов с гиперкальциемией, нормокальциурией или гиперкальциурией и повышенным уровнем ПТГ альфакальцидол на дооперационном этапе не назначали. При нормокальциурии/гипокальциурии, нормокальциемии/гипокальциемии и повышенном уровне ПТГ альфакальцидол назначали с лечебной целью.

Пациентам с ПГПТ, которым было выполнено хирургическое лечение ($n=106$), в алгоритм дооперационного обследования также было введено определение уровня витамина D. В большинстве случаев (91 пациент) был выявлен недостаток/дефицит витамина D – ср. $6,8 \pm 2,3$ нг/мл (норма 20-50 нг/мл), у остальных (15 больных) уровень витамина D был в норме – ср. $31,2 \pm 4,7$ нг/мл. Так называемый нормокальциемический вариант ПГПТ может быть обусловлен как раз недостатком/дефицитом витамина D: у пациентов с нормальным уровнем витамина D средний уровень кальция ионизированного в крови был выше нормы – $1,26 \pm 0,02$ ммоль/л (норма 1,05-1,23 ммоль/л), а нормокальциемия (ср. $1,11 \pm 0,05$ ммоль/л) была у пациентов с недостатком/дефицитом витамина D. Очевидно, низкий уровень витамина D не имеет большого значения для течения ПГПТ на дооперационном этапе.

Было отмечено, что в раннем послеоперационном периоде у пациентов с недостатком/дефицитом витамина D гипокальциемия развивалась тяжелее (ср. $0,85 \pm 0,03$ ммоль/л), чем у больных с его нормальным содержанием (ср. $1,01 \pm 0,03$ ммоль/л). Это требовало назначения более высоких доз альфакальцидола: в среднем $3,0 \pm 0,5$ мкг/сут в сравнении с $1,5 \pm 0,5$ мкг/сут соответственно. Наличие данных об уровне витамина D позволило изменить тактику ведения пациентов с ПГПТ в раннем послеоперационном периоде. Поскольку недостаток/дефицит витамина D был известен до операции, больным в раннем послеоперационном периоде при появлении минимальных симптомов гипокальциемии (парестезии в пальцах рук, на лице, волосистой части головы) сразу назначался альфакальцидол перорально в капсулах в дозе 1,0-3,0 мкг 1 раз в день без назначения внутривенных инъекций кальцийсодержащих растворов. Дозировка зависела от уровня ионизированного кальция и витамина

D до операции. Такая тактика исключает внезапно развивающуюся клиническую гипокальциемию с судорожным синдромом. Таким образом, информация о недостатке/дефиците витамина D на дооперационном этапе дает возможность прогнозировать снижение уровня кальция ионизированного после операции и при минимальных проявлениях гипокальциемии своевременно начать пероральную терапию альфакальцидолом минуя внутривенное введение кальцийсодержащих препаратов.

В качестве критерия эффективности выполненной операции (удаление измененной ОЩЖ) и в связи с отсутствием технической возможности определять уровень ПТГ интраоперационно использовали определение этого показателя на следующий день после оперативного лечения. При снижении уровня ПТГ до нормы или больше чем вдвое от дооперационного уровня можно судить о радикальности выполненной операции еще до получения гистологического заключения. Однако в среднем через 1 месяц после оперативного лечения уровень ПТГ у 85% пациентов в среднем повышался до $121,2 \pm 7,8$ пг/мл. Такая ситуация могла свидетельствовать о недостаточном объеме выполненной операции, оставлении увеличенных ОЩЖ, что повлекло бы за собой дополнительное обследование и возможную повторную операцию. Однако у пациентов с известным до операции низким уровнем витамина D в крови, получавших пероральный альфакальцидол в послеоперационном периоде, повышенный уровень ПТГ снижался до нормальных значений. Таким образом, информация о низком уровне витамина D в крови на дооперационном этапе у больных с ПГПТ позволяет в послеоперационном периоде дифференцировать рецидив ПГПТ от недостатка/дефицита витамина D и тем самым избежать ненужного дообследования и неоправданных повторных операций.

Выводы

1. Определение уровня витамина D является необходимым компонентом лабораторной диагностики у всех пациентов с повышением уровня ПТГ.
2. У всех пациентов с нормокальциемией, нормокальциурией и повышенным уровнем ПТГ для верификации гиперпаратиреоза необходимо использовать тест с назначением альфакальцидола.
3. Нормокальциемический вариант ПГПТ обусловлен недостатком/дефицитом витамина D.
4. Информация о наличии дефицита/недостатка витамина D у пациентов с ПГПТ в послеоперационном периоде дает возможность дифференцировать рецидив ПГПТ от недостатка/дефицита витамина D и тем самым избежать дополнительно обследования и ненужных повторных операций.

5. Информация о наличии дефицита/недостатка витамина D у пациентов с ПГПТ в дооперационном периоде дает возможность предположить существенное снижение уровня кальция в крови после паратиреоидэктомии, что требует назначения препаратов активного метаболита витамина D даже при минимальных симптомах гипокальциемии.

Литература

1. Дедов ИИ, Мазурина НВ, Огнева НА, Трошина ЕА, Рожинская ЛЯ. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении. Ожирение и метаболизм 2011;(2):3-10. (Dedov II, Mazurina NV, Ogneva NA, Troshina EA, Rozhinskaya LYa. [Vitamin D metabolic disorders in obesity]. Ozhirenie i metabolism. 2011;(2):3-10. Russian).
2. Рожинская ЛЯ. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза. Лечащий врач. 2009;(3):22-7. (Rozhinskaya LYa. [Contemporary views on etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and treatment of primary hyperparathyroidism]. Lechashchiy vrach. 2009;(3):22-7. Russian).
3. Спиричев ВБ, Громова ОА. Витамин D и его синергисты. Земский врач. 2012;(2):33-8. (Spirichev VB, Gromova OA. [Vitamin D and its synergists]. Zemskiy vrach. 2012;(2):33-8. Russian).
4. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ. 2014;348:g1903.
5. Finkelmeier F, Kronenberger B, Köberle V, Bojunga J, Zeuzem S, Trojan J, Piiper A, Waidmann O. Severe 25-hydroxyvitamin D deficiency identifies a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma – a prospective cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(10):1204-12.
6. Garg MK. The intestinal calcitriol. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(Suppl1):S25-S28.
7. Hill TR, Aspray TJ, Francis RM. Vitamin D and bone health outcomes in older age. Proc Nutr Soc. 2013;72(4):372-80.
8. Nordenström E, Sitges-Serra A, Sancho JJ, Thier M, Almquist M. Vitamin D status in patients operated for primary hyperparathyroidism: comparison of patients from Southern and Northern Europe. Int J Endocrinol. 2013;164939.
9. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Pseudoarthrosis and fracture: interaction between severe vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. Singapore Med J. 2013;54(11):e224-7.
10. Rathi MS, Gonzalez S, Wright D, Ellis NR, Peacey SR. Management of hypovitaminosis D in patients with primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2014. [In print].
11. Resmini G, Tarantino U, Iolascon G. Vitamin D: role and opportunity to prescribe. Aging Clin Exp Res. 2013;25 Suppl 1: S125-7.
12. Schoenmakers I, Francis RM, McColl E, Chadwick T, Goldberg GR, Harle C, Yarnall A, Wilkinson J, Parker J, Prentice A, Aspray T. Vitamin D supplementation in older people (VDOP): Study protocol for a randomised controlled intervention trial with monthly oral dosing with 12,000 IU, 24,000 IU or 48,000 IU of vitamin D₃. Trials. 2013;14:299.
13. Schöttker B, Saum KU, Perna L, Ordóñez-Mena JM, Holleczeck B, Brenner H. Is vitamin D deficiency a cause of increased morbidity and mortality at older age or simply an indicator of poor health? Eur J Epidemiol. 2014;29(3):199-210.

14. Shriraam V, Mahadevan S, Anitharani M, Selvavinayagam, Sathiyasekaran B. National health programs in the field of endocrinology and metabolism – Miles to go. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):7-12.
15. Soskić S, Stokić E, Isenović ER. The relationship between vitamin D and obesity. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(6):1197-9.
16. Toriola AT, Nguyen N, Scheitler-Ring K, Colditz GA. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prognosis among cancer patients: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(6):917-933.
17. Walker MD, Cong E, Kepley A, Di Tullio MR, Rundek T, Homma S, Lee JA, Liu R, Young P, Zhang C, McMahon DJ, Silverberg SJ. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):671-80.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРЕДИКТОРЫ НИЗКОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Турова Е.Л.¹, Кожемякина Е.В.², Пухтинская П.С.², Лесняк О.М.²

¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (ГБУЗ СО «СОКБ №1»); 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России); 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация

Актуальность. Рассеянный склероз – хроническое аутоиммунное прогрессирующее заболевание нервной системы, характеризующееся повышенным риском переломов, обусловленным рядом причин, включая низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Согласно данным литературы, больные рассеянным склерозом уже в молодом возрасте могут иметь МПКТ ниже возрастной нормы. Факторы, ассоциирующиеся с низкой МПКТ у таких больных, нуждаются в изучении.

Цель – установить распространенность низкой МПКТ у больных рассеянным склерозом в молодом возрасте и выявить факторы, вызывающие ее снижение.

Материал и методы. Критерием включения в исследование являлся возраст мужчин – от 18 до 50 лет, женщин – от 18 лет до периода наступления менопаузы. Обследовано 163 пациента с рассеянным склерозом, их средний возраст составил 36,1±7,6 года. Женщин было 111 (68,1%), мужчин – 52 (31,9%). Ремиттирующий рассеянный склероз был у 121 (74,2%) больного, вторично-прогрессирующий – у 37 (22,7%), первично-прогрессирующий – у 5 (3,1%). Медиана балла по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) составила 3,5 [интерквартильный размах Q25; Q75 – 2,0; 5,5]. Медиана продолжительности заболевания была 8,5 [5,0; 14,0] года. Измерение МПКТ проводилось методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Исследование проведено в двух точках скелета: поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра.

Результаты. Снижение МПКТ ниже возрастной нормы по Z-критерию выявлено у 30 (18,4%) пациентов. Индекс массы тела (отношение шансов (ОШ) 0,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,7–0,9; p=0,001), продолжительность заболевания (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,0–1,2; p=0,023), число курсов глюкокортикостероидов (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0–1,6; p=0,03), курение (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,0–7,2; p=0,04) являются независимыми факторами низкой МПКТ в исследованной популяции больных рассеянным склерозом.

Заключение. У каждого четвертого больного рассеянным склерозом в молодом возрасте снижена МПКТ. Значимыми факторами, влияющими на МПКТ в исследованной популяции больных рассеянным склерозом молодого возраста, оказались продолжительность заболевания, низкий индекс массы тела, прием глюкокортикостероидов и курение.

Ключевые слова: рассеянный склероз, минеральная плотность костной ткани, остеопороз.

PREVALENCE AND PREDICTORS OF LOW BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN YOUNG AGE

Turova E.L.¹, Kozhemyakina E.V.², Pukhtinskaya P.S.², Lesnyak O.M.²

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1; 185 Volgogradskaya ul., Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

²Ural State Medical University, 3 Repin's ul., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

Background: Multiple sclerosis is a chronic autoimmune progressing disease of the nervous system characterized by increased fracture risk due to a series of causes including the low bone mineral density (BMD). According to the literature data, the multiple sclerosis patients of a young age can already have BMD under the age norm. Factors associated with low BMD in such patients need to be investigated.

Aim: Assessment of the prevalence of the low BMD level in young multiple sclerosis patients and revealing factors enabling its decrease.

Materials and methods: Age was a patient criterium for including into the study: 18 to 50 years for men and 18 to menopause – for women. Under examination there were 163 patients with multiple sclerosis, 111 women (68.1%) and 52 men (31.9%) with mean age of 36.1±7.6 years. Relapsing-remitting multiple sclerosis was diagnosed in 121 (74.2%) patients, secondary progressive multiple sclerosis – in 37 (22.7%), and primary progressive multiple sclerosis – in 5 (3.1%). Score median according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) was 3.5 (25% and 75% quartiles – [2,0; 5,5]). The median of the disease duration was 8.5 [5,0; 14,0] years. BMD measuring was carried out using dual-energy roentgen absorptiometry. Investigation was performed on two skeleton points: on the lumbar spine and proximal hip.

Results: Decrease of BMD to under the age norm according to Z-criterion was revealed in 30 (18.4%) patients. The results obtained has shown that the body mass index (odds ratio (OR) 0.8; 95% confidence interval (CI) 0.7-0.9, $p=0.001$), disease duration (OR 1.1; 95% CI 1.0-1.2, $p=0.023$), the number of gluco-corticosteroid therapy courses (OR 1.3; 95% CI 1.0-1.6, $p=0.03$), and smoking (OR 2.7; 95% CI 1.0-7.2, $p=0.04$) are independent factors causing low BMD values in the patient population of multiple sclerosis studied.

Conclusion. Every forth multiple sclerosis patient has decreased BMD in young age. Disease duration, low body mass index, gluco-corticosteroid taking, and smoking are significant factors influencing BMD in the young population of multiple sclerosis studied.

Key words: multiple sclerosis, bone mineral density, osteoporosis.

Рассеянный склероз – это хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы [1]. Эпидемиологические исследования показывают, что пациенты с рассеянным склерозом имеют в 1,2 раза больший риск какого-либо перелома, чем здоровые [2, 3]. Повышенный риск переломов при этом заболевании связан с рядом причин, включая низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ) [4] и высокий риск падений [5, 6]. В одном из исследований было показано, что каждый четвертый больной рассеянным склерозом в возрасте от 18 до 50 лет имеет снижение МПКТ относительно хронологического возраста [7]. Факторами, влияющими на МПКТ у этих больных, могут быть ограничение двигательной активности вследствие заболевания, использование лекарственных препаратов, а также другие причины.

Целью данного исследования было выявление распространенности низкой МПКТ у больных рассеянным склерозом молодого возраста и установление факторов, ассоциирующихся со снижением МПКТ у данной категории больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели на базе ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» проведено одномоментное исследование: с 2010 по 2012 г. обследовано 163 пациента с достоверным диагнозом «рассеянный склероз» по критериям MacDonald (2010). В исследование были включены мужчины в возрасте от 18 до 50 лет и женщины от 18 лет до периода наступления менопаузы. Женщин было 111 (68,1%), мужчин – 52

(31,9%). Средний возраст больных – $36,1 \pm 7,6$ года (минимальный – 19, максимальный – 49). Медиана продолжительности заболевания была 8,5 [интерквартильный размах Q25; Q75 – 5,0; 14,0] года. Ремиттирующий рассеянный склероз был у 121 (74,2%) больного, вторично-прогрессирующий – у 37 (22,7%), первично-прогрессирующий – у 5 (3,1%). Медиана балла по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) составила 3,5 [2,0; 5,5]. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $23,9 \pm 5,0$ кг/м².

Все пациенты заполняли опросник, в который включены указания на переломы в анамнезе, прием и дозы глюкокортикостероидов, курение, частоту падений и другие факторы риска переломов и низкой МПКТ.

Измерение МПКТ проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате Discovery (Hologic). Исследование выполнялось в двух точках скелета: поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра. Для интерпретации результатов DXA денситометрии использовался Z-критерий. Снижение костной массы ниже возрастной нормы диагностировали при Z-критерии $\leq -2,0$ стандартного отклонения (CO) [8].

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics 17.0. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде $M \pm s$, где M – среднее значение, s – стандартное отклонение. Данные с распределением, отличающимся от нормального, представлены в виде Me [25%; 75%], где Me – медиана, в квадратных скобках – интерквартильный размах:

Турова Елена Леонидовна – канд. мед. наук, врач-невролог, ГБУЗ СО «СОКБ №1». **Кожемякина Елена Владимировна** – аспирант кафедры семейной медицины, ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. **Пухтинская Полина Сергеевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры семейной медицины, ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. **Лесняк Ольга Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Для корреспонденции: Турова Елена Леонидовна – 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, ГБУЗ СО «СОКБ №1». Тел.: +7 (912) 610 93 62. E-mail: eturova@mail.ru

Turova Elena Leonidovna – PhD, physician-neurologist, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1. **Kozhemyakina Elena Vladimirovna** – intern of the Chair of Family Medicine, Ural State Medical University. **Pukhtinskaya Polina Sergeevna** – PhD, Assistant of the Chair of Family Medicine, Ural State Medical University. **Lesnyak Ol'ga Mikhaylovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Family Medicine, Ural State Medical University.

Correspondence to: Turova Elena Leonidovna – 185 Volgogradskaya ul., Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1, Yekaterinburg 620102, Russian Federation. Tel.: +7 (912) 610 93 62. E-mail: eturova@mail.ru

нижний – 25%, верхний – 75% интервалы. Для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 , для количественных показателей в двух группах применялся тест Манна – Уитни, в нескольких группах использовался дисперсионный анализ. Были также проведены однофакторный и регрессионный анализы. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало, что уменьшение МПКТ ниже возрастной нормы по Z-критерию во всех обследованных отделах скелета выявлено у 30 (18,4%) пациентов. Из них снижение Z-критерия $\leq -2,0$ СО только в поясничном отделе обнаружено у 9 (30%) пациентов, в области шейки бедра – у 3 (10%), в области бедра в целом – у 5 (16,7%), в нескольких точках скелета – у 13 (43,3%).

Результаты изучения некоторых факторов риска низкой МПКТ приведены в таблице. Обе группы не различались по возрасту ($p=0,6$), однако в группе больных с низкой МПКТ достоверно преобладали мужчины ($p=0,001$), лица с низким ИМТ ($p=0,000$), большим баллом по шкале EDSS ($p=0,01$), большей продолжительностью заболевания ($p=0,007$) и прогрессирующим типом течения рассеянного склероза ($p=0,000$).

В ходе однофакторного анализа было установлено, что мужской пол (отношение шансов (ОШ) 3,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4-6,9; $p=0,0007$), ИМТ ≤ 20 кг/м² (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,1-6,5; $p=0,03$), балл EDSS $\geq 6,0$ (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,6-8,6; $p=0,003$), продолжительность заболевания более 10 лет (ОШ 4,9; 95% ДИ 2,0-11,8; $p=0,000$), прогрессирующий тип течения заболевания (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,4-7,5; $p=0,005$), а также курение (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,3-7,0; $p=0,009$) оказывают отрицательное влияние на МПКТ.

Между группами не было разницы в приеме β -интерферона (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,5-2,4; $p=0,833$). Вместе с тем у больных с низкой МПКТ чаще применялись цитостатики – митоксантрон (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,5-10,4; $p=0,005$). Двоим больным ранее проводилась высокодозная химиотерапия с последующей аутотрансплантацией костного мозга. И хотя обе группы не различались по количеству больных, принимавших глюкокортикостероиды, в группе больных с МПКТ ниже возрастной нормы за весь период болезни было проведено достоверно больше курсов глюкокортикостероидов, чем в группе пациентов с нормальной МПКТ ($3,7 \pm 2,6$ и $2,4 \pm 1,9$ соответственно, $p=0,01$). В перерасчете на преднизолон в группе больных с МПКТ ниже возрастной нормы суммарная доза глюкокортикостероидов достоверно отличалась от таковой у больных с нор-

Факторы риска низкой МПКТ у больных рассеянным склерозом

Фактор	Больные с нормальной МПКТ (n=133)	Больные с МПКТ ниже возрастной нормы (n=30)	p
Возраст, годы	37 [30; 42,5]	36,5 [29,7; 40,5]	0,6
Мужчины, n (%)	36 (27,1%)	16 (53,4%)	0,001
Продолжительность рассеянного склероза, годы	7,0 [4,2; 14,0]	12,5 [8,9; 15,3]	0,007
ИМТ, кг/м ²	23,8 [21,3; 26,8]	20,5 [18,4; 23,1]	0,000
EDSS, баллы	3,5 [2,0; 5,0]	4,8 [3,3; 6,1]	0,01
Тип рассеянного склероза, n (%): ремиттирующий прогрессирующий	105 (78,9%) 28 (21,1%)	16 (53,3%) 14 (46,7%)	0,000
Прием цитостатиков, n (%)	13 (9,8%)	9 (30%)	0,000
Прием интерферонов, n (%)	77 (57,9%)	18 (60%)	0,65
Число курсов глюкокортикостероидов	2,4 $\pm$ 1,9	3,7 $\pm$ 2,6	0,01
Курение, n (%)	53 (39,8%)	20 (66,7%)	0,005

мальной МПКТ: 7000 [2350; 14220] мг и 4895 [2000; 9092] мг соответственно, $p=0,04$).

В результате проведенного регрессионного анализа оказалось, что ИМТ (ОШ 0,8; 95% ДИ 0,7-0,9; $p=0,001$), продолжительность заболевания (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,0-1,2; $p=0,023$), число курсов глюкокортикостероидов (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0-1,6; $p=0,03$), курение (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,0-7,2; $p=0,04$) являются независимыми факторами низкой МПКТ в исследованной популяции больных.

При интервьюировании 54 (33%) пациента указали по крайней мере на одно падение за последний год, 48 (29,4%) больных имели в анамнезе перелом костей. Из них в период заболевания перелом получили 18 (11,1%) больных. В основном это были переломы периферических костей, и только в одном случае – перелом вертела бедренной кости у больного с МПКТ ниже возрастной нормы. При этом в группе больных с нормальным значением МПКТ переломы на фоне заболевания выявлены у 11 (8,3%) пациентов, а в группе больных с МПКТ ниже возрастной нормы – у 7 (23,3%), $p=0,04$, причем у одной больной было два перелома. Диагноз остеопороза, в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, в исследованной популяции больных был установлен в 4,3% случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у каждого четвертого больного рассеянным склерозом в молодом возрасте имеется снижение МПКТ. Согласно данным литературы, снижение МПКТ в области бедра выявляется у 3-28% больных рассеянным склерозом, а в области поясничного отдела позвоночника – у 6-23% по сравнению с контрольной группой [9, 10, 11, 12]. В то же время М. Zorzon и соавт. не обнаружили снижения МПКТ, впрочем, изучаемая ими группа больных рассеянным склерозом имела низкий уровень инвалидизации по шкале EDSS: менее трех баллов [13].

В результате нашего исследования были выявлены факторы, оказывающие отрицательное влияние на МПКТ у больных рассеянным склерозом в молодом возрасте. Так, продолжительность заболевания более 10 лет повышала риск снижения МПКТ в 4,9 раза, инвалидизация по шкале EDSS $\geq 6,0$ балла – в 3,7, прогрессирующий тип течения заболевания – в 3,3, мужской пол – в 3,1, низкая масса тела – в 2,7, прием цитостатиков – в 4, курение – в 3 раза. Данные литературы подтверждают отрицательную корреляцию между уровнем EDSS и МПКТ [14]. Т. Terzi и соавт. также обнаружили статистически значимую отрицательную корреляцию между продолжительностью заболевания и МПКТ в области поясницы и шейки бедра [12].

В ходе нашего исследования были получены неожиданные результаты, касающиеся преобладания мужчин в группе больных с низкой МПКТ. Объяснения полученному факту мы не нашли.

Низкая масса тела является индикатором низкой МПКТ [15], что совпадает с результатами проведенного исследования у больных рассеянным склерозом. Наши данные подтвердили, что курение относится к значимым факторам риска развития остеопороза [16].

Ремиттирующее течение заболевания определяет необходимость многократного использования глюкокортикостероидов в терапии рассеянного склероза. Согласно результатам исследований, интермиттирующее введение глюкокортикостероидов имеет меньший отрицательный эффект на метаболизм костной ткани, чем постоянная терапия [17, 18]. Большинство исследователей не находят корреляции между кумулятивной дозой стероидов и МПКТ. Тем не менее в нашей работе мы отметили, что медиана суммарной дозы глюкокортикостероидов в группе больных с МПКТ ниже возрастной нормы превышала таковую у больных с нормальной МПКТ ($p=0,04$).

Эффект β -интерферона на состояние МПКТ не вполне ясен. В нашем исследовании не выявлено отрицательного влияния β -интерферона на состояние МПКТ, что согласуется с данными двух небольших исследований [19, 20].

После проведения многофакторного анализа выяснилось, что на МПКТ в исследованной популяции больных рассеянным склерозом влияют такие независимые факторы, как ИМТ, продолжительность заболевания, число курсов глюкокортикостероидов и курение. Исходя из полученных результатов, необходимо признать, что наблюдение за пациентами с рассеянным склерозом обязательно должно включать оценку состояния костной ткани в ближайшее время после установления диагноза и в динамике – по мере развития заболевания.

Литература

1. Гусев ЕИ, Бойко АН, Демина ТЛ. Рассеянный склероз. М.: Нефть и газ; 1997. (Gusev EI, Boyko AN, Demina TL. [Multiple sclerosis]. Moscow: Neft' i gaz; 1997. Russian).
2. Bazelier M, van Staa T, Leufkens H, Vestergaard P, Cooper C, Uitdehaag B, Lalmohamed A, de Criers F. Risk of fracture in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2010;21 (Suppl 3):S450-1.
3. Bazelier MT, de Vries F, Bentzen J, Vestergaard P, Leufkens HG, van Staa TP, Koch-Henriksen N. Incidence of fractures in patients with multiple sclerosis: the Danish National Health Registers. *Mult Scler.* 2012;18(5):622-7.
4. Cosman F, Nieves J, Komar L, Ferrer G, Herbert J, Formica C, Shen V, Lindsay R. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology.* 1998;51(4):1161-5.
5. Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson LG. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis – a longitudinal study. *Clin Rehabil.* 2009;23(3):259-69.

6. Peterson EW, Cho CC, von Koch L, Finlayson ML. Injurious falls among middle aged and older adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(6):1031-7.
7. Steffensen LH, Mellgren SI, Kampman MT. Predictors and prevalence of low bone mineral density in fully ambulatory persons with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2010;257(3):410-8.
8. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). ISCD Official Positions (Updated 2007). ISCD; 2007.
9. Cosman F, Nieves J, Komar L, Ferrer G, Herbert J, Formica C, Shen V, Lindsay R. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology.* 1998;51(4):1161-5.
10. Tüzün S, Altıntaş A, Karacan I, Tangürek S, Saip S, Siva A. Bone status in multiple sclerosis: beyond corticosteroids. *Mult Scler.* 2003;9(6):600-4.
11. Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab.* 2005;23(4):309-13.
12. Terzi T, Terzi M, Tander B, Cantürk F, Onar M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci.* 2010;17(10):1260-4.
13. Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, Giuntini D, Tonic M, Bosco A, Nasuelli D, Bratina A, Tommasi MA, Rudick RA, Cazzato G. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2005;12(7):550-6.
14. Hotermans C, Dive D, Rinkin C, Leroy M, Malaise M, Moonen G, Franchimont N. Hip bone mineral density is correlated with EDSS in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;257(3):410-8.
15. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330-8.
16. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):155-62.
17. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, Bertolotto A, Angeli A. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4923-8.
18. Then Bergh F, Kümpfel T, Schumann E, Held U, Schwan M, Blazevic M, Wismüller A, Holsboer F, Yassouridis A, Uhr M, Weber F, Daumer M, Trenkwalder C, Auer DP. Monthly intravenous methylprednisolone in relapsing-remitting multiple sclerosis – reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations. *BMC Neurol.* 2006;6:19.
19. Shuhaibar M, McKenna MJ, Au-Yeong M, Redmond JM. Favorable effect of immunomodulator therapy on bone mineral density in multiple sclerosis. *Ir J Med Sci.* 2009;178(1):43-5.
20. Varoglu AO, Varoglu E, Bayraktar R, Aygul R, Ulvi H, Yildirim K. The effect of interferon beta 1B on bone mineral density in multiple sclerosis patients. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2010;23(1):25-9.

ФАКТИЧЕСКОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ И КАЛЬЦИЕМ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ: ОЦЕНКА ПО ПОТРЕБЛЕНИЮ И КОНЦЕНТРАЦИИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Ходырев В.Н.¹, Лесняк О.М.¹, Мартинчик А.Н.², Максимов Д.М.¹

¹ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России); 620028, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт питания» РАМН (ФГБУ «НИИ питания» РАМН); 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация

Цель — оценка обеспеченности витаминами А, В₂, С, Е, β-каротином и кальцием при остеопорозе по потреблению и концентрации в плазме крови.

Материал и методы. Методом «случай – контроль» сформировано 108 пар «больной остеопорозом – здоровый» в возрасте 64,29±9,73 года. Изучение фактического питания проведено методом определения частоты потребления пищевых продуктов в течение месяца с использованием анкеты. На основании данных анализа частоты потребления пищи рассчитывали суточное потребление витаминов А, В₂, С, Е, β-каротина и кальция. В основной группе больных остеопорозом случайным методом выделена 60% выборка, в которой определена концентрация в плазме крови витаминов А, В₂, С, Е, β-каротина и кальция. Аналогичные исследования проведены у 60 человек из контрольной группы.

Результаты. Выявлено несоответствие между потреблением витаминов А, С и β-каротина с их уровнем в плазме крови, что позволило предположить повышенную потребность в этих нутриентах при остеопорозе. Согласно данным по потреблению кальция, каждого второго больного остеопорозом можно отнести к категории глубокой недостаточности потребления кальция (менее 500 мг/сут).

Заключение. Полученные данные подлежат детальному изучению, прежде всего на клиническом и биохимическом уровнях (отсутствие ферментативной обеспеченности усвоения кальция, клинические проявления недостаточной обеспеченности нутриентами). Знание этих вопросов позволило бы регулировать рацион питания в отношении потребления кальция при остеопорозе.

Ключевые слова: остеопороз, витамины, фактическое потребление, обеспеченность.

REAL INTAKE AND PROVISION WITH VITAMINS AND CALCIUM IN OSTEOPOROSIS: ASSESSMENT BY MEASURING INTAKE AND PLASMA CONCENTRATIONS

Khodyrev V.N.¹, Lesnyak O.M.¹, Martinchik A.N.², Maksimov D.M.¹

¹ Ural State Medical University; 3 Repina ul., Yekaterinburg, Sverdlovskaya oblast', 620028, Russian Federation

² Scientific Research Institute of Nutrition; 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

Aim: To assess the providing an organism with vitamins (A, B₂, C, E), β-carotene, and calcium in osteoporosis patients by measuring their intake and plasma concentrations.

Materials and methods: 108 pairs "osteoporosis patient – healthy volunteer" aged 64.29±9.73 years were formed using a "case-control" method. Real intake of vitamins and calcium was studied defining the frequency of food taking for a month using questionnaire method. Daily intake of vitamins A, B₂, C, E, β-carotene, and calcium was calculated based on the analysis of the frequency of food taking. Among the basic group, using randomized method, 60% of osteoporosis patients were selected who underwent definition of plasma levels of vitamins A, B₂, C, and E. The same study was performed in 60 control volunteers.

Results: Correlation of the intake of vitamins A, C, and β-carotene with their plasma levels wasn't noted. It may reveal an increased need in these nutrients in osteoporosis. According to the calcium intake, every osteoporosis patient can be attributed to a population category with deep insufficiency of calcium intake (less than 500 mg a day).

Conclusion: The data obtained need further investigation and, first of all, in clinical and biochemical fields (enzymatic non-provision for calcium uptake, clinical manifestations of insufficient provision with nutrients). Solution of these problems would enable regulation of food intake concerning calcium uptake in osteoporosis.

Key words: osteoporosis, vitamins, real food intake, provision.

Остеопороз – заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. По данным многоцентровых эпидемиологических исследований, остеопороз является одним из широко распространенных ревматических заболеваний. Так, среди лиц старше

50 лет в России его частота среди женщин составляет в среднем 30,5-33,1%, а среди мужчин – 22,8-24,1% [1].

Развитие остеопороза обусловлено влиянием многочисленных внутренних и внешних факторов, среди которых важную роль играет алиментарная

недостаточность, вызванная низким потреблением продуктов, богатых кальцием и витамином D [2]. Для метаболических процессов, связанных с костной тканью, большое значение имеют и другие витамины, в том числе А, С и группы В [3].

В ряде исследований и клинических испытаний выявлено положительное влияние пищевого потребления витамина С на минеральную плотность костей (МПК) [4], а также снижение риска остеопоротических переломов при высоком уровне его потребления [5]. Существуют единичные данные о том, что уровень потребления витамина В₂ с пищей позитивно коррелирует с МПК у мужчин и женщин старше 55 лет [6]. В отношении витамина А в литературе продолжается дискуссия о том, имеется ли связь между его высоким фактическим потреблением и повышенным риском переломов шейки бедра у женщин в постменопаузальном периоде [7].

Проведенные ранее единичные исследования потребления при остеопорозе витаминов А, В₂, С, Е, β-каротина и кальция разбросаны по всему миру и не дают принципиального ответа на вопрос об обеспеченности этими нутриентами [8, 9]. В России подобных исследований не проводилось.

Цель нашего исследования – оценка обеспеченности витаминами А, В₂, С, Е, β-каротином и кальцием у лиц с остеопорозом по фактическому потреблению (ФП) и концентрации в плазме крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Фактическое питание с расчетом среднесуточного потребления витаминов и кальция изучали у больных остеопорозом и условно здоровых лиц (контроль). Методом «случай – контроль» к каждому больному остеопорозом подобран здоровый человек, идентичный по возрасту, полу и времени обследования (табл. 1); подбор завершен формированием 108 пар «больной остеопорозом – здоровый».

Исследование проводили методом анализа частоты потребления 67 групп и индивидуальных пищевых продуктов в течение месяца, предшествующего опросу, с использованием анкеты, раз-

работанной в ФГБУ «НИИ питания РАМН» [10]. Данные опроса обрабатывались с помощью программы SRSS 8,0, в которой создан алгоритм для расчета и анализа индивидуального потребления пищи и конверсии данных о потреблении в величины потребления отдельных пищевых веществ [10]. На основании анализа рассчитывали суточное потребление витаминов А, В₂, С, Е, β-каротина и кальция. В ходе исследования проводилось изучение ФП в течение предшествующего месяца этих витаминов и кальция больными остеопорозом по сравнению с контролем, а также изучение связи ФП витаминов и кальция с обеспеченностью по их уровню в плазме крови.

В основной группе больных остеопорозом случайным методом выделена 60% выборка, в которой определена концентрация в плазме крови витаминов А, В₂, С, Е, β-каротина и кальция. Аналогичные исследования проведены у 60 человек из контрольной группы, отобранных случайно.

Концентрацию витамина С определяли методом визуального титрования реактивом Тильманса; витамина А, β-каротина и витамина Е – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; витамина В₂ – флуориметрически титрованием рибофлавинсвязывающим белком [11]. Уровень ионизированного кальция (Ca⁺⁺) в плазме крови (норма – 1,09–1,31 ммоль/л) определяли на аппарате ABL-505 фирмы Radiometr (Дания). При достаточной обеспеченности организма витаминами уровень витамина А в плазме крови находится в пределах 30–70 мкг/дл, β-каротина – более 20 мкг/дл, витамина Е – 0,8–1,5 мг/дл, рибофлавина – 5–20 нг/мл, витамина С – 0,40–1,80 мг/дл [11]. Лиц с уровнем витамина меньше нижней границы нормы [12] считали недостаточно обеспеченными (дефицитное состояние), а с уровнем менее 50% от нижней границы нормальных значений относили к глубокому дефициту. Забор крови для исследования проводили утром натощак.

Статистическую обработку полученных данных проводили с вычислением средней арифметиче-

Ходырев Виталий Николаевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. **Лесняк Ольга Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. **Мартинчик Арсений Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания ФГБУ «НИИ питания» РАМН. **Максимов Дмитрий Михайлович** – канд. мед. наук, ассистент кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Для корреспонденции: Ходырев Виталий Николаевич – 623101, Свердловская обл., г. Первоуральск, ул. Ленина, 45-а-128, Российская Федерация. Тел.: +7 (34392) 25 33 26. E-mail: vityalkhodyrev@yandex.ru

Khodyrev Vitaliy Nikolaevich – MD, PhD, Assistant of the Chair of Family Medicine, Ural State Medical University. **Lesnyak Ol'ga Mikhaylovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Family Medicine, Ural State Medical University. **Martinchik Arseniy Nikolaevich** – MD, PhD, Professor, Leading researcher, Laboratory of Nourishment Epidemiology, Scientific Research Institute of Nutrition. **Maksimov Dmitriy Mikhaylovich** – PhD, Assistant of the Chair of Family Medicine, Ural State Medical University.

Correspondence to: Khodyrev Vitaliy Nikolaevich – 45a Lenina ul., 128, Pervoural'sk, Sverdlovskaya oblast', 623101, Russian Federation. Tel.: +7 (34392) 25 33 26. E-mail: vityalkhodyrev@yandex.ru

ской (M), стандартного отклонения (SD), доверительного интервала (ДИ) для разности параметрических показателей и коэффициента линейной корреляции (r) Пирсона. Достоверными считали различия параметрических показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных остеопорозом и их здоровых «пар» составил $64,3 \pm 9,7$ года (мужчин – $63,7 \pm 8,9$ года, женщин – $64,3 \pm 9,8$ года). По полу и возрасту группы были практически идентичными, преобладали женщины. При исследовании энергетической ценности рациона питания обнаружено значимое ($p < 0,001$) снижение этого показателя у больных остеопорозом по сравнению с контролем, особенно у женщин (см. табл. 1).

Анализ фактического питания больных остеопорозом показал, что среднее абсолютное потребление витамина А отличалось от контроля по группе в целом ($p < 0,001$) преимущественно за счет женщин ($p < 0,001$). Среднее ФП витамина А в основной группе было на 43% меньше, чем в контроле. В силу малочисленности мужчин мы не получили различий, однако потребление витамина А у мужчин, больных остеопорозом, оказалось в 2,1 раза меньше, чем в контроле (табл. 2). При расчете плотности рациона на 1000 ккал (табл. 3) различия в потреблении витамина А в основной группе по сравнению с контролем сохранились ($p = 0,006$) только за счет женщин ($p = 0,01$). Концентрация витамина А в плазме крови больных остеопорозом была на 18,4% выше, чем в контроле ($p < 0,001$). Между тем в обеих группах уровень витамина А укладывался в рекомендуемые нормы обеспеченности ретинолом (табл. 4), а его дефицит определялся в единичных случаях. Корреляции между потреблением витамина А и его концентрацией в плазме крови ни у больных остеопорозом ($r = 0,09$; $p = 0,498$), ни в контроле ($r = 0,19$; $p = 0,123$) обнаружено не было.

Среднее ФП β -каротина при остеопорозе в целом по группе было ниже, чем в контроле (95% ДИ от -2,272 до -0,005; $p = 0,049$), при этом ни у мужчин ($p = 0,495$), ни у женщин ($p = 0,054$) статистически значимых различий не выявлено. При расчете нутриентной плотности на 1000 ккал достоверных различий в потреблении β -каротина больными остеопорозом по сравнению с контролем не обнаружено, однако больные остеопорозом потребляли β -каротина на 19,2% меньше, чем здоровые лица. Исследование концентрации этого витамина в плазме крови больных остеопорозом показало, что средний уровень этого показателя укладывался в рамки недостаточной обеспеченности и отличался от контроля ($p < 0,001$). Дефицит β -каротина при

остеопорозе наблюдался у 73% больных, а глубокий дефицит – у 33%. В контрольной группе уровень β -каротина в плазме крови соответствовал нормальным значениям. В контроле обнаружена прямая высокая корреляция между потреблением и концентрацией β -каротина в плазме крови ($r = 0,71$; $p < 0,001$), тогда как у пациентов с остеопорозом такой корреляции не было ($r = -0,10$).

При остеопорозе ФП витамина Е было на 11,1% меньше, чем в контроле, причем преимущественно за счет женщин ($p = 0,013$). При расчете плотности витамина Е на 1000 ккал произошла инверсия показателей его потребления в основной и контрольной группах, то есть потребление витамина Е в расчете на 1000 ккал при остеопорозе превышало аналогичный показатель в контроле ($p < 0,001$). Концентрация витамина Е в плазме крови соответствовала рекомендуемым нормам обеспеченности как в основной группе, так и в контрольной. Дефицит витамина Е в единичных случаях наблюдался в обеих группах. Обнаружена прямая корреляция между потреблением и концентрацией этого витамина в плазме крови в контроле ($r = 0,34$; $p = 0,005$), однако у больных остеопорозом она отсутствовала ($r = 0,20$; $p = 0,115$).

У больных остеопорозом ФП витамина С было на 33% ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Расчет плотности на 1000 ккал показал аналогичную картину: более низкий уровень потребления витамина С сохранился при остеопорозе ($p = 0,029$), причем преимущественно за счет женщин ($p = 0,032$). Концентрация витамина С в плазме крови в основной группе была ниже, чем в контроле ($p < 0,001$). Более того, достоверные различия наблюдались как у мужчин, так и у женщин. Дефицит этого витамина у больных остеопорозом определялся в 36% случаев. Прямая корреляция между потреблением и концентрацией витамина С в плазме крови наблюдалась только в контроле – $r = 0,46$; $p < 0,001$ (для сравнения: $r = 0,14$; $p = 0,264$ в группе больных остеопорозом).

При остеопорозе ФП рибофлавина было на 39% ниже, чем в контроле ($p < 0,001$), и не укладывалось в рамки рекомендуемых в России норм. При анализе плотности рациона питания по рибофлавину в расчете на 1000 ккал статистическая значимость различий по сравнению с контролем сохранялась как в целом по группе ($p < 0,001$), так и у мужчин ($p = 0,011$) и женщин ($p < 0,001$). Концентрация рибофлавина в плазме крови при остеопорозе практически не отличалась от контроля ($p = 0,440$). Недостаточная обеспеченность витамином B_2 обнаружена у 11% больных остеопорозом. В контроле наблюдалась прямая корреляция между ФП и обеспеченностью рибофлавином ($r = 0,46$; $p < 0,001$), тог-

Таблица 1

**Возрастно-половая характеристика и энергетическая ценность рациона питания
больных остеопорозом и здоровых лиц в парах «случай – контроль»**

Признаки	Больные остеопорозом (n=108)	Здоровые лица (n=108)	p
Пол:			
мужчины, n (%)	6 (5,6%)	6 (5,6%)	-
женщины, n (%)	102 (94,4%)	102 (94,4%)	-
Средний возраст, годы (M±SD) – общая группа:	64,29±9,73	64,29±9,73	-
мужчины	63,67±8,89	63,67±8,89	-
женщины	64,32±9,81	64,32±9,81	-
Индекс массы тела, кг/м2 (M±SD) – общая группа:	27,48±4,28	27,51±3,35	0,983
мужчины	24,94±3,69	26,32±4,04	0,550
женщины	27,63±4,28	27,58±3,31	0,989
Энергетическая ценность рациона, ккал (M±SD) – общая группа:	1930±573	2508±695	<0,001
мужчины	2326±555	2819±575	0,161
женщины	1906±569	2490±700	<0,001
Обследование проведено (%) в:			
зимний период	19 (17,6%)	19 (17,6%)	-
весенний период	35 (32,4%)	35 (32,4%)	-
летний период	21 (19,4%)	21 (19,4%)	-
осенний период	33 (30,6%)	33 (30,6%)	-

Таблица 2

Уровень витаминов и кальция в рационе питания больных остеопорозом по сравнению с контролем

Витамины	Больные остеопорозом (n=108)	Здоровые лица (n=108)	p	95% ДИ для разности
Витамин А (норма – 0,8-1,0 мг/сут)*				
мужчины	0,43±0,42 (0,01-2,08)	0,75±0,61 (0,05-3,83)	<0,001	от -0,461 до -0,179
женщины	0,40±0,24 (0,10-0,71)	0,85±0,73 (0,14-1,94)	0,183	от -1,146 до 0,249
	0,44±0,43 (0,01-2,08)	0,75±0,61 (0,05-3,83)	<0,001	от -0,458 до -0,167
Витамин Е (токоферолы), (норма – 15 мг/сут)*				
мужчины	28,2±8,72 (2,78-52,45)	31,68±10,45 (13,33-83,59)	0,008	от -6,061 до -0,899
женщины	29,64±7,31 (20,6-39,63)	34,45±7,91 (24,78-46,78)	0,300	от -14,6 до 4,995
	28,12±8,82 (2,78-52,45)	31,52±10,59 (13,33-83,59)	0,013	от -6,091 до -0,712
β-каротин (норма – 5 мг/сут)*				
мужчины	4,81±3,94 (0,47-19,47)	5,95±4,50 (0,50-24,35)	0,049	от -2,272 до -0,005
женщины	3,20±1,67 (1,50-6,07)	3,83±1,38 (2,00-5,89)	0,495	от -2,599 до 1,346
	4,90±4,02 (0,47-19,47)	6,07±4,59 (0,50-24,35)	0,054	от -2,359 до 0,022
Кальций (норма – 1000 мг/сут)*				
мужчины	590,8±334,4 (160,2-1927,5)	1068,0±344,9 (387,0-2178,6)	<0,001	от -568,0 до -385,8
женщины	619,9±184,3 (342,0-877,1)	1034,0±205,0 (699,0-1343,0)	0,004	от -665,2 до -163,8
	589,0±341,7 (160,2-1927,5)	1070,0±352 (387,0-2178,6)	<0,001	от -576,3 до -384,8
Аскорбиновая кислота (норма – 70-80 мг/сут)*				
мужчины	94,12±56,68 (16,77-331,13)	140,30±77,13 (29,38-539,35)	<0,001	от -64,30 до -27,99
женщины	90,27±25,44 (59,54-130,05)	119,00±25,78 (94,45-158,49)	0,081	от -61,68 до 4,21
	94,35±58,05 (16,77-331,13)	141,50±79,0 (29,38-539,35)	<0,001	от -66,31 до -28,03
Рибофлавин (B2) (норма – 1,5-2,4 мг/сут)*				
мужчины	0,94±0,44 (0,31-2,58)	1,54±0,50 (0,59-3,58)	<0,001	от -0,723 до -0,470
женщины	1,03±0,25 (0,68-1,39)	1,68±0,32 (1,14-2,04)	0,003	от -1,014 до -0,282
	0,93±0,45 (0,31-2,58)	1,53±0,51 (0,59-3,58)	<0,001	от -0,726 до -0,461

* Норма указана по [12].

В скобках (M±SD) указан размах колебаний.

Таблица 3

**Уровень витаминов и кальция в рационе питания больных остеопорозом
по сравнению с контролем в расчете на 1000 ккал**

Витамины	Больные остеопорозом (n=108)	Здоровые лица (n=108)	p	95% ДИ для разности
Витамин А	0,22±0,19 (0,01-1,27)	0,30±0,21 (0,03-1,24)	0,006	от -0,132 до -0,023
мужчины	0,18±0,12 (0,05-0,34)	0,31±0,27 (0,05-0,77)	0,320	от -0,396 до 0,143
женщины	0,22±0,20 (0,01-1,27)	0,30±0,21 (0,03-1,24)	0,010	от -0,130 до -0,018
Витамин Е (токоферолы)	14,83±3,50 (5,15-22,49)	12,65±2,50 (7,69-20,74)	<0,001	от 1,363 до 2,994
мужчины	13,12±4,16 (9,90-20,90)	12,28±0,20 (9,85-14,69)	0,664	от -3,344 до 5,028
женщины	14,92±3,46 (5,15-22,49)	12,67±2,53 (7,69-20,74)	<0,001	от 1,421 до 3,094
β-каротин	2,52±1,82 (0,27-10,35)	2,29±1,20 (0,29-7,11)	0,277	от -0,185 до 0,641
мужчины	1,32±0,43 (0,72-1,79)	1,37±0,51 (0,80-2,28)	0,848	от -0,658 до 0,551
женщины	2,59±1,84 (0,27-10,35)	2,35±1,21 (0,29-7,11)	0,263	от -0,185 до 0,675
Кальций	296,3±100,8 (91,6-626,0)	426,7±93,4 (226,6-653,0)	<0,001	от -156,5 до -104,3
мужчины	265,9±55,6 (180,4-341,7)	372,5±70,6 (278,4-438,6)	0,016	от -188,3 до -24,8
женщины	298,0±102,7 (91,6-626,0)	429,8±93,9 (226,6-653,0)	<0,001	от -159,0 до -104,6
Аскорбиновая кислота	48,95±22,11 (9,59-125,62)	56,56±28,34 (17,16-184,28)	0,029	от -14,43 до -0,79
мужчины	39,41±10,74 (30,42-57,48)	43,74±13,0 (25,72-63,28)	0,542	от -19,64 до 10,97
женщины	49,51±22,5 (9,59-125,62)	57,32±28,84 (17,16-184,28)	0,032	от -14,94 до -0,66
Рибофлавин (В ₂)	0,48±0,14 (0,19-0,83)	0,61±0,12 (0,35-1,04)	<0,001	от -0,166 до -0,098
мужчины	0,45±0,07 (0,36-0,53)	0,60±0,101 (0,47-0,74)	0,011	от -0,266 до -0,044
женщины	0,48±0,14 (0,19-0,83)	0,61±0,12 (0,35-1,04)	<0,001	от -0,166 до -0,095

В скобках (M±SD) указан размах колебаний.

да как при остеопорозе корреляция отсутствовала ($r=0,22$; $p=0,122$).

Среднесуточное потребление кальция при остеопорозе было на 44,7% меньше, чем в контроле ($p<0,001$). Достоверные различия наблюдались в равной степени у мужчин ($p=0,004$) и женщин ($p<0,001$). Более того, 54% больных оказались в зоне глубокой недостаточности потребления кальция (менее 500 мг/сут), а 88% – в зоне недостаточного потребления (менее 1000 мг/сут) (в контроле – 7,4 и 39% соответственно). При расчете нутриентной плотности статистически значимые различия при сравнении с контролем сохранились как в целом по группе ($p<0,001$), так и в равной степени у мужчин ($p=0,016$) и женщин ($p<0,001$), больных остеопорозом.

Уровень Ca^{++} в плазме крови у больных остеопорозом не достигал нижней границы нормальных значений и достоверно ($p<0,001$) отличался от уровня в контрольной группе ($p<0,001$). Дефицит Ca^{++} наблюдался у 79,7% больных, тогда как в контроле он составлял 33%. Статистически значимые различия по сравнению с контролем появились только за счет женщин ($p<0,001$). Корреляции между потреблением кальция и уровнем его ионизированной фракции в плазме крови не было обнаружено ни в одной из групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные ФП витамина А среди больных остеопорозом показали, что уровень потребления в рационе питания в основной и контрольной группах был ниже рекомендуемой физиологической потребности [12]. Потребление витамина А среди больных остеопорозом соответствует результатам проведенного в 2000 г. исследования потребления витаминов-антиоксидантов взрослым населением, в ходе которого отмечено недостаточное потребление этого витамина в целом по России [13]. Среднее значение концентрации витамина А в плазме крови обследованных нами больных остеопорозом укладывалось в рекомендуемые нормы обеспеченности этим витамином [11], дефицит его определялся в единичных случаях. Вместе с тем достоверно низкое потребление витамина А в абсолютном и относительном значениях при остеопорозе не привело к дефициту этого витамина в плазме крови. По-видимому, это связано с трансформацией β-каротина в витамин А, достаточно подробно описанной в литературе [10].

Среди больных остеопорозом ФП β-каротина было ниже рекомендуемой физиологической потребности в этом витамине в отличие от контроля [12]. Более того, результаты нашего исследования показали несоответствие между его ФП и очень

Таблица 4

Уровень витаминов и кальция в плазме крови больных остеопорозом по сравнению с контролем

Витамины	Больные остеопорозом (n=64)	Здоровые лица (n=60)	p	95% ДИ для разности
Витамин А (норма – 30-70 мкг/дл)* мужчины женщины	64,16±22,35 (27,30-145,80) 70,50±26,5 (48,50-102,9) 63,74±22,24 (27,30-145,80)	52,35±13,92 (27,90-93,40) 51,05±19,02 (36,40-78,9) 52,45±13,71 (27,90-93,40)	<0,001 0,278 0,001	от 5,138 до 18,48 от -20,45 до 59,35 от 4,439 до 18,15
Витамин Е (токоферолы) (норма – 0,8-1,5 мг/дл)* мужчины женщины	1,33±0,53 (0,24-3,33) 1,20±0,35 (0,74-1,52) 1,34±0,54 (0,24-3,33)	1,21±0,40 (0,50-2,26) 1,16±0,31 (0,74-1,44) 1,23±0,40 (0,50-2,26)	0,214 0,894 0,235	от -0,049 до 0,286 от -0,540 до 0,605 от -0,074 до 0,280
β-каротин (норма – >20 мкг/дл)* мужчины женщины	16,18±12,48 (0,1-55,80) 27,75±11,81 (14,50-41,60) 15,41±12,23 (0,1-55,8)	25,07±16,12 (3,3-67,70) 49,95±13,8 (32,2-65,80) 23,29±14,84 (3,30-67,70)	<0,001 0,050 0,002	от -13,99 до -3,78 от -44,42 до 0,020 от -12,87 до -2,894
Кальций (Са++) (норма – 1,09-1,31 ммоль/л) мужчины женщины	1,01±0,85 (0,78-1,27) 1,05±0,04 (1,01-1,09) 1,01±0,86 (0,78-1,27)	1,12±0,92 (0,91-1,33) 1,07±0,05 (1,01-1,12) 1,12±0,94 (0,91-1,33)	<0,001 0,572 <0,001	от -0,141 до -0,078 от -0,089 до 0,054 от -0,149 до -0,083
Аскорбиновая кислота (норма – 0,4-1,8 мг/дл)* мужчины женщины	0,45±0,23 (0,08-1,34) 0,46±0,08 (0,39-0,53) 0,45±0,24 (0,08-1,34)	0,74±0,31 (0,16-1,44) 0,97±0,13 (0,81-1,09) 0,73±0,32 (0,14-1,44)	<0,001 <0,001 <0,001	от -0,388 до -0,194 от -0,702 до -0,339 от -0,376 до -0,173
Рибофлавин (В ₂) (n=51) (норма – 5-20 нг/мл)* мужчины женщины	8,80±4,37 (2,00-24,60) 8,52±1,81 (7,20-11,20) 8,82±4,38 (2,00-24,60)	9,49±6,63 (0,30-36,40) 12,22±9,07 (0,30-26,00) 9,39±6,38 (1,90-36,40)	0,440 0,410 0,610	от -2,975 до 1,303 от -15,42 до 7,22 от -2,777 до 1,638

* Норма указана по [11].

В скобках (M±SD) указан размах колебаний.

низким уровнем в плазме крови. По-видимому, β-каротин в первую очередь расходуется на образование ретинала, и только лишь потом пополняет свою собственную потребность [10, 14]. В связи с этим нами не обнаружено дефицита витамина А в плазме крови при одновременном недостаточном ФП этого витамина. И наоборот, при почти достаточном потреблении β-каротина определяется глубокий его дефицит у каждого третьего больного остеопорозом. Это позволило нам высказать мнение о первоочередной трансформации β-каротина в ретинол, обладающий биологической активностью ретинола. Однако эта гипотеза подлежит глубокому изучению.

Данные по ФП витамина Е в обеих группах, в том числе при расчете на 1000 ккал, вдвое превышали аналогичные результаты, полученные в 2000 г. по России в целом [13], и были выше рекомендуемых норм потребления [12]. По мнению некоторых авторов, это связано с тенденцией к ежегодному росту потребления витамина Е в России. Что касается обеспеченности витамином Е, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что его концентрация в обеих группах полностью соот-

ветствует среднему уровню обеспеченности им населения России и укладывается в рамки нормальных значений [11]. Обеспеченность витамином Е при остеопорозе у женщин была выше на 9,2%, чем в контроле. Возможно, потребность в витаминах-антиоксидантах у больных остеопорозом выше, чем у здоровых лиц [15], однако это еще предстоит выяснить.

Потребление витамина С в основной группе и в контроле было выше, чем среди взрослого населения по России в целом [13], и превышало рекомендуемую норму потребления [12]. Сопоставление ФП витамина С и обеспеченности им выявило пропорциональное снижение потребления и концентрации этого витамина в плазме крови у больных остеопорозом по сравнению с контролем. Известно, что обеспеченность человека витамином С полностью зависит от его потребления [14]. В связи с этим недостаточное его поступление в организм может привести к сбою в антиоксидантной защите, которая действует как скоординированная система, где дефицит в одном компоненте может влиять на эффективность других. В нашем исследовании, судя по потреблению витамина С и обеспеченности им,

система антиоксидантной защиты больных остеопорозом обеднена этим компонентом.

Достоверно низкое ФП рибофлавина при остеопорозе сопровождалось достаточной обеспеченностью им в плазме крови. Частота его дефицита у больных остеопорозом встречалась в 11% случаев. По-видимому, потребность в рибофлавине при остеопорозе ниже, чем у здоровых лиц, но это предположение требует детального изучения. Среди литературных источников можно найти единичные исследования, в которых оценивалось ФП витаминов группы В при остеопорозе. Например, в голландском исследовании с участием 5304 человек старше 55 лет была выявлена статистически значимая связь между уровнем ФП рибофлавина и МПК: на каждый дополнительный миллиграмм рибофлавина в сутки МПК в шейке бедра возрастала на 0,09 г/см² ($p < 0,0001$) [цит. по 10].

Анализ полученных нами результатов показал, что больные остеопорозом потребляли кальций в 1,8 раза меньше, чем здоровые лица. Более того, каждого второго больного можно было отнести к зоне глубокой недостаточности потребления кальция, а 88% – к зоне недостаточного потребления. К аналогичным результатам пришла Н.В. Торопцова и соавт. при исследовании женщин в постменопаузе [2]. Низкий уровень ФП кальция больными остеопорозом в нашем исследовании ассоциировался с их низкой обеспеченностью Са⁺⁺.

Полученные данные о ФП и обеспеченности витамином А и β-каротином больных остеопорозом позволили нам высказать некоторые соображения об особенностях их метаболизма. Несответствие между потреблением витаминов А, С и β-каротина с их уровнем в плазме крови позволило предположить наличие повышенной потребности в этих нутриентах при остеопорозе. Что касается рибофлавина, то даже его потребление в количествах меньше рекомендованных полностью обеспечивает потребность в витамине В₂ при остеопорозе. Результаты нашего исследования показали, что каждый второй больной характеризуется глубокой недостаточностью потребления кальция. Данные, полученные в ходе исследования, подлежат детальному изучению, прежде всего, на клиническом и биохимическом уровнях. Знание этих вопросов позволило бы, по нашему мнению, регулировать рацион питания при остеопорозе.

Литература

1. Беневоленская ЛИ. Проблема остеопороза в современной медицине. Научно-практическая ревматология. 2005;(1):4-7. (Benevolenskaya LI. [Osteoporosis problem in contemporary medicine]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2005;(1):4-7. Russian).
2. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Беневоленская ЛИ. Потребление кальция и уровень витамина D в сыворотке крови у женщин в постменопаузе. Научно-практическая ревматология. 2006;(2):115. (Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Benevolenskaya LI. [Calcium intake and serum vitamin D level in postmenopausal women]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2006;(2):115. Russian).
3. Palacios C. The role of nutrients in bone health, from A to Z. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006;46(8):621-8.
4. Sahni S, Hannan MT, Gagnon D, Blumberg J, Cupples LA, Kiel DP, Tucker KL. High vitamin C intake is associated with lower 4-year bone loss in elderly men. J Nutr. 2008;138(10):1931-8.
5. Sahni S, Hannan MT, Gagnon D, Blumberg J, Cupples LA, Kiel DP, Tucker KL. Protective effect of total and supplemental vitamin C intake on the risk of hip fracture – a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 2009; 20(11):1853-61.
6. Yazdanpanah N, Zillikens MC, Rivadeneira F, de Jong R, Lindemans J, Uitterlinden AG, Pols HA, van Meurs JB. Effect of dietary B vitamins on BMD and risk of fracture in elderly men and women: the Rotterdam study. Bone. 2007;41(6):987-94.
7. Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, Folsom AR. Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. Osteoporos Int. 2004;15(7):552-9.
8. Dennehy C, Tsourounis C. A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women. Maturitas. 2010; 66(4):370-80.
9. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Chaves GV, Aquino L, Juzwiak CR, Genaro Pde S, Ferraz MB. Antioxidant intake among Brazilian adults – the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS): a cross-sectional study. Nutr J. 2011;10:39.
10. Мартинчик АН, Маев ИВ, Янушевич ОО. Общая нутрициология. М.: МЕДпресс-информ; 2005. (Martinchik AN, Maev IV, Yanushevich OO. [General nutritiology]. Moscow: MEDpress-inform; 2005. Russian).
11. Спиричев ВБ, Коденцова ВМ, Вржесинская ОА, Бекетова НА. Методы оценки витаминной обеспеченности населения. М.: ПКЦ Альтекс; 2001. (Spirichev VB, Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Beketova NA. [The methods to assess provision of population with vitamins]. Moscow: PKTs Al'teks; 2001. Russian).
12. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08. ([Norms of physiological need in energy and food in different groups of population in Russian Federation. Methodical recommendations]. MR 2.3.1.2432-08. Russian).
13. Мартинчик АН, Батулин АК, Мартинчик ЭА, Пескова ЕВ, Старовойтов МЛ. Фактическое потребление витаминов-антиоксидантов населением России. Вопросы питания. 2005;74(4):9-13. (Martinchik AN, Baturin AK, Martinchik EA, Peskova EV, Starovoytov ML. [Real uptake of vitamins-antioxidants by Russian population]. Voprosy pitaniya. 2005;74(4):9-13. Russian).
14. Sowers M, Lachance L. Vitamins and arthritis. The roles of vitamins A, C, D, and E. Rheum Dis Clin North Am. 1999;25(2):315-32.
15. Chuin A, Labonté M, Tessier D, Khalil A, Bobeuf F, Doyon CY, Rieth N, Dionne JJ. Effect of antioxidants combined to resistance training on BMD in elderly women: a pilot study. Osteoporos Int. 2009;20(7):1253-8.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Евстигнеева Л.П.

ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1» (ГБУЗ СО «СОКБ №1»);
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, Российская Федерация

Физическая активность и физические упражнения играют значимую роль в профилактике и лечении остеопороза. Клинические исследования демонстрируют эффективность физических упражнений, что проявляется в небольшом приросте минеральной плотности костной ткани и снижении риска падений. У пациентов с переломами позвонков физические упражнения повышают качество жизни, улучшают осанку и подвижность. Эффект физических упражнений различается в зависимости от типа упражнений и от исследуемой популяции. Для лиц с остеопорозом целесообразно комбинировать аэробные нагрузки с силовыми упражнениями и упражнениями, направленными на тренировку равновесия. В целях безопасности их следует вводить постепенно. При переломах позвонков дополнительно могут применяться ортезы и физиотерапевтические методы лечения.

Ключевые слова: остеопороз, физические упражнения, минеральная плотность костной ткани, падения, физиолечение, ортезы.

NON-MEDICAMENTAL METHODS OF OSTEOPOROSIS TREATMENT

Evstigneeva L.P.

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1; 185 Volgogradskaya ul., Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

Physical activity and exercises play an important role in the prevention and treatment of osteoporosis. Clinical studies demonstrated the effectiveness of exercises manifesting themselves in small increase of bone mineral density and reduction of the risk of falls. In patients with vertebral fractures, the exercises improve the quality of life, posture, and mobility. The exercise effect depends on the type of exercises and on the study population. For patients with osteoporosis, it is reasonable to combine aerobic exercises with resistance training and exercises aimed at training of balance. In order to avoid adverse events, exercises should be started gradually. Patients with vertebral fractures may additionally undergo orthoses and physiotherapy.

Key words: osteoporosis, physical exercises, bone mineral density, fractures, falls, physical therapy, orthosis.

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов.

Последствиями переломов при остеопорозе являются инвалидизация, снижение качества жизни и повышенная смертность [1, 2]. Остеопороз в России, как и во всем мире, представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения, актуальность которой высока, особенно с учетом того, что в последние десятилетия частота заболевания постоянно растет. По данным статистики, в России, в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, остеопороз выявлен у 33,8% женщин и 26,9% мужчин в возрасте 50 лет и старше. Еще у 43,3% женщин и 44,1% мужчин определяются признаки остеопении [3]. Среди городского населения России у 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше отмечается по крайней мере один клинически выраженный перелом [4].

Консервативное лечение остеопороза включает прием препаратов патогенетического действия

в сочетании с кальцием и витамином D. Препараты патогенетического действия направлены на нормализацию костного ремоделирования и снижение риска переломов. Немаловажное значение в профилактике и лечении остеопороза играют немедикаментозные методы лечения, в первую очередь – физические упражнения. Недостаток физической активности – одна из причин многих хронических болезней и состояний, включая остеопороз [5].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА КОСТЬ

С того момента, когда механическая нагрузка начинает действовать на костный матрикс, возникающий в нем механический сигнал передается остеоцитам и трансформируется в биохимические сигналы на уровне клетки. Формирование и ремоделирование кости под действием механических сил описаны законом Вольфа, согласно которому, механическая нагрузка на кость в результате мышечного растяжения или давления предотвращает уменьшение костной массы. И наоборот, снижение нагрузочно-несущей функции скелета в отсутствие

давления на кость или ее растяжения мышцами приводит к развитию остеопороза [6]. В экспериментальных работах показано, что остециты, находящиеся в минерализованном костном матриксе, реагируют на смещение межклеточной жидкости, возникающей при механическом сигнале, и передают его остеобластам посредством межклеточных взаимодействий через сигнальные пути, вызывая пролиферацию остеобластов и быстрое повышение щелочной фосфатазы (маркера костеобразования) [7].

В клинических исследованиях продемонстрировано снижение продукции остеocyтами склеростина (антагониста активности морфогенетических белков, индуцирующих дифференцировку предшественников остеобластов в остеобласты) у физически активных женщин, что в конечном счете ведет к повышению костеобразования [8]. Так, женщины, выполнявшие физические нагрузки более 120 минут в неделю, имели уровень сывороточного склеростина на 36,8% ниже, чем ведущие малоподвижный образ жизни [9]. Помимо этого, мышцы дают механический стимул костной ткани и могут влиять на костный метаболизм через увеличение секреции инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), стимулирующего остеогенез [10]. У физически активных женщин по сравнению с женщинами, ведущими малоподвижный образ жизни, выявлен более высокий уровень ИФР-1 [9]. Возможно также системное влияние физической нагрузки на кость, например, через стимуляцию гормона роста [6] и снижение апоптоза остеocyтов [11]. Клинические данные подтверждают преимущественно локальное действие нагрузки на нагружаемую кость. Так, исследование костной плотности у атлетов, выполняющих физические нагрузки, связанные главным образом с бегом и прыжками, выявило наиболее высокие показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) нагружаемых участков тела [12]. Популяционное ретроспективное исследование M. Callréus и соавт., включавшее измерение МПКТ у 1061 женщины в возрасте 25 лет, показало, что интенсивные и регулярные физические упражнения у молодых женщин повышают МПКТ в позвоночнике и бедре, но наибольшую пользу приносят прыжки и вращение на диске: МПКТ бедра повышается на 6,4-8,5% [13]. В проспективном исследовании S.J. Allison и соавт. выявлено повышение МПКТ шей-

ки бедра в нагружаемой ноге в большей степени, чем в ненагружаемой [14].

ВИДЫ УПРАЖНЕНИЙ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

При остеопорозе используются три вида упражнений: аэробные, силовые и упражнения на тренировку равновесия, а также их комбинации.

Аэробные упражнения – это упражнения, при которых кислород является основным источником энергии для поддержания мышечной двигательной активности. Как правило, это упражнения легкой или умеренной интенсивности, при которых энергия вырабатывается в основном за счет аэробного метаболизма. Их можно выполнять в течение длительного периода времени. К числу аэробных упражнений относят ходьбу или походы, бег, бег на месте, прыжки, плавание, коньки, подъем по ступенькам, греблю, катание на лыжах, танцы, аэробику. Эти упражнения полезны для тренировки сердечно-сосудистой и дыхательной систем, скелетных мышц, улучшения психического состояния, выносливости и сохранения здоровья в целом. В приросте МПКТ бедра доказан эффект упражнений, выполняемых в движении с нагрузкой весом тела и интенсивностью выше среднего (например, прыжки и бег), а в приросте МПКТ позвоночника – упражнений меньшей интенсивности (например, гимнастика Тай-Чи или ходьба) [15]. Исследование, проведенное у атлетов, выявило наибольшие показатели МПКТ у лиц, занимающихся бегом на короткие дистанции (100 м) и прыжками, по сравнению с бегунами на длинные дистанции [12].

Силовые (резистивные) упражнения выполняются через сопротивление и направлены на тренировку определенных групп мышц. Сопротивление может оказываться различным внешним силам: при использовании эластичных лент, тренажеров, при поднятии плеч и грудной клетки над полом в положении лежа на животе (сопротивление силе гравитации) или при поднятии дополнительного груза (гантели) и пр. Подтверждено влияние силовых упражнений на увеличение мышечной силы [16, 17] и улучшение некоторых функциональных показателей: скорости ходьбы, времени вставания со стула [16]. Силовые упражнения способствуют приросту МПКТ в позвоночнике [18] и замедлению потери МПКТ в бедре [19].

Евстигнеева Людмила Петровна – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением ГБУЗ СО «СОКБ №1».

Для корреспонденции: Евстигнеева Людмила Петровна – 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, Российская Федерация. Тел.: +7 (922) 204 97 85. E-mail: levstigneyeva@mail.ru

Evstigneeva Lyudmila Petrovna – PhD, Executive of Rheumatology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1.

Correspondence to: Evstigneeva Lyudmila Petrovna – 185 Volgogradskaya ul., Yekaterinburg, 620102, Russian Federation. Tel.: +7 (922) 204 97 85. E-mail: levstigneyeva@mail.ru

Упражнения на тренировку равновесия направлены на тренировку вестибулярного аппарата, чувства равновесия и координации движений. Они условно делятся на упражнения, выполняемые в статической позе (в положении стоя на одной ноге, в положении «носок к пятке», только на пятках или только на носках), с перемещением центра тяжести в положении стоя (например, перекаат с пятки на носки и обратно), и упражнения, выполняемые в движении (ходьба на пятках, ходьба на носках, танцевальная ходьба «пятка к носку», выполнение шагов, описывающих восьмерку на плоскости пола). Более сложными считаются упражнения, при которых надо сохранять равновесие во время движения в разных направлениях (танцы, Тай-Чи). Эффективность упражнений данной группы в снижении риска падений убедительно доказана во многих исследованиях и подтверждена в систематических обзорах [20, 21].

Несмотря на разделение упражнений на подгруппы, многие из них в зависимости от темпа выполнения и прилагаемой нагрузки могут быть отнесены одновременно к нескольким типам. Так, гимнастика Тай-Чи – это и упражнения на равновесие, и аэробные упражнения. Многие исследователи оценивают эффективность не отдельных упражнений, а их комбинации.

ВЛИЯНИЕ УПРАЖНЕНИЙ НА МПКТ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

В систематическом обзоре Т.Е. Howe и соавт., включившем 43 рандомизированных контролируемых исследования (суммарно 4320 человек), показан статистически значимый прирост МПКТ в позвоночнике и бедре при выполнении комбинированных упражнений. При этом наибольший прирост наблюдался в позвоночнике – на 3,22% больше, чем в контроле (95% доверительный интервал (ДИ) 1,80-4,64) [15]. Прирост МПКТ бедра в основной группе был на 1,03% больше по сравнению с контролем при выполнении силовых упражнений для нижних конечностей (95% ДИ 0,24-1,82). Эффект упражнений зависел от типа упражнений. Так, упражнения высокой интенсивности с нагрузкой весом тела вели к повышению общего показателя МПКТ проксимального отдела бедренной кости (total hip) на 1,5%; упражнения с нагрузкой весом тела низкой интенсивности (ходьба, Тай-Чи) увеличивали МПКТ в позвоночнике на 0,87%, но не влияли на МПКТ бедра; силовые упражнения вели к повышению МПКТ и в позвоночнике (+0,86%), и в бедре (+1,03%). Многокомпонентные программы в большей степени увеличивали МПКТ в позвоночнике (+3%) и в меньшей степени – в бедре (+0,5%) [15].

В систематическом обзоре G.A. Kelley и соавт. выявлено увеличение МПКТ при выполнении комбинированных упражнений (аэробные упражнения с нагрузкой весом тела, силовые упражнения) [22]. Метаанализ исследований показал, что в несколько большей степени увеличение МПКТ наблюдалось в бедре: стандартизованный размер эффекта составил 0,288 г/см² (95% ДИ 0,102-0,474, $p=0,002$). В позвоночнике данный показатель составлял 0,179 г/см² (95% ДИ -0,003-0,361; $p=0,05$). Авторы обзора связали несколько больший прирост в бедре по сравнению с позвоночником включением в метаанализ исследований с упражнениями, более специфичными для бедра. Для оценки клинической значимости полученных результатов исследователи рассчитали снижение двадцатилетнего относительного риска переломов любой локализации: оно составило 10-11% [22].

ВЛИЯНИЕ УПРАЖНЕНИЙ НА МПКТ У МУЖЧИН

Метаанализ немногочисленных исследований у мужчин в возрасте от 41 до 79 лет показал статистически значимый прирост МПКТ в шейке бедра – 0,583 г/см² (95% ДИ 0,031-1,135; $p=0,04$) и тенденцию к повышению МПКТ в позвоночнике: прирост составил 0,190 г/см² (95% ДИ -0,036; 0,416; $p=0,10$) [23].

Интересными представляются результаты исследования S.J. Allison и соавт., в ходе которого условно здоровые пожилые мужчины ежедневно в течение 12 месяцев выполняли прыжки на одной ноге, при этом на протяжении всего исследования данные по второй ноге служили в качестве контрольных. Был выявлен прирост МПКТ проксимального отдела бедра тренированной ноги (+0,7, +0,9 и +1,2%) по сравнению с контрольной ногой (-0,9, -0,4 и -1,2; $p<0,05$), улучшилась геометрия кости в виде достоверного прироста ширины шейки бедра тренированной ноги [14].

ВЛИЯНИЕ УПРАЖНЕНИЙ НА РИСК ПЕРЕЛОМОВ

Организовать исследование и доказать снижение риска переломов на фоне выполнения физических упражнений довольно сложно. Тем не менее к настоящему времени опубликованы результаты двух исследований, в которых снижение риска переломов являлось конечной целью. Одно из них проводилось у женщин с постменопаузальным остеопорозом при программе упражнений продолжительностью 12 лет с включением высокоинтенсивных аэробных и силовых упражнений. Было показано статистически незначимое снижение риска переломов на 0,32 (95% ДИ 0,08-1,05; $p=0,074$) [24]. Другое проспективное исследование выявило

уменьшение риска переломов позвонков в 2,7 раза через 8 лет после окончания двухлетней программы упражнений, направленных на тренировку разгибателей спины у женщин в постменопаузе [25].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ УПРАЖНЕНИЙ

В ряде исследований описаны нежелательные явления при выполнении упражнений. Так, у лиц с остеопоротическими переломами позвонков нежелательные явления различного характера – от мышечной боли до перелома ребер – встречались в 8,1% [26]. Наиболее часто у лиц с остеопорозом регистрировались такие побочные эффекты, как мышечная боль, кардиоваскулярные реакции и падения [15, 27, 28, 29]. Выявлено также увеличение риска переломов позвонков у женщин с постменопаузальным остеопорозом при выполнении упражнений, включающих сгибание, по сравнению с упражнениями, направленными на разгибание позвоночника [30]. Описаны случаи переломов позвонков у женщин с остеопенией, не имевших ранее переломов при выполнении упражнений йоги со сгибанием в позвоночнике [31], и случаи переломов у женщин с остеопорозом при выполнении упражнений с вращением позвоночника [29].

С учетом полученных данных о риске падений и переломов у лиц с остеопорозом аэробные упражнения с нагрузкой весом тела рекомендованы с определенными ограничениями и обязательно в комбинации с силовыми упражнениями и упражнениями, направленными на тренировку равновесия. Для тех пациентов, которые раньше не занимались силовыми упражнениями или вели сидячий образ жизни, рекомендовано начинать с упражнений меньшей интенсивности и меньшей нагрузки. Следует избегать упражнений, во время которых выполняются сгибание и скручивание позвоночника, особенно у пациентов с переломами позвонков [32].

ВЛИЯНИЕ УПРАЖНЕНИЙ НА СНИЖЕНИЕ РИСКА ПАДЕНИЙ

Снижение с возрастом мышечной силы и остеопороз сопровождаются нарушением равновесия [33, 34, 35, 36]. Эффективность упражнений на сохранение равновесия и снижение риска падений была доказана во многих исследованиях и подтверждена в систематических обзорах. В обзоре L.D. Gillespie и соавт., куда вошло 159 исследований, посвященных оценке эффективности любых вмешательств, направленных на снижение риска падений, в числе других вмешательств оценивались и программы физических упражнений [20]. Их эффективность зависела от их типа и исследуемой популяции: показано уменьшение риска падений при выполнении

многокомпонентных программ на групповых занятиях (относительный риск (ОР) 0,85; 95% ДИ 0,76-0,96) и упражнений, выполняемых в домашних условиях (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64-0,94), а также при Тай-Чи (ОР 0,71; 95% ДИ 0,57-0,87). Эти вмешательства оказались более эффективными у лиц с высоким риском падений. В систематическом обзоре С. Sherrington и соавт. анализ данных 54 исследований показал, что упражнения на тренировку равновесия, включающие ходьбу, уменьшают риск падений на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,77-0,91) [21]. Эффективность была выше у лиц, выполнявших более динамичные упражнения (ОР 0,62; 95% ДИ 0,54-0,74). По результатам обзора сделан вывод о том, что для снижения риска падений такие упражнения следует выполнять по крайней мере 2 часа в неделю на постоянной основе, так как при прекращении выполнения их эффект нивелируется.

Еще в одном обзоре отмечено улучшение показателей тестов, отражающих равновесие, при выполнении упражнений, направленных на его тренировку (94 исследования, 9917 участников) [37]. Эффект зависел от конкретных программ упражнений: статистически значимое улучшение показателей тестов, характеризующих равновесие, было получено при выполнении упражнений с тренировкой равновесия и координации как в статике, так и при движении, в том числе при Тай-Чи и танцах. В этом метаанализе также продемонстрирована эффективность силовых упражнений для улучшения показателей, отражающих риск падений: на 4,3 с уменьшилось время теста «Встань и иди» (при выполнении данного теста следует встать со стула, пройти 3 м, вернуться назад и сесть на стул) (95% ДИ -7,60; -1,00), на 1,64 с увеличилось время стояния на одной ноге с закрытыми глазами (95% ДИ 0,97-2,31) и на 25% возросла скорость ходьбы (95% ДИ 0,05-0,46). Другие упражнения, такие как ходьба, езда на велосипеде, упражнения на вибрационной платформе и упражнения, включающие компьютеризированные тренировки баланса, оказались менее эффективными [37].

ВЛИЯНИЕ УПРАЖНЕНИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СКОРОСТЬ ХОДЬБЫ У ЛИЦ С ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ПОЗВОНКОВ

Качество жизни изучалось в исследованиях у пациентов с остеопоротическими переломами позвонков с помощью соответствующих опросников. Улучшение показателей по всем доменам опросника качества жизни QUALEFFO-41 (Quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis-41) наблюдалось после выполнения упражнений в течение 12 месяцев [38]. В ряде работ улучшение

качества жизни отмечено только в части доменов [29, 39, 40].

В исследованиях, где оценивался тест «Встань и иди», получены неоднородные результаты: в двух работах межгрупповых различий выявлено не было [39, 40], в двух других работах в основной группе отмечено улучшение по сравнению с контролем, однако проведенный метаанализ показал, что оно было небольшим – 1,13 с [41, 42]. Изучалась также скорость ходьбы при прохождении 20 м [41]. Выявлено небольшое, но статистически значимое улучшение в основной группе, выразившееся в виде сокращения времени преодоления данной дистанции на 2 с, по сравнению с контролем.

УЛУЧШЕНИЕ ОСАНКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ УПРАЖНЕНИЙ

Усиленный грудной кифоз является независимым фактором риска последующих переломов [43]. Отмечено небольшое улучшение осанки у пациентов с остеопорозом и грудным кифозом при выполнении упражнений, направленных на укрепление мышц разгибателей спины [39, 41, 44, 45, 46, 47].

ОРТЕЗЫ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ПОЗВОНКОВ

Уменьшение боли при переломах позвонков является первостепенной задачей. Для ее решения могут использоваться ортезы, которые стабилизируют позвоночник, улучшают его биомеханику, предотвращают сгибание, уменьшают нагрузку на передние отделы тел позвонков, снижают интенсивность боли путем уменьшения сгибательной позы, помогают поддержать осанку при мышечной слабости [48, 49, 50]. Ранее ряд авторов помимо пользы отмечали отрицательные свойства ортезов, в частности, развитие слабости мышц спины при длительном ношении корсета [49, 51]. Однако последние исследования, направленные на оценку современных ортезов, не подтвердили эти данные. Более того, в рандомизированных клинических исследованиях показано, что ортез Spinomed увеличивает мышечную силу, способствуя работе мышц разгибателей спины по механизму обратной связи, улучшает осанку, уменьшает боль, уменьшает ограничения в повседневной жизни, улучшает самочувствие [52]. Ношение ортеза Osteomed также приводит к улучшению осанки, уменьшению боли, улучшению походки [53]. Разработчики ортеза связывают эти эффекты с особенностями его конструкции: в ортез с внутренней стороны паравертебрально вшиты ремни в виде камер, наполненных воздухом. При непроизвольном сгибании происходит стимуляция рецепторов, передаваемая на мышцы, с ответным

сокращением мышц, разгибающих позвоночник, что ведет к выпрямлению осанки.

ФИЗИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

Пациенты с переломами позвонков часто испытывают хроническую боль в спине. Боль и иммобилизация могут нарушать сон и вызывать фибромиалгия-подобный миофасциальный синдром [49]. При хронической боли в спине могут помочь чрескожная электронейростимуляция, холод или тепло [49]. Опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности аппаратных физиотерапевтических методов лечения у пациентов с хронической болью в спине и множественными переломами позвонков. При использовании интерферентной и горизонтальной терапии выявлено уменьшение боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и улучшение качества жизни [54], а при сравнении двух видов электростимуляции – уменьшение боли по ВАШ, улучшение качества жизни по QUALEFFO-41 и снижение потребности в обезболивающих препаратах [55]. В российском рандомизированном клиническом исследовании по оценке динамической электронейростимуляции показано уменьшение боли, улучшение качества жизни в доменах «боль», «повседневная активность», «подвижность» по опроснику QUALEFFO-41 у пациентов основной группы по сравнению с исходными показателями и снижение потребности в приеме обезболивающих препаратов [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физическая активность играет большую роль в поддержании опорно-двигательного аппарата и здоровья в целом. Клинические исследования демонстрируют эффективность физических упражнений, что выражается в небольшом увеличении МПКТ и снижении риска падений. Эффект физических упражнений зависит от типа упражнений и от исследуемой популяции. Для лиц с остеопорозом целесообразно комбинировать аэробные нагрузки с силовыми упражнениями и упражнениями, направленными на тренировку равновесия. Для повышения безопасности упражнений их следует вводить постепенно. При переломах позвонков дополнительно могут применяться ортезы и физиотерапевтические методы лечения.

Литература

1. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA. 2009;301(5):513-21.
2. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Sawka A, Hopman WM, Pickard L, Brown JP, Josse RG, Kaiser S, Anastassi-

- ades T, Goltzman D, Papadimitropoulos M, Tenenhouse A, Prior JC, Olszynski WP, Adachi JD; CaMos Study Group. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2009;20(5):703-14.
3. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ. Эпидемиология остеопороза и переломов. В: Беневоленская ЛИ, ред. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ; 2003. с. 10-53. (Mikhaylov EE, Benevolenskaya LI. Epidemiology of osteoporosis and fractures. In: Benevolenskaya LI, editor. Osteoporosis handbook. Moscow: BINOM; 2003. p. 10-53. Russian).
 4. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ, Баркова ТВ. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. Остеопороз и остеопатии. 1998;(2):2-6. (Mikhaylov EE, Benevolenskaya LI, Barikova TV. [Epidemiological characteristic of extremities fractures in population excerpts of persons of 50 and elder]. *Osteoporoz i osteopatii.* 1998;(2):2-6. Russian).
 5. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1143-211.
 6. Риггз БЛ, Мелтон III ЛДж. Остеопороз. Пер. с англ. М. – СПб.: БИНОМ – Невский диалект; 2000. (Riggs BL, Melton LJ. Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management. Moscow – Saint Petersburg: BINOM – Nevskiy dialekt; 2000. Russian).
 7. Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, Cimbala JM, Zhou Z, Donahue HJ. Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C545-52.
 8. Cheung AM, Giangregorio L. Mechanical stimuli and bone health: what is the evidence? *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(5):561-6.
 9. Ardawi MS, Rouzi AA, Qari MH. Physical activity in relation to serum sclerostin, insulin-like growth factor-1, and bone turnover markers in healthy premenopausal women: a cross-sectional and a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3691-9.
 10. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis JA, Rizzoli R, Sayer AA, Sieber CC, Kaufman JM, Abellan van Kan G, Boonen S, Adachi J, Mitlak B, Tsouderos Y, Rolland Y, Reginster JY. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int.* 2012;23(7):1839-48.
 11. Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int.* 2010;21(9):1457-69.
 12. Gast U, Belavý DL, Armbrrecht G, Kusy K, Lexy H, Rawer R, Rittweger J, Winwood K, Zieliński J, Felsenberg D. Bone density and neuromuscular function in older competitive athletes depend on running distance. *Osteoporos Int.* 2013;24(7):2033-42.
 13. Callréus M, McGuigan F, Ringsberg K, Akesson K. Self-reported recreational exercise combining regularity and impact is necessary to maximize bone mineral density in young adult women: a population-based study of 1,061 women 25 years of age. *Osteoporos Int.* 2012;23(10):2517-26.
 14. Allison SJ, Folland JP, Rennie WJ, Summers GD, Brooke-Wavell K. High impact exercise increased femoral neck bone mineral density in older men: a randomised unilateral intervention. *Bone.* 2013;53(2):321-8.
 15. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD000333.
 16. Latham N, Anderson C, Bennett D, Stretton C. Progressive resistance strength training for physical disability in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002759.
 17. Hongo M, Itoi E, Sinaki M, Miyakoshi N, Shimada Y, Maekawa S, Okada K, Mizutani Y. Effect of low-intensity back exercise on quality of life and back extensor strength in patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1389-95.
 18. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000333.
 19. Stengel SV, Kemmler W, Pintag R, Beeskow C, Weineck J, Lauber D, Kalender WA, Engelke K. Power training is more effective than strength training for maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(1):181-8.
 20. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD007146.
 21. Sherrington C, Tiedemann A, Fairhall N, Close JC, Lord SR. Exercise to prevent falls in older adults: an updated meta-analysis and best practice recommendations. *N S W Public Health Bull.* 2011;22(3-4):78-83.
 22. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:177.
 23. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Exercise and bone mineral density in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone.* 2013;53(1):103-11.
 24. Kemmler W, von Stengel S, Bebenek M, Engelke K, Hentschke C, Kalender WA. Exercise and fractures in postmenopausal women: 12-year results of the Erlangen Fitness and Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1267-76.
 25. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, Collins DA, Hodgson SF. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone.* 2002;30(6):836-41.
 26. Dussal K, Grundmanis J, Luttin K, Ritchie P, Rompre C, Sidhu R, Harris SR. Effects of therapeutic exercise for persons with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):755-69.
 27. Giangregorio LM, Macintyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD008618.
 28. Liu CJ, Latham N. Adverse events reported in progressive resistance strength training trials in older adults: 2 sides of a coin. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(9):1471-3.
 29. Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, Duncan PW, Martinez S, Lyles KW. Group treatment improves trunk strength and psychological status in older women with vertebral fractures: results of a randomized, clinical trial. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(9):1471-8.
 30. Sinaki M, Mikkelsen BA. Postmenopausal spinal osteoporosis: flexion versus extension exercises. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984;65(10):593-6.
 31. Sinaki M. Yoga spinal flexion positions and vertebral compression fracture in osteopenia or osteoporosis of spine: case series. *Pain Pract.* 2013;13(1):68-75.
 32. Giangregorio LM, MacIntyre NJ, Heinonen A, Cheung AM, Wark JD, Shipp K, McGill S, Ashe MC, Laprade J, Jain R, Keller H, Papaioannou A. Too Fit To Fracture: a consensus on future research priorities in osteoporosis and exercise. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1465-72.
 33. Fujita T, Nakamura S, Ohue M, Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y, Tsugeno H. Effect of age on body sway assessed by computerized posturography. *J Bone Miner Metab.* 2005;23(2):152-6.
 34. Abreu DC, Trevisan DC, Costa GC, Vasconcelos FM, Gomes MM, Carneiro AA. The association between osteoporosis and static balance in elderly women. *Osteoporos Int.* 2010;21(9):1487-91.

35. Burke TN, França FJ, Meneses SR, Cardoso VI, Pereira RM, Danilevicius CF, Marques AP. Postural control among elderly women with and without osteoporosis: is there a difference? *Sao Paulo Med J*. 2010;128(4):219-24.
36. Da Silva RB, Costa-Paiva L, Morais SS, Mezzalana R, Ferreira Nde O, Pinto-Neto AM. Predictors of falls in women with and without osteoporosis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2010;40(9):582-8.
37. Howe TE, Rochester L, Neil F, Skelton DA, Ballinger C. Exercise for improving balance in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD004963.
38. Евстигнеева ЛП, Кожемякина ЕВ, Негодаева ЕВ, Гусельникова ГА, Белкин АА, Видулова ДН, Белкин НБ, Лесняк ОМ. Эффективность физических упражнений у лиц с остеопоротическими переломами позвонков. Научно-практическая ревматология. 2014;(1):49-55. [Evstigneeva LP, Kozhemyakina EV, Negodaeva EV, Gusel'nikova GA, Belkin AA, Vikulova DN, Belkin NB, Lesnyak OM. Efficiency of physical exercises in patients with osteoporotic vertebral fractures. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;(1):49-55. Russian].
39. Bennell KL, Matthews B, Greig A, Briggs A, Kelly A, Sherburn M, Larsen J, Wark J. Effects of an exercise and manual therapy program on physical impairments, function and quality-of-life in people with osteoporotic vertebral fracture: a randomised, single-blind controlled pilot trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:36.
40. Papaioannou A, Adachi JD, Winegard K, Ferko N, Parkinson W, Cook RJ, Webber C, McCartney N. Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2003;14(8):677-82.
41. Bergland A, Thorsen H, Kåresen R. Effect of exercise on mobility, balance, and health-related quality of life in osteoporotic women with a history of vertebral fracture: a randomized, controlled trial. *Osteoporos Int*. 2011;22(6):1863-71.
42. Yang L, He C, Lei Z, Xie W, Lan Q. Effect of pain-free exercises on female osteoporosis patients with spinal compressive fracture. *J Clin Rehab Tis Eng Res*. 2007;11:9108-11.
43. Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):955-62.
44. Smith AA, Summers GD, Baxendale A, Butterly RJ. A randomized controlled trial of the effects of weight-bearing exercise and resistance training on risk factors for fracture in women with osteoporosis. In: Ring EFJ, Elvins DM, Bhalla AK, editors. *Current research in osteoporosis and bone mineral measurement*. London: British Institute of Radiology; 1998. p. 128.
45. Pawlowsky SB, Hamel KA, Katzman WB. Stability of kyphosis, strength, and physical performance gains 1 year after a group exercise program in community-dwelling hyperkyphotic older women. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(2):358-61.
46. Bergström I, Bergström K, Grahns Kronhed AC, Brinck J, Karlsson S. Back extensor training increases muscle strength in postmenopausal women with osteoporosis, kyphosis and vertebral fractures. *Adv Physiother*. 2011;13(3):110-7.
47. Bautmans I, Van Arken J, Van Mackelenberg M, Mets T. Rehabilitation using manual mobilization for thoracic kyphosis in elderly postmenopausal patients with osteoporosis. *J Rehabil Med*. 2010;42(2):129-35.
48. Prather H, Watson JO, Gilula LA. Nonoperative management of osteoporotic vertebral compression fractures. *Injury*. 2007;38 Suppl 3:S40-8.
49. Bukata SV, Digiovanni BF, Friedman SM, Hoyer H, Kates A, Kates SL, Mears SC, Mendelson DA, Serna FH Jr, Sieber FE, Tyler WK. A guide to improving the care of patients with fragility fractures. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2011;2(1):5-37.
50. Mazanec DJ, Podichetty VK, Mompot A, Potnis A. Vertebral compression fractures: manage aggressively to prevent sequelae. *Cleve Clin J Med*. 2003;70(2):147-56.
51. Francis RM, Baillie SP, Chuck AJ, Crook PR, Dunn N, Fordham JN, Kelly C, Rodgers A. Acute and long-term management of patients with vertebral fractures. *QJM*. 2004;97(2):63-74.
52. Pfeifer M, Kohlwey L, Begerow B, Minne HW. Effects of two newly developed spinal orthoses on trunk muscle strength, posture, and quality-of-life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(10):805-15.
53. Schmidt K, Hübscher M, Vogt L, Klinkmüller U, Hildebrandt HD, Fink M, Banzer W. Influence of spinal orthosis on gait and physical functioning in women with postmenopausal osteoporosis. *Orthopade*. 2012;41(3):200-5.
54. Zambato A, Bianchini D, Gatti D, Rossini M, Adami S, Viapiana O. Interferential and horizontal therapies in chronic low back pain due to multiple vertebral fractures: a randomized, double blind, clinical study. *Osteoporos Int*. 2007;18(11):1541-5.
55. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, de Terlizzi F, Adami S. Capacitively coupled electric field for pain relief in patients with vertebral fractures and chronic pain. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(3):735-40.
56. Евстигнеева ЛП, Полянская ТП. Опыт применения динамической электростимуляции в лечении пациентов с переломами позвонков на фоне остеопороза. Вестник восстановительной медицины. 2009;(3):37-41. [Evstigneeva LP, Polyanskaya TP. [Experience of using dynamic electro-neurostimulation in therapy of patients with osteoporotic vertebral fractures]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2009;(3):37-41. Russian].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Макеева Е.И., Оскола Е.В., Шубина А.Т., Карпов Ю.А.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (РКНПК); 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация

Сахарный диабет является важной проблемой здравоохранения во всех странах мира. Наличие сахарного диабета 2-го типа (СД2) способствует развитию атеросклероза и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Коррекция уровня гликемии служит важнейшим условием профилактики сосудистых осложнений у больных СД2. Возможности снижения риска ССО на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами продолжают изучаться. В этом отношении перспективны представители инновационных классов пероральных сахароснижающих препаратов, в том числе ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, сердечно-сосудистые осложнения.

EFFICIENCY AND SAFETY OF THE ORAL HYPOGLYCAEMIC AGENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Makeeva E.I., Oskola E.V., Shubina A.T., Karpov Yu.A.

Russian Cardiology Research and Production Complex (RCRPC); 15a 3-Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russian Federation

Diabetes mellitus is an important problem for every country in the world. The type 2 diabetes mellitus (T2DM) enables development of atherosclerosis and increases the risk of cardiovascular disease. Blood glucose control has been shown to be the most relevant factor for the prevention of the cardiovascular complications in T2DM patients. The cardiovascular protective effect of oral antidiabetic drugs is still under investigation. In this respect, we concern to be prospective the innovative oral hypoglycaemic agents such as the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, cardiovascular complications.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – важная проблема здравоохранения во всех странах мира. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2013 г. в мире было зарегистрировано 382 млн больных СД. К 2035 г. ожидается увеличение числа таких больных до 592 млн [1]. В Российской Федерации также наблюдается тенденция роста заболеваемости СД, причем преимущественно за счет СД 2-го типа (СД2). Так, за последние 10 лет число больных СД в России удвоилось. Согласно Государственному регистру больных сахарным диабетом, на 1 января 2013 г. в России было 3 млн 779 тыс. больных СД, из них 90% – это больные СД2 [2]. В то же время данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром за период с 2002 по 2010 г., свидетельствуют о том, что реальное число пациентов с СД превышает зарегистрированное в 3-4 раза [3]. Примерно 80% больных СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). При наличии СД риск развития ишемической болез-

ни сердца (ИБС) в 4 раза выше по сравнению с общей популяцией, а риск ишемического инсульта – в 6 раз [4, 5, 6]. В связи с этим основной стратегией лечения больных СД является предотвращение развития сосудистых осложнений, что включает в себя строгий контроль гликемии, артериального давления, а также антиромбоцитарную и гиполипидемическую терапию [5, 6, 7]. В настоящее время большой интерес представляет поиск сахароснижающих препаратов, которые характеризовались бы не только высокой гипогликемической эффективностью, но и благоприятным профилем безопасности в отношении развития ССО.

ЦЕЛИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Главным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД считается гипергликемия. Существуют убедительные данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между повышением уровня глюкозы в крови натощак, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и увеличением риска ССО. Результаты многоцентрового

проспективного исследования по первичной профилактике осложнений СД UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показали: достижение контроля гликемии (средний уровень HbA_{1c} – 7,0%) позволяет снизить частоту развития микрососудистых осложнений на 25% по сравнению с больными, у которых уровень HbA_{1c} на фоне лечения был более высоким (7,9%) [8]. В то же время в течение десятилетнего наблюдения не было получено достоверных данных о влиянии степени компенсации СД на риск развития макрососудистых осложнений. Тем не менее наблюдение за больными в данном исследовании было продолжено еще в течение 8 лет. После общего периода наблюдения около 18 лет (10 лет активного наблюдения и 8 лет пассивного) среди пациентов из группы интенсивного гликемического контроля частота инфаркта миокарда и смертность были существенно ниже, чем среди пациентов, получавших стандартное лечение [9]. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), завершившемся в 2009 г., было показано, что интенсификация гликемического контроля (уровень HbA_{1c} <6%) приводит к увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со стандартным гликемическим контролем (целевое значение HbA_{1c} <7,9%) [10]. Однако в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) в группе интенсивного лечения с целевыми уровнями HbA_{1c} 6,5% увеличения сердечно-сосудистой смертности не отмечалось [11].

Учитывая результаты, полученные в ходе этих крупномасштабных исследований, международные и российские эксперты рекомендовали придерживаться индивидуального подхода к лечению больных СД2 [12, 3]. Более строгий контроль гликемии (целевые уровни HbA_{1c} 6,0-6,5%) может быть оправдан у больных СД2 с небольшой продолжительностью заболевания и долгой ожидаемой продолжительностью жизни, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, при условии, что целевые значения HbA_{1c} могут быть достигнуты без риска ги-

погликемии или других серьезных побочных эффектов сахароснижающей терапии [13, 14]. Напротив, менее жесткие целевые рамки HbA_{1c} (уровень 7,5-8,0% и несколько выше) оправданы для пациентов с эпизодами тяжелой гипогликемии в анамнезе, имеющих сокращенную ожидаемую продолжительность жизни, ССО в анамнезе и другие серьезные сопутствующие заболевания, или для тех больных, у которых трудно или невозможно достичь целевых значений гликемии несмотря на обучение самоконтролю, повторное консультирование или на фоне интенсификации терапии путем назначения комбинаций сахароснижающих препаратов, в том числе инсулина [13, 15].

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Согласно Рекомендациям по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD), среди препаратов для контроля гликемии выделяют три группы:

- 1) инсулин и его модификаторы (инсулин, сульфонилмочевина, меглитиниды (глиниды), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4);
- 2) препараты, повышающие чувствительность к инсулину (метформин, пиоглитазон);
- 3) ингибиторы всасывания глюкозы (ингибиторы альфа-гликозидазы и натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT2)) [16].

Производные сульфонилмочевины

Одними из первых пероральных сахароснижающих препаратов стали применяться производные сульфонилмочевины (ПСМ). Снижение уровня гликемии под влиянием препаратов данной группы достигается за счет стимуляции секреции инсулина, благодаря чему осуществляется контроль постпрандиальной гликемии (уровня гликемии после еды). Однако у ряда исследователей возникли опасения

Макеева Елена Игоревна – аспирант отдела ангиологии Института клинической кардиологии, РКНПК. **Оскола Елена Васильевна** – аспирант отдела ангиологии Института клинической кардиологии, РКНПК. **Шубина Анна Тимофеевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела ангиологии Института клинической кардиологии, РКНПК. **Карпов Юрий Александрович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии, РКНПК; первый зам. ген. директора РКНПК, зам. ген. директора по науке РКНПК.

Для корреспонденции: Макеева Елена Игоревна – 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 824 62 09. E-mail: lenokmma@mail.ru

Makeeva Elena Igorevna – postgraduate student of the Angiology Department, Institute of Clinical Cardiology, RCRPC. **Oskola Elena Vasil'evna** – postgraduate student of the Angiology Department, Institute of Clinical Cardiology, RCRPC. **Shubina Anna Timofeevna** – MD, PhD, researcher of the Angiology Department, Institute of Clinical Cardiology, RCRPC. **Karpov Yuriy Aleksandrovich** – MD, PhD, Professor, Head of the Angiology Department, Institute of Clinical Cardiology; the First Deputy Director General, RCRPC; Deputy Director General for science, RCRPC.

Correspondence to: Makeeva Elena Igorevna – 15a 3-Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 824 62 09. E-mail: lenokmma@mail.ru

по поводу безопасности ПСМ. По результатам исследования UGDP (University Group Diabetes Program Study, 1970) была выдвинута гипотеза о том, что препараты из этой группы могут повышать сердечно-сосудистую смертность [17]. Однако в более поздних исследованиях UKPDS и ADVANCE это предположение не подтвердилось [8, 11]. В настоящее время в клинической практике используются ПСМ второго (глибенкламид, гликлазид, глипизид) и третьего (глимепирид) поколений. Наиболее частым нежелательным явлением на фоне приема ПСМ становится развитие гипогликемии (причем при применении ПСМ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами), что особенно опасно у больных с ИБС. Однако следует отметить, что тяжелые эпизоды гипогликемии на фоне приема ПСМ относительно редки и встречаются преимущественно у пожилых людей.

Метформин

В настоящее время в качестве стартовой терапии в отсутствие специфических противопоказаний рекомендован единственный лекарственный препарат группы бигуанидов – метформин. Препарат уменьшает продукцию глюкозы печенью, увеличивает чувствительность тканей к инсулину. Метформин эффективно снижает уровень базальной гликемии (в ночные часы и натощак). По степени влияния на уровень HbA_{1c} метформин сравним с ПСМ: обе группы препаратов приводят к снижению уровня HbA_{1c} на 1,5% [18]. Метформин также характеризуется рядом дополнительных благоприятных метаболических эффектов: способствует уменьшению и стабилизации массы тела, оказывает воздействие на липидный спектр крови (повышает содержание холестерина липопротеидов высокой плотности, снижает уровень триглицеридов), увеличивает активность фибринолитической системы крови. Среди преимуществ данного препарата следует выделить отсутствие риска развития гипогликемии при применении в качестве монотерапии, хорошую переносимость, сравнительно низкую стоимость. По данным исследования UKPDS, в группе терапии метформинном было отмечено снижение риска инфаркта миокарда на 39% ($p=0,01$) и общей смертности на 36% ($p=0,01$) в сравнении с контролем [8, 19]. Препарат не следует назначать при анемиях, хронической сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности; рекомендуется с осторожностью применять при нарушении азотовыделительной функции почек из-за риска развития лактатацидоза. В последних исследованиях показано, что применение метформина безопасно у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин [20].

Пиоглитазон

Среди классов сахароснижающих препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, выделяются тиазолидиндионы (ТЗД), или глитазоны. По механизму действия ТЗД относятся к классу агонистов PPAR γ -рецепторов, снижение гликемии достигается преимущественно за счет повышения чувствительности периферических тканей (в основном печени, мышечной и жировой ткани) к эндогенному и экзогенному инсулину [21]. Наиболее изучены два представителя этого класса препаратов: пиоглитазон и росиглитазон. По результатам двойного слепого рандомизированного проспективного многоцентрового исследования PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) выявлено замедление прогрессирования коронарного атеросклероза (по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования) у пациентов с СД2 под влиянием терапии пиоглитазоном по сравнению с глимепиридом в течение 18 месяцев лечения [22]. В других рандомизированных клинических исследованиях отмечена способность пиоглитазона к снижению скорости прогрессирования толщины комплекса интима – медиа в сонных артериях [23].

Проведено несколько метаанализов, показавших относительное увеличение риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности в группе терапии росиглитазоном [24]. В 2010 г. было прекращено исследование TIDE (Thiazolidinedione Intervention with Vitamin D Evaluation), в котором проводилось прямое сравнение эффективности и сердечно-сосудистой безопасности росиглитазона и пиоглитазона у больных СД2. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) рекомендовало прекратить производство всех росиглитазонсодержащих сахароснижающих препаратов, лицензированных в Европе [25].

В том же году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) рекомендовало компаниям-производителям внести в инструкцию по применению росиглитазона дополнения о повышении сердечно-сосудистого риска при применении этого лекарственного препарата. После анализа данных длительных клинических исследований и многостороннего обсуждения вопроса о сердечно-сосудистой безопасности препарата и результатов исследования RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) эксперты FDA в ноябре 2013 г. рекомендовали удалить из инструкции по медицинскому применению росиглитазона внесенную в 2010 г. информацию по ограничению использования препарата [26].

Акарбоза

Акарбоза снижает всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте за счет ингибирования альфа-гликозидазы, ключевого фермента расщепления поли- и олигосахаридов. Препарат способствует уменьшению уровня постпрандиальной гликемии и уровня HbA_{1c} на 1,3%. Акарбоза может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Основным побочным эффектом является расстройство желудочно-кишечного тракта (метеоризм, жидкий стул, боли в животе) [27].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Первым представителем нового класса препаратов стал дапаглифлозин. Действие препарата основано на ингибировании SGLT2 в проксимальных почечных канальцах, что приводит к уменьшению реабсорбции глюкозы и, как следствие, снижению глюкозы плазмы и уровня HbA_{1c} . Результаты метаанализа данных 12 рандомизированных клинических исследований показали, что добавление дапаглифлозина к стандартной сахароснижающей терапии приводит к статистически значимому снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 0,56%, глюкозы плазмы натощак – на 1,11 ммоль/л, массы тела – на 2,23 кг [28]. В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению влияния терапии дапаглифлозином на риск возникновения сердечно-сосудистых событий у больных СД2 – DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) [29].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

В последние годы активно изучаются новые возможности патогенетической терапии СД2, в том числе роль инкретинов, гормонов желудочно-кишечного тракта, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Наиболее изучены глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1. Инкретины синтезируются К- и L-клетками кишечника в ответ на пищевой раздражитель [30, 31]. Их способность усиливать глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижать глюкозозависимую секрецию α -клетками глюкагона получила название инкретинового эффекта. У здоровых людей около 70% постпрандиальной секреции инсулина связано с действием инкретинов [32]. У пациентов с СД2 имеется нарушение инкретинового эффекта за счет нескольких механизмов: изменения секреции инкретинов, ускоренного метаболизма этих гормонов и снижения чувствительности рецепторов к ним [33]. Это проявляется уменьшением секреции

ГПП-1, снижением чувствительности β -клеток к ГПП-1 и значительным нарушением инсулинотропного эффекта ГИП [34].

ГПП-1 принадлежит к суперсемейству пептидных гормонов «глюкагон – секретин» и по аминокислотной последовательности похож на молекулу глюкагона [31]. ГПП-1 секретируется энтероэндокринными L-клетками подвздошной кишки и толстого кишечника. Основным органом-мишенью для ГПП-1 служат островки Лангерганса: взаимодействие со специфическими рецепторами, расположенными на мембране β -клеток, в конечном итоге приводит к стимуляции секреции инсулина [33]. ГПП-1 считается одним из самых сильных стимуляторов секреции инсулина [34]. Благодаря усилению экзоцитоза секреторных гранул из β -клеток, содержащих инсулин, ГПП-1 влияет на α -клетки поджелудочной железы посредством глюкозозависимого механизма, подавляя секрецию глюкагона, что, в свою очередь, контролирует постпрандиальный уровень гликемии [35]. Рецепторы к ГПП-1 помимо поджелудочной железы обнаружены в таких органах и тканях, как желудок, тонкая кишка, головной мозг, гипофиз, легкие, почки, сердце [34]. Благодаря воздействию через рецепторы в центральной нервной системе этот пептидный гормон способствует замедлению опорожнения желудка, что приводит к снижению постпрандиального уровня глюкозы крови [31]. ГПП-1 также относится к сильным анорексигенным гормонам: действуя через центральную нервную систему, он способствует развитию чувства насыщения [36].

Еще один представитель инкретинов – ГИП – секретируется энтеро-эндокринными K-клетками, большая часть которых находится в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. После приема углеводов и жиров его концентрация в плазме крови возрастает в 10-20 раз [35]. ГИП существенно усиливает секрецию инсулина. В отличие от ГПП-1, который глюкозозависимо стимулирует секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, ГИП оказывает глюкагонотропное действие в условиях нормального уровня глюкозы крови, что служит серьезным препятствием для применения ГИП при СД2, так как его глюкозозависимое глюкагонстимулирующее действие может негативно сказаться на гликемии [37]. Рецептор к ГИП обнаружен в адипоцитах [38], где данный пептид усиливает транспорт глюкозы [39], стимулирует синтез жирных кислот [40] и повышает активность липопротеиновой липазы [41], а также способствует включению жирных кислот в жировую ткань [42]. Вышеперечисленные эффекты приводят к увеличению массы жировой ткани в организме, что в конечном итоге может вызвать

нежелательное увеличение массы тела. В связи с этим применение препаратов ГИП в лечении СД2 затруднительно.

Учитывая короткий период полужизни ГПП-1 вследствие быстрой инактивации под влиянием фермента ДПП-4 с образованием неактивных метаболитов, его применение в клинической практике в качестве натурального препарата не представляется возможным. Решением проблемы стала разработка препаратов для инъекционного введения – резистентных к действию фермента ДПП-4 миметиков и аналогов ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) и пероральных препаратов – ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и др.) [35].

Фермент ДПП-4 относится к классу сериновых протеаз; обнаружен на щеточной кайме кишечных клеток, мембранах печеночных клеток, в капиллярах, а также в растворимой форме в плазме крови [43]. Под влиянием ДПП-4 ГИП и ГПП-1 быстро инактивируются [44, 45, 46, 47] и теряют способность стимулировать секрецию инсулина. Ингибирование ДПП-4 приводит к повышению уровня и активности инкретинов и пролонгированию их действия. Эффект ингибиторов ДПП-4 является глюкозозависимым, благодаря чему риск развития гипогликемии на фоне их применения минимальный [48, 49]. Ингибиторы ДПП-4 повышают уровень эндогенного инсулина, снижают уровень глюкогена в плазме крови, подавляют глюконеогенез в печени, уменьшают инсулинорезистентность, улучшают функцию островковых клеток, что приводит к улучшению гликемического контроля [48]. У больных с избыточной массой тела или ожирением прием ингибиторов ДПП-4 не приводит к увеличению массы тела [50].

Первый пероральный ингибитор ДПП-4 ситаглиптин начал применяться в клинической практике в 2006 г. как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, в том числе с инсулином. Позже появились вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и другие представители класса ингибиторов ДПП-4. Среди преимуществ данной группы препаратов можно выделить отсутствие влияния на массу тела, минимальный риск развития гипогликемии, хорошую переносимость.

В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, ингибиторы ДПП-4 могут применяться в начале лечения СД2 в качестве монотерапии или в комбинации с метформином (при исходном уровне HbA_{1c} 6,5-7,5 и 7,6-9% соответственно). Назначение этой группы препаратов особенно показано больным с избыточной массой тела или ожирением, лицам пожилого возраста с высоким риском развития гипогликемии, пациен-

там с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Имеются данные о том, что ингибиторы ДПП-4 обладают дополнительными ангиопротективными свойствами: оказывают противовоспалительный эффект, улучшают функцию эндотелия, уменьшают выраженность альбуминурии. Все это может иметь клиническое значение для предотвращения развития макрососудистых осложнений СД2 [51].

Получены экспериментальные данные, указывающие на противовоспалительные и антиатеросклеротические эффекты ингибиторов ДПП-4. Так, под влиянием ситаглиптина отмечалось значительное угнетение процессов активации, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, увеличение активности каспазы-3, снижение адгезии моноцитов [52], а также уменьшение активности матриксных металлопротеиназ-9 и увеличение синтеза коллагена в стенке корня и дуги аорты у мышей [53]. В исследованиях на тучных крысах с СД2 показано, что ситаглиптин способствует предотвращению каротидных рестенозов: отмечалось значительное и дозозависимое уменьшение толщины комплекса интима – медиа сонных артерий [54]. В других экспериментальных работах алоглиптин уменьшал экспрессию интерлейкина-6 и -1 β в атеросклеротических бляшках у мышей с СД2 [47]. Полученные данные свидетельствуют о возможном влиянии терапии ингибиторами ДПП-4 на замедление прогрессирования атеросклероза.

Ингибиторы ДПП-4 способны благоприятно влиять на функцию эндотелия. В клинических исследованиях на фоне терапии ситаглиптином, саксаглиптином и вилдаглиптином показано улучшение функции эндотелия благодаря восстановлению биодоступности оксида азота [55, 56]: отмечалось увеличение эндотелийзависимой вазодилатации, в то время как эндотелийнезависимая вазодилатация не изменялась [57, 58].

В некоторых исследованиях был подтвержден гипотензивный эффект ингибиторов ДПП-4. В ряде работ показано, что ситаглиптин и вилдаглиптин оказывают ангиопротективное действие при СД2 за счет уменьшения выраженности окислительного стресса и уменьшения накопления конечных продуктов гликирования в кардиомиоцитах. Это важно, поскольку уровень конечных продуктов гликирования и их рецепторов ассоциируется с риском развития сосудистых осложнений при СД [59, 60].

В эксперименте получены интересные данные о возможных кардиопротективных свойствах препаратов, воздействующих на систему инкретинов. Так, ситаглиптин ограничивал размер инфаркта миокарда в исследованиях на животных [61, 62]. Вилдаглиптин путем повышения уровня активного ГПП-1 в плазме крови увеличивал сократительную

1 раз в день **Янувия®** (ситаглиптин, MSD)

В виде монотерапии или в комбинации
с другими сахароснижающими препаратами

ЯНУВИЯ® –

значительная эффективность, которая нужна вашим пациентам с СД 2 типа

в клинических исследованиях¹ было показано:

- эффективность, сравнимая с препаратами сульфонилмочевины
- значительное снижение уровня HbA1c за счет физиологического механизма действия
- отсутствие влияния на массу тела и низкий риск гипогликемии в сравнении с препаратами сульфонилмочевины
- хорошая переносимость
- прием 1 раз в день



ЛИДЕР ПО КОЛИЧЕСТВУ НАЗНАЧЕНИЙ В МИРЕ¹
ОДОБРЕН К ПРИМЕНЕНИЮ В 107 СТРАНАХ МИРА¹
БОЛЕЕ 290 КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ²
**ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
В ИССЛЕДОВАНИЯХ
НА ПРОТЯЖЕНИИ 2-Х ЛЕТ⁷**

Янумет® (ситаглиптин/метформин, MSD)

Как начальная терапия или для пациентов,
плохо контролируемых на фоне лечения метформином

ЯНУМЕТ® – мощная эффективность со старта

В клинических исследованиях было показано:

- Значительное снижение HbA1c до -4,1% у большего количества пациентов при стартовой терапии⁸
- Снижение массы тела и меньшее количество гипогликемий на фоне комбинации ситаглиптин 100 мг + метформин по сравнению с комбинацией производные сульфонилмочевины + метформин³
- Взаимодополняющий механизм действия, влияющий на 3 основных звена патогенеза сахарного диабета 2 типа¹

Ссылки:

1. Data on file, MSD. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Янувия (ситаглиптин), MSD. 3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194-205. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет (ситаглиптин/метформин), MSD. 5. ClinicalTrials.gov (от 2 августа 2012). 6. Одобрен к применению в России с октября 2007 года grb.rosminzdrav.ru/grb.aspx (от 2 августа 2012). 7. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:1-21. 8. Шестакова МВ. Сахарный диабет 3: 2010

Избранная информация по безопасности.

ЯНУВИЯ (ситаглиптин).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей моложе 18 лет. **С осторожностью.** Почечная недостаточность. **Побочное действие.** Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений были схожи с таковыми при приеме плацебо. Профиль безопасности суточной дозы 200 мг был сравним с профилем безопасности суточной дозы 100 мг. Частота развития гипогликемии при приеме препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг была сравнима с частотой в группе плацебо (1,2 и 0,9%). Частота побочных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ и плацебо составила соответственно: боль в животе – 2,3 и 2,1%, тошнота – 1,4 и 0,6%, рвота – 0,8 и 0,9%, диарея – 3,0 и 2,3%.

ЯНУМЕТ (ситаглиптин фосфат/метформина гидрохлорид)

Противопоказания. Известная повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из компонентов препарата ЯНУМЕТ. Сахарный диабет 1 типа. Заболевание почек или снижение функции почек (при концентрации креатинина сыворотки > 1,5 и > 1,4 мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (< 60 мл/мин)), в том числе вследствие сердечно-сосудистого коллеса (шок), острого инфаркта миокарда или септицемии. Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (с комой или без). Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии. Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии. Печеночная недостаточность, нарушение функции печени. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Беременность, период грудного вскармливания. Лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе). Применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Детский возраст до 18 лет. **Побочное действие.** В плацебо-контролируемых исследованиях комбинированное лечение ситаглиптин и метформином в целом хорошо переносилось больными сахарным диабетом 2 типа. Частота побочных эффектов при комбинированном лечении ситаглиптин и метформином была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо. **Комбинированное лечение ситаглиптин и метформином. Стартовая терапия.** Список побочных реакций, встречавшихся в группе стартовой терапии комбинацией из 50 мг ситаглиптина и 500 или 1000 мг метформина (в режиме 2 раза в день) с частотой > 1% (и большей, чем в группе лечения плацебо), включает: диарею – 3,5%, тошноту – 1,6%, диспепсию – 1,3%, метеоризм – 1,3%, рвоту – 1,1%, головную боль – 1,3% и гипогликемию – 1,1%.

ЯНУВИЯ® (ситаглиптин), ЯНУМЕТ® (ситаглиптин/метформин) – зарегистрированные торговые марки компании Мерк & Ко., Inc. NJ, USA.

Авторские права © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

Перед назначением любого из препаратов, упомянутых в этом материале, пожалуйста, прочтите полную инструкцию к медицинскому применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Адрес: 000 "МСД Фармасьютикалс", Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916 71 00 Факс: +7 (495) 916 70 94 www.merck.com



08.2013 Реклама

DMB-1074304-0028, 08.2013

активность левого желудочка и улучшал питание миокарда, способствовал нормализации липидного обмена [53, 54]. На фоне приема линаглиптина в эксперименте отмечено значительное уменьшение размеров инфаркта миокарда и ишемии тканей, что сочеталось со значительным повышением концентрации эндогенного ГПП-1 [63]. Среди других органопротективных свойств следует выделить ренопротекцию: в исследованиях на крысах с СД вилдаглиптин уменьшал протеинурию, альбуминурию, соотношение альбумина и креатинина, улучшал клиренс креатинина [64].

Недавно было инициировано несколько крупномасштабных проспективных рандомизированных исследований, посвященных оценке влияния ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему. В 2013 г. завершилось исследование SAVOR TIMI 53 (Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus). В нем участвовали 16 492 больных с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами риска. Пациенты были рандомизированы в группы терапии саксаглиптином и плацебо в дополнение к общепринятой сахароснижающей терапии. Средний срок наблюдения составил 2,1 года. По результатам исследования в группе лечения саксаглиптином не было отмечено прироста или уменьшения числа сердечно-сосудистых событий. Таким образом, была подтверждена безопасность применения саксаглиптина у больных с высоким риском ССО [65].

В настоящее время проводится плацебоконтролируемое исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), в котором планируется оценить влияние терапии ситаглиптином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от степени компенсации СД (HbA_{1c} 6,5-8,0%) [66].

В плацебоконтролируемом исследовании EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) предполагается изучить влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД2 с недавно перенесенным острым коронарным синдромом. Согласно предварительным результатам, уровень HbA_{1c} достоверно более выраженно снизился в группе приема алоглиптина ($p < 0,001$), в то время как частота основных макрососудистых осложнений оказалась сопоставимой при применении алоглиптина и плацебо [49, 67].

Исследование CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes) посвящено изучению эффективности и безопасности терапии линаглиптином у больных СД2 с высоким сердечно-сосудистым ри-

ском, оценке влияния терапии линаглиптином на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у этой категории больных по сравнению с пациентами, принимающими глимепирид [49, 68]. В исследовании 777 пациентов включены в группу лечения линаглиптином и 775 – в группу лечения глимепиридом, из них первичные конечные точки оценивались у 764 и 755 пациентов соответственно. Анализ предварительных результатов показал, что в группе терапии линаглиптином было значительное снижение риска сердечно-сосудистых событий в сравнении с пациентами, получавшими глимепирид (12 и 26 пациентов; относительный риск 0,46; 95% доверительный интервал 0,23-0,91; $p = 0,0213$) [69]. Исследование планируется завершить в 2018 г. [49, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компенсация нарушений углеводного обмена – необходимое условие замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2. Вместе с тем установлено, что представители некоторых классов пероральных сахароснижающих препаратов (например, ингибиторы ДПП-4) обладают дополнительными ангиопротективными свойствами. Возможности снижения риска ССО на фоне терапии данными препаратами продолжают изучаться. В этом отношении перспективными являются представители новых классов пероральных сахароснижающих препаратов, в том числе ингибиторы ДПП-4.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 6th edition. International Diabetes Federation; 2013. Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск. М.: Информполиграф; 2013. (Dedov II, Shestakova MV. [Algorithms of the specialized medical aid for diabetes mellitus patients]. 6th edition. Moscow: Informpoligraf; 2013. Russian).
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА, Сухарева ОЮ. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2011; (4):6-17. (Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GR, Mayorov AYU, Mkrtumyan AM, Petunina NA, Sukhareva OYu. [Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antyhyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus]. Sakharный диабет. 2011; (4):6-17. Russian).
4. Tuomilehto J, Rastenyte D, Qiao Q, Jakovljevic D. Epidemiology of macrovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. In: De Fronso RA, Ferranini E, Keen H, Zimmet P, editors. International Textbook of Diabetes Mellitus, 3rd edition. Milan: John and Wiley Sons; 2004.
5. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and

- women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation*. 1987;75(6 Pt 2):65-73.
6. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(3):312-8.
 7. Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*. 1996;27(1):63-8.
 8. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 1:S27-31.
 9. Davis TME, Coleman RL, Holman RR; UKPDS Group. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Circulation*. 2013;127(9):980-7.
 10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
 11. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
 12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
 13. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):554-9.
 14. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, Das AK, Kilpatrick ES, Koblik T, Munichoodappa CS, Pan CY, Rosenthal W, Shestakova M, Wolnik B, Woo V, Yang WY, Yilmaz MT; Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract*. 2009;63(10):1421-5.
 15. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA*. 2011;305(13):1350-1.
 16. Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2014;35(27):1824.
 17. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*. 1970;19 Suppl:789-830.
 18. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15(6):737-54.
 19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
 20. Shaw JS, Wilmoth RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007;24(10):1160-3.
 21. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106-18.
 22. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Lorchellière R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Tuzcu EM; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561-73.
 23. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr., Perez A, Provost JC, Haffner SM. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572-81.
 24. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
 25. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2010 Sep 24 [Internet]. Press release EMA/CHMP/394406/2010. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500097046.pdf.
 26. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires removal of certain restrictions on the diabetes drug Avandia [Internet]. [cited 2013 Nov 25]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm376365>
 27. Spengler M, Schmitz H, Landen H. Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus: a postmarketing surveillance study. *Clin Drug Investig*. 2005;25(10):651-9.
 28. Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004619.
 29. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01730534>
 30. Аметов АС. Современные методы терапии сахарного диабета 2 типа. *Русский медицинский журнал*. 2008;(4):170-177. (Ametov AS. [Contemporary methods to treat type 2 diabetes mellitus]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;(4):170-7. Russian).
 31. Мкртумян АМ. Патофизиологический подход в лечении сахарного диабета 2 типа. *Лечащий врач*. 2008;(3):92-5. (Mkrtyunyan AM. [Pathophysiological approach to treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Lechashchiy vrach* 2008;(3):92-5. Russian).
 32. Kjems LL, Holst JJ, Vølund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*. 2003;52(2):380-6.
 33. Fehmman HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology*. 1992;130(1):159-66.
 34. Аметов АС, Карпова ЕВ. Инкретиномиметики – новый этап в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(23):1410-15. (Ametov AS, Karpova EV. [Incretinomimetics – a new stage in treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;18(23):1410-15. Russian).
 35. Аметов АС, Карпова ЕВ. Новая возможность достижения цели лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Русский медицинский журнал*. 2008;(28):1854-7. (Ametov AS, Karpova EV. [A new opportunity to achieve positive outcome in treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;(28):1854-7. Russian).
 36. Perfetti R. The role of GLP-1 in the regulation of the islet cell mass. *Medscape Diabet Endocrinol*. 2004;6(2):134-8.
 37. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, Holst JJ, Deacon CF, Schmidt WE, Nauck MA. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia*. 2003;46(6):798-801.
 38. Yip RG, Boylan MO, Kieffer TJ, Wolfe MM. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology*. 1998;139(9):4004-7.
 39. Eckel RH, Fujimoto WY, Brunzell JD. Gastric inhibitory polypeptide enhanced lipoprotein lipase activity in cultured preadipocytes. *Diabetes*. 1979;28(12):1141-2.
 40. Oben J, Morgan L, Fletcher J, Marks V. Effect of the enteropancreatic hormones, gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like polypeptide-1(7-36) amide, on fatty acid synthesis

- in explants of rat adipose tissue. *J Endocrinol*. 1991;130(2):267-72.
41. Knapper JM, Puddicombe SM, Morgan LM, Fletcher JM. Investigations into the actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1(7-36) amide on lipoprotein lipase activity in explants of rat adipose tissue. *J Nutr*. 1995;125(2):183-8.
 42. Beck B, Max JP. Gastric inhibitory polypeptide enhancement of the insulin effect on fatty acid incorporation into adipose tissue in the rat. *Regul Pept*. 1983;7(1):3-8.
 43. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept*. 1999;85(1):9-24.
 44. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*. 1995;44(9):1126-31.
 45. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3575-81.
 46. Pederson RA, Kieffer TJ, Pauly R, Kofod H, Kwong J, McIntosh CH. The enteroinular axis in dipeptidyl peptidase IV-negative rats. *Metabolism*. 1996;45(11):1335-41.
 47. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology*. 1995;136(8):3585-96.
 48. Аметов АС, Карпова ЕВ. Клиническое использование ингибитора ДПП-4 – вилдаглиптина при сахарном диабете 2 типа. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(14):887-91. (Ametov AS, Karpova EV. [Clinical application of DPP-4-vildagliptin-inhibitor in type 2 diabetes mellitus]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;18(14):887-91. Russian).
 49. Cobble ME, Frederich R. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:6.
 50. White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009;49 Suppl 1:S30-40.
 51. Chrysant SG, Chrysant GS. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2012;109(11):1681-5.
 52. Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, Nakamura T, Fujiwara Y, Akiyama E, Kurokawa H, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Maeda H, Izumiya Y, Kaikita K, Sumida H, Jinnouchi H, Matsui K, Kim-Mitsuyama S, Takeya M, Ogawa H. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):265-76.
 53. Vittone F, Liberman A, Vasic D, Ostertag R, Esser M, Walcher D, Ludwig A, Marx N, Burgmaier M. Sitagliptin reduces plaque macrophage content and stabilises arteriosclerotic lesions in ApoE (-/-) mice. *Diabetologia*. 2012;55(8):2267-75.
 54. Lim S, Choi SH, Shin H, Cho BJ, Park HS, Ahn BY, Kang SM, Yoon JW, Jang HC, Kim YB, Park KS. Effect of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, on neointimal formation after balloon injury in rats. *PLoS One*. 2012;7(4):e35007.
 55. Liu L, Liu J, Wong WT, Tian XY, Lau CW, Wang YX, Xu G, Pu Y, Zhu Z, Xu A, Lam KS, Chen ZY, Ng CF, Yao X, Huang Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension*. 2012;60(3):833-41.
 56. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, Walter MF, Bellamine A, Jacoby A, Mizuno Y, Malinski T. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(9):774-83.
 57. Kubota Y, Miyamoto M, Takagi G, Ikeda T, Kirinoki-Ichikawa S, Tanaka K, Mizuno K. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2012;27(11):1364-70.
 58. van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2072-7.
 59. Matsui T, Nishino Y, Takeuchi M, Yamagishi S. Vildagliptin blocks vascular injury in thoracic aorta of diabetic rats by suppressing advanced glycation end product-receptor axis. *Pharmacol Res*. 2011;63(5):383-8.
 60. Lenski M, Kazakov A, Marx N, Böhm M, Laufs U. Effects of DPP-4 inhibition on cardiac metabolism and function in mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(6):906-18.
 61. Ye Y, Perez-Polo JR, Aguilar D, Birnbaum Y. The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(6):925-52.
 62. Ye Y, Keyes KT, Zhang C, Perez-Polo JR, Lin Y, Birnbaum Y. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(5):H1454-65.
 63. Hoher B, Sharkovska Y, Mark M, Klein T, Pfaff T. The novel DPP-4 inhibitors linagliptin and BI 14361 reduce infarct size after myocardial ischemia/reperfusion in rats. *Int J Cardiol*. 2013;167(1):87-93.
 64. Liu WJ, Xie SH, Liu YN, Kim W, Jin HY, Park SK, Shao YM, Park TS. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(2):248-55.
 65. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz Itamar, for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
 66. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, Califf RM, Holman RR. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2013;166(6):983-9.e7.
 67. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
 68. Gallwitz B, Uhlig-Laske B, Bhattacharya S, Patel S, Woerle H-J. Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes*. 71th Scientific Sessions 2011;LB11.
 69. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):475-83.
 70. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:3.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Триголосова И.В.¹, Виноградова А.В.¹, Круглякова М.В.²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

²Городская больница №3 Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБ №3 ДЗМ); 124489, г. Зеленоград, Каштановая аллея, 2/1, Российская Федерация

Многие эндокринные патологии сопровождаются развитием сахарного диабета (СД). Особый интерес представляют особенности возникновения и течения СД при акромегалии, гиперкортицизме и соматотропной недостаточности, так как именно при данных патологиях СД встречается чаще, чем в популяции. Факторами риска развития СД при акромегалии являются возраст, женский пол, наличие артериальной гипертензии, отягощенный анамнез по сахарному диабету 2-го типа (СД2), длительность и активность заболевания, проводимое лечение акромегалии. Отличия в патогенезе вторичного СД при акромегалии от механизмов развития СД2 в популяции обусловлены противоположным эффектом соматотропного гормона и инсулиноподобного ростового фактора-1 на основные пути метаболизма глюкозы, а также влиянием проводимой терапии акромегалии на механизмы развития СД.

Частота развития СД при дефиците гормона роста, особенно на фоне заместительной гормональной терапии, несколько превышает популяционную. В некоторых исследованиях показано, что на фоне заместительной терапии гормоном роста нарушенный метаболизм глюкозы нормализуется. Высокая распространенность при дефиците гормона роста метаболического синдрома (43%) и висцерального ожирения является причиной развития липотоксичности и инсулинорезистентности.

При гиперкортицизме частота нарушений углеводного обмена достигает 70%. Механизм развития гипергликемии на фоне гиперкортицизма заключается в увеличении инсулинорезистентности и снижении секреции инсулина в условиях избыточной секреции кортизола.

Согласно рекомендациям по лечению акромегалии, гиперкортицизма и недостаточности гормона роста, а также осложнений этих заболеваний, лечение вторичного СД должно осуществляться согласно рекомендациям по лечению СД2. Различия механизмов развития вторичного СД и СД2 диктуют необходимость разработки новых алгоритмов диагностики, профилактики и лечения.

Своевременные, патогенетически оправданные методы профилактики и лечения позволяют предотвратить развитие микро- и макрососудистых осложнений, ведущих к ранней инвалидизации и смерти больных с эндокринопатиями.

Ключевые слова: сахарный диабет, акромегалия, эндогенный гиперкортицизм, инсулинорезистентность.

DIABETES MELLITUS IN NEUROENDOCRINE DISEASES

Trigolosova I.V.¹, Vinogradova A.V.¹, Kruglyakova M.V.²

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

²Municipal Hospital No.3 of the Moscow Department of the Ministry of Public Health; 2/1 Kashtanovaya alleya, Zelenograd, 124489, Russian Federation

There are many endocrine diseases accompanied by development of secondary diabetes mellitus (sDM). The features of the development and course of sDM in acromegaly, Cushing's syndrome, and growth hormone (GH) deficiency are of particular interest as the prevalence of sDM associated with these pathologies is higher than that in the population. The main risk factors for sDM in acromegaly are age, female gender, arterial hypertension, family history of type 2 DM (T2DM), acromegaly activity, and duration and certain treatment methods of acromegaly. The differences of the sDM pathogenesis from pathogenesis of T2DM in the population are due to the opposite effect of GH and insulin-like growth factor 1 on glucose metabolism as well as to effect of acromegaly treatment on the mechanisms of diabetes development.

The prevalence of diabetes in patients with GH deficiency, especially against the background of GH replacement therapy, is slightly higher than that in population. However, some studies have shown that GH replacement therapy may lead to normalization of the impaired glucose metabolism. High prevalence of metabolic syndrome (43%) and visceral obesity in the GH deficiency are the causes of the development of lipotoxicity (free fatty acids excess) and insulin resistance.

In Cushing's syndrome, the prevalence of early carbohydrate metabolism disturbances may reach 70%. In Cushing's disease, chronic glucocorticoid excess determines insulin resistance and reduces insulin secretion, which results in hyperglycaemia.

Currently, the recommendations for the treatment of sDM in acromegaly, hypercortisolism, and GH deficiency are the same as for the treatment of T2DM. However, as the pathogenesis is different in sDM and T2DM, the new algorithms for the diagnosis, prevention and treatment need to be developed.

Prevention and timely treatment based on pathological principals will slow down the development of micro- and macrovascular complications leading to early disability and death of patients with neuroendocrine diseases.

Key words: diabetes mellitus, acromegaly, Cushing's disease, insulin resistance.

Сахарный диабет (СД) – огромная медико-социальная проблема. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) 2011 г., около 8,3% населения в мире страдают СД. В России данный показатель составляет 10,9% [1]. Многие нейроэндокринные патологии сопровождаются развитием СД. Особый интерес представляют особенности возникновения и течения СД при акромегалии, гиперкортицизме и соматотропной недостаточности, так как именно при этих патологиях СД встречается чаще, чем в популяции (рис. 1).

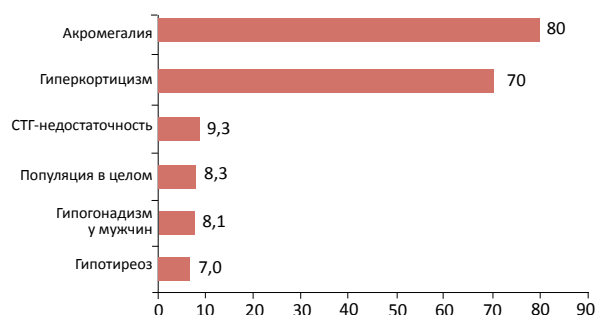


Рис. 1. Распространенность нарушений углеводного обмена при эндокринопатиях, %

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Нарушения углеводного обмена являются частыми осложнениями акромегалии, их распространенность составляет 10-80% [2, 3, 4]. При акромегалии СД встречается в 19-56% случаев, что превышает популяционную распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) в 3-4 раза [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Еще в 1994 г. при оценке выживаемости больных акромегалией было обнаружено, что наличие СД снижает выживаемость таких больных [11].

Можно выделить две категории факторов риска развития СД при акромегалии: общепопуляционные (возраст, женский пол, наличие артериальной гипертензии, отягощенный анамнез по СД2 и др.) [3, 5, 12, 13] и специфические для акромегалии (длительность, активность заболевания и проводимое лечение) [12, 13, 14].

Патогенез СД при акромегалии отличается от патогенеза СД2. Данная гетерогенность обусловлена противоположным действием соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) на основные пути метаболизма глюкозы. В жировой ткани СТГ стимулирует липолиз, что, ведет, с одной стороны, к увеличению липотоксичности, с другой – к повышению количества субстратов для глюконеогенеза и, соответственно, к повышению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани СТГ снижает элиминацию глюкозы и гликолиз [15]. Эти нарушения уже наблюдаются у больных акромегалией с нормальной толерантностью к глюкозе [16, 17]. В противоположность СТГ, ИРФ-1, стимулируя активность гибридных ИРФ-1/инсулиновых рецепторов, снижает липолиз, мышечную и печеночную инсулинорезистентность, а также стимулирует секрецию инсулина [18] (см. таблицу).

Известно, что у больных с активной фазой акромегалии, не страдающих СД, секреция инсулина повышена в ответ на углеводную нагрузку, причем степень стимуляции секреции инсулина в углеводной нагрузке прямо пропорциональна активности заболевания [19]. Вероятно, при акромегалии инсулинорезистентность, вызванная гиперсекрецией СТГ, в определенной степени компенсируется повышением секреции инсулина в связи с увеличением секреции ИРФ-1. Этим можно объяснить умеренные, легко компенсируемые нарушения углеводного обмена при СД, возникающие у больных акромегалией, а также частое его обратное развитие после хирургического удаления опухоли гипофиза [20].

Различные виды терапии могут по-разному влиять на углеводный обмен при акромегалии [21]. Описано, что на фоне хирургического лечения наблюдается снижение инсулинорезистентности [20, 22, 23] и восстановление нарушенной секреции инсулина [20], что способствует нормализации углеводного обмена.

При невозможности хирургического лечения или его неэффективности для медикаментозной терапии акромегалии в настоящее время применяют

Триголосова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Виноградова Анна Викторовна** – врач-эндокринолог отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Круглякова Маргарита Владимировна** – врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения ГБ №3 ДЗМ.

Для корреспонденции: Триголосова Ирина Владимировна – 129110, г. Москва, МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 199 17 79. E-mail: trigolossova_ira@mail.ru

Trigolossova Irina Vladimirovna – PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Vinogradova Anna Viktorovna** – MD, physician-endocrinologist, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Kruglyakova Margarita Vladimirovna** – MD, physician-endocrinologist, Consulting-and-Diagnostic Department, Municipal Hospital No.3, Zelenograd.

Correspondence to: Trigolossova Irina Vladimirovna – 61/2 Shchepkina ul., Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 199 17 79. E-mail: trigolossova_ira@mail.ru

Механизм действия СТГ и ИРФ-1 на метаболизм глюкозы

Органы-мишени	СТГ	ИРФ-1
Жировая ткань	Повышение липолиза	Снижение липолиза
Мышечная ткань	Снижение элиминации глюкозы и гликолиза	Повышение элиминации глюкозы и гликолиза
Печень	Увеличение продукции глюкозы печенью	Снижение продукции глюкозы печенью
Поджелудочная железа	?	Повышение секреции инсулина

ся два типа препаратов, снижающих активность заболевания: аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид) и блокатор рецепторов СТГ (пегвисомант). Новое поколение аналогов соматостатина пролонгированного действия (пасиреотид) находится на заключительном этапе исследований эффективности и безопасности применения при акромегалии.

Механизм действия аналогов соматостатина заключается в активации соматостатиновых рецепторов, причем октреотид стимулирует преимущественно активность соматостатиновых рецепторов 2-го типа (sst2), а пасиреотид – 5-го типа (sst5). Недавно было выяснено, что соматостатиновые рецепторы присутствуют как на α -, так и на β -клетках поджелудочной железы: на α -клетках – только sst2, а на β -клетках – и sst2, и sst5. Действие аналогов соматостатина на sst2 и sst5 β -клеток ведет к снижению секреции инсулина, а на sst2 α -клеток – к снижению секреции глюкагона. Таким образом, их влияние на клетки поджелудочной железы разнонаправленно: с одной стороны, происходит снижение секреции инсулина и увеличение гликемии, с другой – снижение секреции глюкагона и снижение гликемии [24, 25]. Аналоги соматостатина также обеспечивают снижение инсулинорезистентности. Подавление секреции ИРФ-1 на фоне терапии аналогами соматостатина ведет к уменьшению активности гибридного рецептора ИРФ-1/инсулин в периферических тканях, снижению количества транспортеров глюкозы GLUT-4 и увеличению гликемии. Подавление секреции СТГ обеспечивает замедление липолитических процессов, что влечет снижение липотоксичности и уменьшение продукции глюкозы печенью.

В большинстве клинических исследований было обнаружено, что аналоги соматостатина уменьшают инсулинорезистентность, но при этом способствуют снижению секреции инсулина, что в некоторых случаях может привести к ухудшению углеводного обмена при акромегалии [26, 27, 20]. При этом частота развития различных нарушений

углеводного обмена у больных акромегалией, получающих терапию октреотидом, по данным исследования, проведенного среди больных акромегалией Московской области, может достигать 92% [20].

Тем не менее метаанализ, включивший 690 больных (31 исследование, проведенное с 1987 по 2008 г.), показал, что терапия октреотидом ведет к снижению секреции инсулина, но при этом значимых изменений уровней глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина не происходит. При оценке динамики состояния нарушений углеводного обмена среди больных акромегалией, получающих терапию аналогами соматостатина, было выявлено, что у 25% больных наступило улучшение состояния углеводного обмена, у 46% изменений не произошло, а у 29% наблюдалось прогрессирование нарушений углеводного обмена [27].

При сравнительном исследовании влияния пасиреотида и октреотида на углеводный обмен у 358 больных акромегалией оказалось, что нарушения углеводного обмена чаще наблюдались на фоне терапии пасиреотидом (57,3 и 21,7% соответственно) [28]. В настоящее время проводятся многоцентровые исследования причин ухудшения состояния углеводного обмена на фоне терапии пасиреотидом. По предварительным данным, выраженный диабетогенный эффект пасиреотида объясняется стимуляцией sst5 поджелудочной железы, отсутствием эффекта в отношении sst2, что ведет к более значимому снижению секреции инсулина, а также отсутствию блокирующего влияния на секрецию глюкагона [29].

Пегвисомант, препарат, блокирующий рецепторы к СТГ, улучшает состояние углеводного обмена у больных акромегалией благодаря уменьшению инсулинорезистентности на фоне снижения активности акромегалии и отсутствию подавляющего действия на секрецию инсулина [30, 31].

В современной литературе представлено ограниченное число исследований, посвященных оценке эффективности лечения СД при акромегалии [32,

33]. Как после хирургического, так и на фоне медикаментозного лечения акромегалии нарушения углеводного обмена могут компенсироваться, а инсулинорезистентность – снижаться [34, 35, 36]. В редких случаях после нерадикального хирургического лечения, несмотря на имевшуюся до этого нормогликемию, может развиваться СД [35]. Именно поэтому регулярное определение уровня гликемии после аденомэктомии и на фоне терапии аналогами соматостатина является необходимым условием даже при наличии нормогликемии ранее.

Согласно консенсусу по лечению акромегалии 2013 г., терапия вторичного СД должна проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению СД2 [37]. Известно, что препаратом выбора при впервые выявленном СД2 является метформин. В исследовании V.M. Cambuli и соавт. показано, что у 65,7% больных акромегалией на фоне терапии метформином или комбинацией метформина с другими гипогликемическими препаратами достигалась хорошая компенсация СД2 ($HbA_{1c} < 6,4\%$). В этом исследовании 41,4% больных достигли компенсации СД2 на фоне монотерапии метформином, остальным больным потребовалось комбинированное лечение различными пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином [32].

Учитывая высокую распространенность вторичного СД и ранних нарушений углеводного обмена при акромегалии, различия в патогенезе нарушений углеводного обмена в популяции в целом и при акромегалии, очевидна необходимость в изменении подходов к профилактике и терапии этих

осложнений акромегалии. Следует определить оптимальную тактику терапии и профилактики вторичного СД у больных акромегалией в зависимости от времени возникновения СД, сопутствующих патологий и терапии основного заболевания.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГОРМОНА РОСТА

Дефицит гормона роста ведет к увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5 раза, а от цереброваскулярных – в 2,5 раза [38, 39, 40]. В исследовании, включающем 6050 больных с дефицитом гормона роста, результаты которого опубликованы в 2013 г., было показано, что распространенность метаболического синдрома среди взрослых больных с дефицитом гормона роста достигает 42,3%. Факторами риска развития СД при дефиците гормона роста являются женский пол, возраст, отягощенный анамнез по СД2, окружность талии и индекс массы тела (ИМТ) (у лиц с ИМТ более 40 кг/м² частота СД достигает 25%). Зависимость распространенности СД от уровня ИРФ-1, длительности дефицита гормона роста, причины его развития, наличия и количества недостаточности других гипофизарных гормонов не была установлена. Распространенность СД у больных с дефицитом гормона роста до начала заместительной терапии составляет 9,3% [41].

На фоне заместительной терапии гормоном роста распространенность СД среди больных с дефицитом гормона роста достигает 10,6% против 7,1% в популяции [42]. Таким образом, недостаточность гормона роста, как и его гиперсекреция, ассоции-

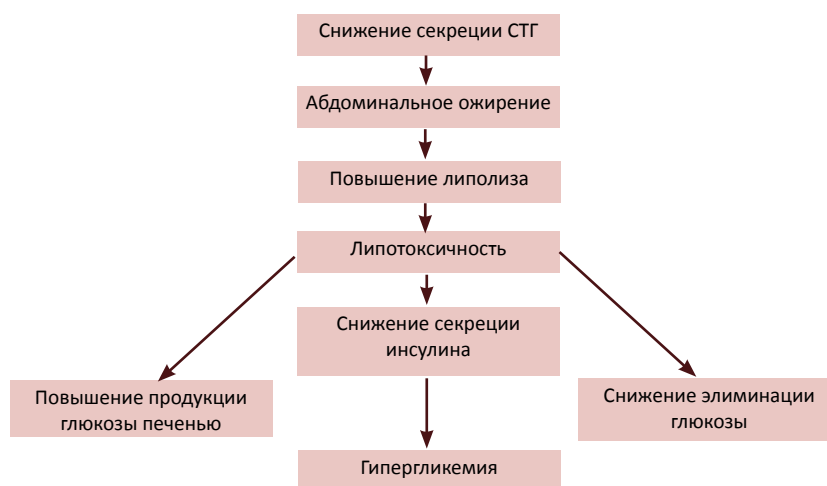


Рис. 2. Механизм развития гипергликемии при недостаточности гормона роста

рована с более частым развитием нарушений углеводного обмена.

Снижение секреции СТГ увеличивает липогенез, как следствие – возрастает количество висцеральной жировой ткани. При значительном развитии висцерального ожирения начинают активизироваться процессы липолиза, что ведет к высвобождению большого количества свободных жирных кислот, а это, в свою очередь, обеспечивает липотоксический эффект в отношении органов-мишеней, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы (печени и поджелудочной железы). Развитие печеночной, периферической инсулинорезистентности и снижение секреции инсулина ведут к развитию гипергликемии у больных с недостаточностью гормона роста (рис. 2) [15].

Влияние терапии гормоном роста на углеводный обмен неоднозначно. Его постоянное введение, по всей вероятности, еще в большей степени увеличивает окисление липидов висцеральной жировой ткани, что приводит к еще более выраженному развитию инсулинорезистентности и гипергликемии. По данным клинических исследований, на фоне заместительной терапии гормоном роста развивается нарушение толерантности к глюкозе, и данный эффект напрямую зависит от дозы гормона роста и обратно коррелирует с длительностью терапии. Например, было показано, что постоянная инфузия гормона роста обеспечивает снижение элиминации и окисления глюкозы [43]. В другом исследовании было обнаружено, что уровни глюкозы и инсулина увеличивались через 6 недель терапии гормоном роста, однако в дальнейшем – через 26 недель терапии – восстанавливались до исходного уровня [44]. В исследованиях метаболизма глюкозы на фоне заместительной терапии гормоном роста неоднократно подтверждалось, что при лечении происходит снижение элиминации глюкозы, при этом компенсаторного повышения уровня инсулина недостаточно, чтобы преодолеть увеличенную инсулинорезистентность [45, 46]. Однако в некоторых работах было показано, что нарушения углеводного обмена восстанавливались через несколько недель терапии [44, 45], а в других – что они оставались на прежнем уровне [46]. Механизмы, которые приводят к улучшению чувствительности тканей к инсулину после нескольких месяцев применения терапии гормоном роста у больных с его дефицитом, до конца не ясны. Возможно, это связано с уменьшением висцерального ожирения на фоне лечения гормоном роста, что, соответственно, ведет к снижению липотоксического эффекта.

До настоящего времени вопрос о необходимости заместительной терапии гормоном роста у взрослых лиц с его дефицитом остается дискута-

бельным [43, 44, 45, 46]. Тем не менее, по данным некоторых исследователей, такая заместительная терапия снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена, что обеспечивает увеличение продолжительности жизни [47, 48].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ ЭНДОГЕННОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ

По данным литературы последних 20 лет установлено, что при эндогенном гиперкортицизме распространенность СД составляет 20-50%, а ранних нарушений углеводного обмена – 20-70% [50, 51, 52, 53, 54]. В исследованиях, посвященных оценке роли различных факторов риска в развитии нарушений углеводного обмена при эндогенном гиперкортицизме, было показано, что у таких больных распространенность СД и ранних нарушений углеводного обмена не зависит ни от пола больного, в отличие от СД2 [53], ни от причины эндогенного гиперкортицизма (разницы между распространенностью нарушений углеводного обмена при опухолях надпочечников и гипофиза обнаружено не было) [52]. Возраст, генетическая предрасположенность (семейный анамнез СД), длительность и уровень гиперкортизолемии, а также отсутствие здорового образа жизни являются значимыми факторами в развитии вторичного СД [50].

Механизм развития гипергликемии на фоне гиперкортицизма заключается в увеличении инсулинорезистентности и снижении секреции инсулина под действием избыточной секреции кортизола (рис. 3). В печени кортизол повышает глюконеогенез, стимулируя синтез его основных ферментов [56]. В мышечной ткани основное влияние избытка глюкокортикоидов заключается в уменьшении утилизации глюкозы [57]. Активация липолиза в периферической жировой ткани и протеолиза в мышцах под действием избыточной секреции глюкокортикоидов ведет к высвобождению большого количества свободных жирных кислот и аминокислот, которые являются субстратом для глюконеогенеза в печени. Кроме этого, повышение уровня свободных жирных кислот ведет к увеличению липотоксичности, что также обеспечивает развитие инсулинорезистентности и дефицита инсулина [58].

Снижение секреции инсулина, которое наблюдается на фоне гиперсекреции кортизола, по всей вероятности, может быть связано как с прямым повреждающим эффектом гиперкортизолемии на β -клетки поджелудочной железы [58], так и со снижением активности глюкагоноподобного пептида-1 [59].

Учитывая патогенетические особенности развития нарушений углеводного обмена при эндоген-

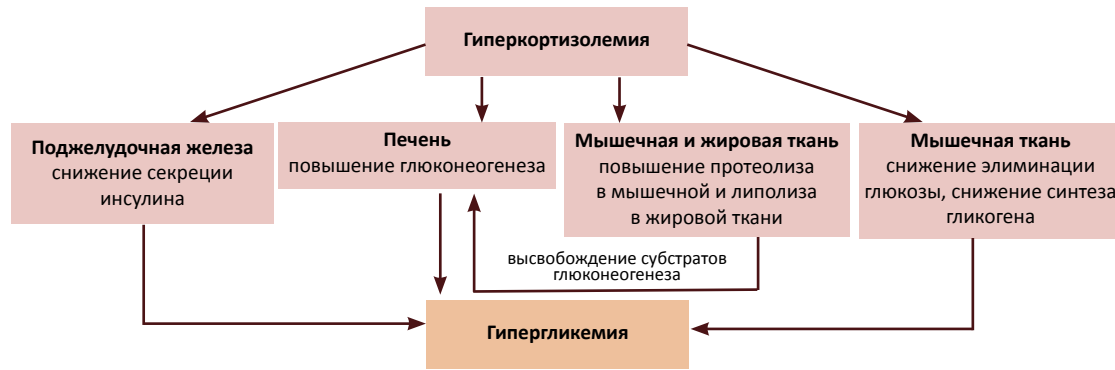


Рис. 3. Механизм развития гипергликемии при гиперкортицизме

ном гиперкортицизме, лечебные мероприятия должны быть направлены прежде всего на устранение гиперпродукции глюкокортикоидов. Интересно, что нарушения углеводного обмена сохраняются у части больных с эндогенным гиперкортицизмом в течение 5 лет после успешного лечения [3, 59], что позволяет предположить у таких пациентов наличие ранее не диагностированного СД2, манифестировавшего на фоне развития эндогенного гиперкортицизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно рекомендациям по лечению акромегалии, гиперкортицизма и недостаточности гормона роста, а также осложнений данных заболеваний, терапия вторичного СД должна осуществляться в соответствии с рекомендациями по лечению СД2. Различия механизмов развития вторичного СД и СД2 диктуют необходимость разработки новых алгоритмов диагностики, профилактики и лечения. Своевременные, патогенетически оправданные профилактика и лечение позволяют предотвратить развитие микро- и макрососудистых осложнений, ведущих к ранней инвалидизации и смерти больных с нейроэндокринными заболеваниями.

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. International Diabetes Federation; 2013.
2. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary. 1999;2(1):29-41.
3. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004;25(1):102-52.
4. Древалъ АВ, Тригolosова ИВ, Виноградова АВ, Тишенина РС, Мисникова ИВ, Губкина ВА, Ковалева ЮА, Барсуков ИА. Распространенность ранних нарушений углеводного обмена среди больных акромегалией. Проблемы эндокринологии. 2012;(6):3-7. (Dreval' AV, Trigolosova IV, Vinogradova AV, Tishenina RS, Misnikova IV, Gubkina VA,

Kovaleva JuA, Barsukov IA. [The prevalence of early disturbances of carbohydrate metabolism among acromegaly patients]. Problemy endokrinologii. 2012;(6):3-7. Russian).

5. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. Braz J Med Biol Res. 2001; 34(11):1429-33.
6. Stelmachowska-Banaś M, Zdunowski P, Zgliczyński W. Abnormalities in glucose homeostasis in acromegaly. Does the prevalence of glucose intolerance depend on the level of activity of the disease and the duration of the symptoms? Endokrynol Pol. 2009;60(1):20-4.
7. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. Acta Med Austriaca. 2000;27(1):27-31.
8. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, Koga M, Saitoh Y, Ohnishi T, Arita N. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52(5):549-55.
9. Gierach M, Gierach J, Pujanek M, Skowrońska A, Rutkowska E, Junik R. Aberrations in carbohydrate metabolism in patients with diagnosed acromegaly, hospitalized in the Endocrinology and Diabetology Department of Collegium Medicum University of Nicolaus Copernicus in Bydgoszcz in the years 2001-2009. Endokrynol Pol. 2010;61(3):260-3.
10. Dreval' AV, Trigolosova IV, Wolffenbuttel BHR, Misnikova IV, Kovalyova YuA, Tishenina RS, Barsukov IA, Vinogradova AV. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with acromegaly. 49th European Association for the study of Diabetes 2013 23-27 September 2013, Barcelona, Spain, Diabetologia. 2013;56 Suppl 1:S1-S566
11. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;41(1):95-102.
12. Dreval' AV, Trigolosova IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, Vinogradova AV, Wolffenbuttel BH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. Endocr Connect. 2014;3(2):93-8.
13. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cor-tet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B; French Acromegaly Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. Eur J Endocrinol. 2011;164(6):877-84.
14. Nabarro JD. Acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1987;26(4):481-512.
15. Möller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocr Rev. 2009;30(2):152-77.
16. Foss MC, Saad MJ, Paccola GM, Paula FJ, Piccinato CE, Moreira AC. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72(5):1048-53.
17. Muggeo M, Saviolakis GA, Businaro V, Valerio A, Moghetti P, Crepaldi G. Insulin receptor on monocytes from patients with

- acromegaly and fasting hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(4):733-8.
18. Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Rosen C, Berria R, Bajaj M, Cusi K, Mandarino L, Kashyap S, Belfort R, DeFronzo RA. Effect of IGF-I on FFA and glucose metabolism in control and type 2 diabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(6):E1360-8.
19. Luft R, Cerasi E, Hamberger CA. Studies on the pathogenesis of diabetes in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1967;56(4):593-607.
20. Древалъ АВ, Триголосова ИВ, Виноградова АВ, Иловайская ИА, Тишенина РС. Особенности нарушений углеводного обмена при акромегалии в зависимости от проводимого лечения. Ожирение и метаболизм. 2013;(4):21-25. (Dreval AV, Trigolosa IV, Vinogradova AV, Ilovayskaya IA, Tishenina RS. [The features of the carbohydrate metabolism disturbances in acromegaly patients depending on the treatment used]. *Ozhirenie i metabolism.* 2013;(4):21-25. Russian).
21. Pereira AM, Biermasz NR, Roelfsema F, Romijn JA. Pharmacologic therapies for acromegaly: a review of their effects on glucose metabolism and insulin resistance. *Treat Endocrinol.* 2005;4(1): 43-53.
22. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auriemma RS, Galdiero M, Cavallo LM, Esposito F, Lombardi G. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2639-46.
23. Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P, Orsi E, Donadio F, Bacarelli A, Giavoli C, Ferrante E, Lania A, Spada A, Arosio M. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):121-8.
24. Zambre Y, Ling Z, Chen MC, Hou X, Woon CW, Culler M, Taylor JE, Coy DH, Van Schravendijk C, Schuit F, Pipeleers DG, Eizirik DL. Inhibition of human pancreatic islet insulin release by receptor-selective somatostatin analogs directed to somatostatin receptor subtype 5. *Biochem Pharmacol.* 1999;57(10):1159-64.
25. Singh V, Brendel MD, Zacharias S, Mergler S, Jahr H, Wiedenmann B, Bretzel RG, Plöckinger U, Strowski MZ. Characterization of somatostatin receptor subtype-specific regulation of insulin and glucagon secretion: an in vitro study on isolated human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):673-80.
26. Steffin B, Gutt B, Bidlingmaier M, Dieterle C, Oltmann F, Schopohl J. Effects of the long-acting somatostatin analogue Lanreotide Autogel on glucose tolerance and insulin resistance in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):73-8.
27. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1500-8.
28. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrell AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M; Pasireotide C2305 Study Group. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791-9.
29. Schmid HA, Brueggen J. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis in rats. *J Endocrinol.* 2012;212(1):49-60.
30. Jørgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen JW, Kristensen LØ, Hagen C, Ørskov H. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5627-31.
31. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, Trainer PJ, van der Lely AJ, Vance ML. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5684-91.
32. Cambuli VM, Galdiero M, Mastinu M, Pigliaru F, Auriemma RS, Ciresi A, Pivonello R, Amato M, Giordano C, Mariotti S, Colao A, Baroni MG. Glycometabolic control in acromegalic patients with diabetes: a study of the effects of different treatments for growth hormone excess and for hyperglycemia. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(2):154-9.
33. Ali O, Banerjee S, Kelly DF, Lee PD. Management of type 2 diabetes mellitus associated with pituitary gigantism. *Pituitary.* 2007;10(4):359-64.
34. Colao A, Auriemma RS, Savastano S, Galdiero M, Grasso LF, Lombardi G, Pivonello R. Glucose tolerance and somatostatin analog treatment in acromegaly: a 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2907-14.
35. Larijani B, Nakhjavani M, Baradar-Jalili R, Akrami SM, Bandarian F. Diabetes mellitus following pituitary adenomectomy in euglycemic patients with acromegaly. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005;15(7):430-2.
36. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D, Protonotariou A, Lytras A. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3-4):249-57.
37. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013;16(3):294-302.
38. Erfurth EM, Hagmar L. Cerebrovascular disease in patients with pituitary tumors. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(7):334-42.
39. Bülow B, Hagmar L, Mikocz Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(1):75-81.
40. Verhelst J, Abs R. Long-term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *Drugs.* 2002;62(16):2399-412.
41. Abs R, Mattsson AF, Thunander M, Verhelst J, Göth MI, Wilton P, Koltowska-Häggström M, Luger A. Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):297-305.
42. Attanasio AF, Jung H, Mo D, Chanson P, Bouillon R, Ho KK, Lamberts SW, Clemmons DR; HypoCCS International Advisory Board. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: a surveillance database analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2255-61.
43. Jørgensen JO, Møller J, Alberti KG, Schmitz O, Christiansen JS, Ørskov H, Møller N. Marked effects of sustained low growth hormone (GH) levels on day-to-day fuel metabolism: studies in GH-deficient patients and healthy untreated subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(6):1589-96.
44. Fowelin J, Attvall S, Lager I, Bengtsson BA. Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism.* 1993;42(11):1443-7.
45. O'Neal DN, Kalfas A, Dunning PL, Christopher MJ, Sawyer SD, Ward GM, Alford FP. The effect of 3 months of recombinant human growth hormone (GH) therapy on insulin and glucose-mediated glucose disposal and insulin secretion in GH-deficient adults: a minimal model analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4):975-83.
46. Rosenfalck AM, Fisker S, Hilsted J, Dinesen B, Vølund A, Jørgensen JO, Christiansen JS, Madsbad S. The effect of the deterioration of insulin sensitivity on beta-cell function in growth-hormone-deficient adults following 4-month growth hormone replacement therapy. *Growth Horm IGF Res.* 1999;9(2):96-105.
47. Hoybye C, Jönsson P, Monson JP, Koltowska-Häggström M, Hána V, Geffner M, Abs R. Impact of the primary aetiology upon the clinical outcome of adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):589-96.
48. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):745-53.

49. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(6):768-77.
50. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(3):311-26.
51. Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, Amato MC, Simeoli C, Ciresi A, Cozzolino A, Colao A. Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *Eur J Endocrinol*. 2013;170(2):311-9.
52. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F; Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1554-8.
53. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Драгунова НВ, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. Ожирение и метаболизм. 2013;(1):26-30. (Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Dragunova NV, Dzeranova LK, Marova EI. [Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening]. *Ozhirenie i metabolism*. 2013;(1):26-30. Russian).
54. Дзеранова ЛК, Панкратова ЮВ, Белая ЖЕ, Пигарова ЕА, Манченко ОВ, Рожинская ЛЯ, Григорьев АЮ, Колесникова ГС. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения. Ожирение и метаболизм. 2012;(31):57-61. (Dzeranova LK, Pankratova YuV, Belaya ZhE, Pigarova EA, Manchenko OV, Rozhinskaya LYa, Grigor'ev AYu, Kolesnikova GS. [Hypercortisolism and metabolic syndrome: the complexities of the differential diagnosis and treatment]. *Ozhirenie i metabolism*. 2012;(12):57-61. Russian).
55. Vander Kooi BT, Onuma H, Oeser JK, Svitek CA, Allen SR, Vander Kooi CW, Chazin WJ, O'Brien RM. The glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene promoter contains both positive and negative glucocorticoid response elements. *Mol Endocrinol*. 2005;19(12):3001-22.
56. Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia*. 2005;48(10):2119-30.
57. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol*. 2009;46(2):85-95.
58. Hansen KB, Vilsbøll T, Bagger JJ, Holst JJ, Knop FK. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3309-17.
59. Терехин СА, Перетокина ЕВ, Бондаренко ИЗ. Особенности клинического течения сахарного диабета у пациента после лечения болезни Иценко-Кушинга. Сахарный диабет. 2012;(1):81-86. (Terekhin SA, Peretokina EV, Bondarenko IZ. [Peculiarities of diabetes mellitus clinical course in a patient after Cushing's disease treatment]. *Sakharnyy diabet*. 2012;(1):81-86. Russian).

ДИССОЦИАЦИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО И ТУМОРСУПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТОВ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА

Древаль А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г., Сташук Г.А., Тишенина Р.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Предиктором уменьшения объема соматотропиномы обычно является нормализация уровней соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1) на фоне медикаментозного лечения. Однако отмечаются и случаи диссоциации биохимического и туморсупрессивного эффектов. Представляем пациентку, у которой на фоне лечения максимальными дозами аналогов соматостатина (октреотид ЛАР 40 мг) в течение 36 месяцев отмечалось уменьшение уровней СТГ с 34,3 до 3,1 нг/мл и снижение уровней ИРФ-1 с 796 до 415 нг/мл (верхняя граница половозрастной нормы – 262 нг/мл). Несмотря на отсутствие биохимического контроля над акромегалией, на фоне лечения отмечалось прогрессивное снижение объема опухоли на 44-64-73% от исходного объема (на фоне лечения через 12-24-36 месяцев лечения). Данный случай демонстрирует, что в ходе лечения аналогами соматостатина возможно ожидать значительного уменьшения размеров соматотропиномы даже без достижения полного контроля над секрецией СТГ и ИРФ-1.

Ключевые слова: акромегалия, аналоги соматостатина, туморсупрессивный эффект.

DISSOCIATION OF BIOCHEMICAL AND TUMOR-SUPPRESSIVE EFFECTS OF SOMATOSTATIN ANALOGS

Dreval' A.V., Ilovayskaya I.A., Pokramovich Yu.G., Stashuk G.A., Tishenina R.S.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Normalization of the growth hormone and IGF-1 levels during somatostatin analogs treatment usually is a predictor of somatotropinoma volume reduction. However, dissociation of biochemical and tumor-suppressive effects of somatostatin analogs was also noted. We represent the female patient who showed reduction of the GH levels from 34.3 to 3.1 ng/ml and IGF-1 levels from 796 to 415 ng/ml (the gender and age upper normal limit 262 ng/ml) within 36 months treatment with maximum doses of somatostatin analogs (octreotide LAR 40 mg). Despite the lack of biochemical control of acromegaly, progressive decrease of tumor volume by 44 – 64 – 73% from initial volume (during 12 – 24 – 36 months of treatment) was noted. This case shows that it is possible to expect considerable reduction of somatotropinoma volume during treatment with somatostatin analogs even without achievement of complete control over GH and IGF-1 secretion.

Key words: acromegaly, somatostatin analogs, tumor-suppressive effect.

Соматотропинома – аденома гипофиза, продуцирующая соматотропный гормон (СТГ), – наиболее частая причина акромегалии, тяжелого нейроэндокринного заболевания. Акромегалия характеризуется прогрессирующим нефизиологическим увеличением клеточной массы организма – диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением объема мягких тканей и внутренних органов, а также быстрым развитием сочетанных системных и обменных нарушений, существенно снижающих качество жизни пациентов и вызывающих их раннюю инвалидизацию и преждевременную смерть [1, 2, 3]. Гиперсекреция СТГ приводит к повышенной продукции инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1), биологические эффекты которого обуславливают многие клинические проявления акромегалии.

Целями лечения акромегалии являются уменьшение размеров соматотропиномы и контроль над уровнями СТГ и ИРФ-1 (уровень СТГ должен быть ниже 2,5 нг/мл, а ИРФ-1 – соответствовать референсным значениям для пола и возраста пациента) [2]. В качестве первой линии терапии обычно выбирают оперативное удаление опухоли гипофиза или медикаментозное лечение аналогами соматостатина [1, 2]. На фоне первичной медикаментозной терапии депонированными формами аналогов соматостатина снижение уровня СТГ менее 2,5 нг/мл и нормализация концентрации ИРФ-1 отмечается у 45-66% больных [4]. Значимое уменьшение размеров соматотропиномы ($\geq 25\%$ от исходного) наблюдается примерно у 50% пациентов, причем обычно нормализация уровней СТГ и ИРФ-1 на фоне медикаментозного лечения явля-

Результаты орального глюкозотолерантного теста

Показатели	Время, прошедшее после приема глюкозы, мин				
	0	30	60	90	120
СТГ, нг/мл	34,8	21,7	10,1	9,0	11,3
Гликемия, ммоль/л	5,9	-	-	-	8,0

ется предиктором уменьшения объема опухоли гипофиза [4, 5]. Однако отмечаются и случаи диссоциации биохимического и туморсупрессивного эффектов.

Представляем клинический случай уменьшения объема соматотропиномы на фоне лечения аналогами соматостатина в отсутствие биохимического контроля над акромегалией.

Пациентка В., 52 лет, жительница Московской области, впервые обратилась к эндокринологу в возрасте 30 лет по поводу увеличения щитовидной железы. Был поставлен диагноз диффузно-узловой эутиреоидного зоба, проведена левосторонняя гемиструмэктомия с резекцией нижнего полюса правой доли. Данные гистологического исследования: макро-микрофолликулярный коллоидный зоб, множественные кисты с фиброзными стенками. Наблюдалась у эндокринолога по месту жительства. В возрасте 31 года пациентку стали беспокоить сильные головные боли, изменение внешности: увеличение размеров губ, скул, носа, отечность лица; увеличились размеры кистей рук и стоп. По этому поводу к врачам не обращалась, не обследовалась.

В 45 лет при очередном осмотре эндокринолог по месту жительства заподозрила акромегалию. По данным краниографии: турецкое седло увеличено в размерах. Дальнейшее обследование показало: СТГ – 34,8 нг/мл (референсные значения 0,16-13,0 нг/мл), ИРФ-1 – 790 нг/мл (референсные значения 101-267 нг/мл). Для верификации диагноза акромегалии пациентке проведен оральный глюкозотолерантный тест с исследованием уровня СТГ через 30, 60, 90 и 120 минут после приема 75 г

глюкозы. Кроме того, учитывая высокую частоту нарушений углеводного обмена при патологической гиперсекреции СТГ, в ходе теста исследованы и показатели углеводного обмена. По результатам теста подтверждены активная акромегалия и нарушение толерантности к глюкозе (см. таблицу).

Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга: эндо-, инфра-, супра-, латероселлярная макроаденома гипофиза 20×26×31 мм (рис. 1).

Учитывая значительные размеры опухоли, проведено дополнительное гормональное обследование для исключения гипопитуитаризма. В крови: пролактин – 197 мкЕд/мл (референсные значения 180-500 мкЕд/мл), тиреотропный гормон – 0,84 мкЕд/мл (референсные значения 0,2-4,0 мкЕд/мл), Т₄ свободный – 12,3 пмоль/л (референсные значения 11-22 пмоль/л), лютеинизирующий гормон – 2,3 Е/л (референсные значения 2,4-9,0 Е/л), фолликулостимулирующий гормон – 3,1 Е/л (референсные значения 1-6 Е/л). В моче: суточная экскреция свободного кортизола – 112/132 нмоль/л (референсные значения 80-240 нмоль/л). Гипопитуитаризм был исключен.

По данным периметрии: нарушения полей зрения нет. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: множественные узлы культуры правой доли.

По данным обследования, пациентке поставлен окончательный клинический диагноз: акромегалия, активная фаза, средней степени тяжести. Супра-, инфра-, латероселлярная макроаденома гипофиза (соматотропинома). Рецидив узлового нетоксического зоба 1-й степени¹. Нарушение толерантности к глюкозе.

¹По классификации Всемирной организации здравоохранения.

Древалъ Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Иловайская Ирэна Адольфовна** – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Покрамович Юлия Геннадьевна** – врач отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Стасук Галина Александровна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отделения лучевой диагностики МОНИКИ. **Тишенина Раиса Степановна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель биохимической и гормональной лаборатории МОНИКИ.

Для корреспонденции: Иловайская Ирэна Адольфовна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 677 26 45. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Dreval' Aleksandr Vasil'evich – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Ilovayskaya Irena Adol'fovna** – PhD, Assistant Professor, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Pokramovich Yuliya Gennad'evna** – physician, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Stasuk Galina Aleksandrovna** – MD, PhD, chief scientific worker, Department of X-ray Diagnostics, MONIKI. **Tishenina Raisa Stepanovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Chemical and Hormonal Laboratory, MONIKI.

Correspondence to: Ilovayskaya Irena Adol'fovna – 61/2 Shchepkina ul., s. 9, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 677 26 45. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

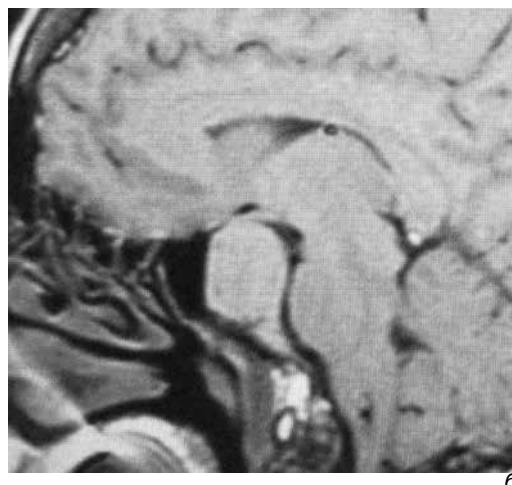
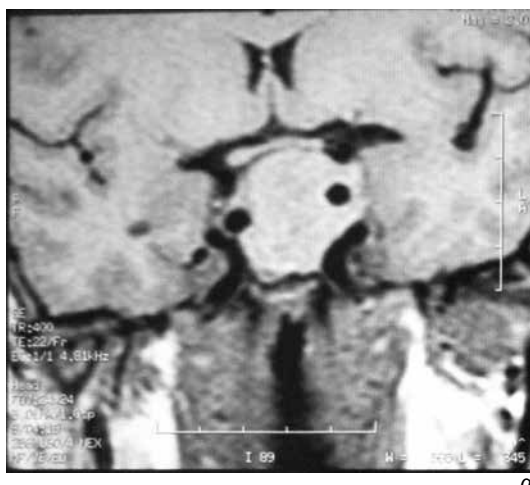


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки В. в момент диагностики акромегалии: макроаденома гипофиза с супра-, инфра- и латероселлярным распространением: а – фронтальный срез, б – сагиттальный срез

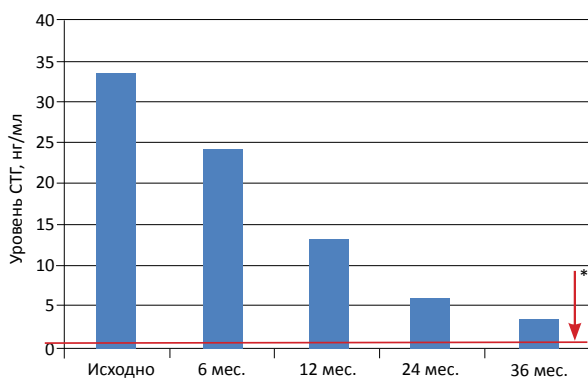


Рис. 2. Уровень СТГ пациентки В. на фоне лечения аналогами соматостатина; *верхняя граница целевых значений

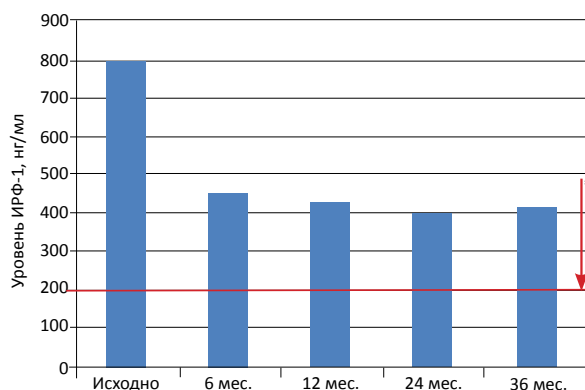


Рис. 3. Уровень ИРФ-1 пациентки В. на фоне лечения аналогами соматостатина; * верхняя граница референсных значений

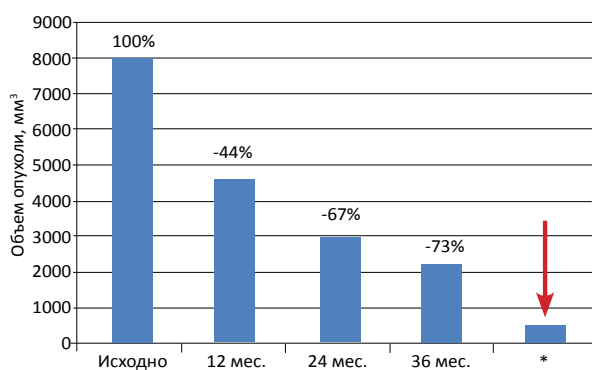


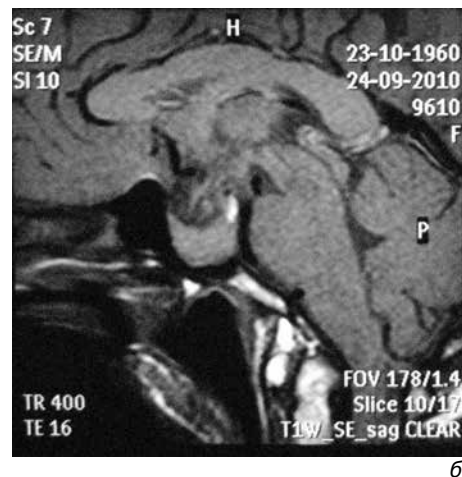
Рис. 4. Динамика объема опухоли у пациентки В. на фоне лечения аналогами соматостатина; для сравнения: * средний объем гипофиза здорового человека

От предложенного нейрохирургического удаления соматотропиномы пациентка отказалась, в связи с чем было назначено лечение аналогами соматостатина длительного действия: Сандостатин ЛАР в стартовой дозе 20 мг, титра-

ция дозы – на основании уровней СТГ и ИРФ-1 с ее увеличением до 40 мг 1 раз в 28 дней. На фоне лечения было отмечено значительное клиническое улучшение: уменьшение потливости, головных болей, улучшение общего самочувствия. Уровни СТГ и ИРФ-1 существенно снизились (рис. 2, 3), однако за время лечения не было достигнуто «биохимического» контроля над заболеванием по критериям Международного консенсуса по диагностике и лечению акромегалии [2, 3]. Тем не менее в ходе лечения аналогами соматостатина наблюдалось существенное уменьшение размеров соматотропиномы (рис. 4, 5), сопровождавшееся регрессом клинических симптомов. Учитывая размеры и экстраселлярный характер распространения соматотропиномы в момент диагностики акромегалии, шанс радикального удаления опухоли составлял не более 33% [6], однако через 36 месяцев медикаментозной терапии аналогами соматостатина остаточ-



а



б

Рис. 5. МРТ головного мозга пациентки В. через 36 месяцев лечения аналогами соматостатина: существенное уменьшение размеров опухоли (остался эндоселлярный компонент): а – фронтальный срез, б – сагиттальный срез

ная ткань опухоли локализовалась только эндоселлярно, и шансы радикального удаления соматотропиномы повысились до 74-75% [6]. В итоге пациентка была успешно прооперирована, после чего уровень ИРФ-1 нормализовался, «надир» уровня СТГ в ходе теста с нагрузкой глюкозой был менее 1 нг/мл.

Данный случай демонстрирует, что в ходе лечения аналогами соматостатина возможно ожидать значительного уменьшения размеров соматотропиномы даже без достижения полного контроля над секрецией СТГ и ИРФ-1.

Литература

1. Пронин ВС, Молитвословова НН. Акремегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. М.; 2009. (Pronin VS, Molitvoslovova NN. Acromegaly: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment. Moscow; 2009. Russian).
2. Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER Jr, Nippoldt TB, Swearingen B, Vance ML; AACE Acromegaly Guidelines Task Force. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract.* 2004;10(3):213-25.
3. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1509-17.
4. Bevan JS. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1856-63.
5. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3746-56.
6. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):379-87.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ

Калинин А.П.¹, Котова И.В.¹, Бритвин Т.А.¹, Алаев Д.С.², Белошицкий М.Е.¹¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №12 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ №12 ДЗМ»); 115516, г. Москва, ул. Бакинская, 26, Российская Федерация

В настоящей работе представлены особенности анамнеза, клиники, предоперационной подготовки, хирургического вмешательства, послеоперационного периода у больных с гиперкальциемическим кризом, развивающимся на фоне первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). В 2000-2013 гг. из 214 пациентов с ПГПТ в связи с развивающимся гиперкальциемическим кризом оперированы пять больных. Из них у трех при гистологическом исследовании верифицирована паратиреоаденома, у одного – гиперплазия околощитовидных желез (ОЩЖ), у одного – рак ОЩЖ. У четырех из пяти пациентов ПГПТ впервые диагностирован на фоне гиперкальциемического криза. У одной пациентки ПГПТ выявлен «на фоне» беременности 25-26 недель. В связи с абдоминальной симптоматикой (боли в животе, рвота), характерной для гиперкальциемического криза, у нее проводилась ревизия брюшной полости в Центральной районной больнице, а диагноз ПГПТ был поставлен позже в отделении абдоминальной хирургии МОНИКИ. Еще у одной пациентки, которая наблюдалась по месту жительства по поводу артрита, уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) перед операцией достигал 6490 пг/мл, кальция – 3,75 моль/л. В послеоперационном периоде у нее развилась не только острая почечная недостаточность, но и надпочечниковая. В одном наблюдении диагноз ПГПТ был известен, уровни кальция и ПТГ не достигали высоких значений, гиперкальциемический криз развился на фоне операции на брюшной полости. Эта пациентка была оперирована на третьи сутки после первой операции, когда уже находилась в коме в связи с развившимся гиперкальциемическим кризом. Еще две пациентки поступили в клинику хирургической эндокринологии в тяжелом состоянии, у одной из них в течение нескольких лет ПГПТ принимали за ревматоидный артрит, миеломную болезнь, у другой отмечалась полиурия неясного генеза. У четырех из этих пяти больных в ближайшем послеоперационном периоде развились выраженные электролитные нарушения (снижение не только уровня кальция, но и калия, фосфора и магния), острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В ближайшем послеоперационном периоде умерли трое (на 22-, 32- и 34-е сутки). В связи с этим при выявленном ПГПТ операции по поводу данного заболевания и хирургические вмешательства на других органах необходимо проводить simultанно. Обязательным является контроль уровней креатинина, кальция, фосфора, магния, калия крови, контроль артериального давления каждые 2-3 часа, свертывающей системы крови в стационаре не менее 10 дней и еженедельно в течение 2-3 месяцев по месту жительства.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, околощитовидные железы, гиперкальциемический криз.

HYPERCALCEMIC CRISIS

Kalinin A.P.¹, Kotova I.V.¹, Britvin T.A.¹, Alaev D.S.², Beloshitskiy M.E.¹¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation²Municipal Clinical Hospital No.12 (MCH No.12), Moscow Department of Public Health; 26 Bakinskaya ul., Moscow, 115516, Russian Federation

The paper presents the peculiarities of history, clinic, presurgical preparation, surgical intervention, and postoperative period in patients with hypercalcemic crisis caused by primary hyperparathyroidism (PHPT). During 2000-2013, 5 of 214 patients with PHPT who developed hypercalcemic crisis were operated on. In 3 of them, histological analysis verified parathyroid adenoma, in 1 – parathyroid hyperplasia, and in 1 – parathyroid carcinoma. In 4 of 5 patients, PHPT was first revealed against the background of hypercalcemic crisis. In one female patient, PHPT was found “against the background” of 25-26-week pregnancy. Due to abdominal symptoms (abdominal pain, vomiting) characteristic of the hypercalcemic crisis, she underwent abdominal cavity revision in the Central Municipal Hospital. PHPT was diagnosed later, in the MONIKI Department of Abdominal Surgery. In the other female patient who was observed at the place of her residence for arthritis, the level of parathyroid hormone (PTH) before surgery reached 6490 pg/ml, and calcium – 3.75 mol/L. In the postoperative period, she developed not only acute renal but also adrenal failure. In one patient with known PHPT and not very high calcium and PTH levels, hypercalcemic crisis developed against the background of abdominal surgery. This female patient was operated on in two days after the first operation because she was in coma due to developed hypercalcemic crisis. Two more female patients were admitted to the clinic of endocrine surgery in severe condition. In one of them, PHPT was mistaken for rheumatoid arthritis or myeloid disease for several years, in the other, polyuria of unclear genesis was noted. In 4 of these 5 patients, in the nearest postoperative period, marked electrolytic disturbances developed (decreased levels of calcium, potassium, phosphorus, and magnesium) as well as an acute renal failure, polyorganic insufficiency, and syndrome of disseminated intravascular blood coagulation. In the nearest postoperative period, three patients died (on the 22nd, 32nd, and 34th day). In this connection, in patients with revealed PHPT, the surgical operations for the given disease as well as on the other organs should be performed simultaneously. The levels of creatinine, calcium, phosphorus, magnesium, and blood potassium should be under the control as well as an arterial pressure (every 2-3 hours), and blood coagulation (not less than during 10 days and then every week during 2-3 months at the place of residence).

Key words: primary hyperparathyroidism, parathyroid glands, hypercalcemic crisis.

Гиперкальциемический криз – тяжелое осложнение первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), возникающее при резком повышении уровня кальция в крови. При этом полной корреляции между уровнем кальция и тяжестью криза может не быть [1, 2, 3, 4, 5]. Повышение уровней общего кальция до 3,5 ммоль/л, ионизированного кальция до 1,8 ммоль/л свидетельствует о начале развития криза. Гиперкальциемический криз – одна из самых частых причин летальных исходов при ПГПТ (57-60% наблюдений) [6]. Как правило, гиперкальциемический криз развивается у пациентов, длительно страдающих ПГПТ. У них заболевание сопровождается дегидратацией, а также последствиями воздействия паратиреоидного гормона (ПТГ) на органы-мишени (нефролитиаз, нефрокальциноз, костная резорбция) [7]. Вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации и задержки кальция развивается тяжелая гиперкальциемия [8]. Основными симптомами гиперкальциемического криза являются спутанность сознания (вплоть до комы), боли в животе, тошнота, рвота, полиурия, а при прогрессировании криза – анурия.

Цель исследования – анализ собственных наблюдений гиперкальциемического криза у больных с ПГПТ.

В 2000-2013 гг. в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ по поводу ПГПТ оперированы 214 пациентов в возрасте 14-72 лет, из них пять – по неотложным показаниям в связи с гиперкальциемическим кризом. У трех при гистологическом исследовании верифицирована паратиреоаденома, у одного – гиперплазия околощитовидных желез (ОЩЖ), у одного – рак ОЩЖ. Определялись уровни общего и ионизированного кальция, ПТГ, проводились ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ). Сцинтиграфия ОЩЖ с Технетрилом не проводилась в связи с тяжестью состояния пациентов (невозможностью их доставки в лечебное учреждение, в котором проводится исследование).

Приводим клинические наблюдения.

1. У пациентки Б., 23 года, ПГПТ диагностирован «на фоне» беременности 25-26 недель. Больная поступила в стационар по месту жительства на 15-й неделе беременности с жалобами на острые боли в эпигастриальной области и рвоту. С подозрениями на панкреонекроз на вторые сутки оперирована: выполнены верхне-срединная лапаротомия, ревизия брюшной полости, дренирование сальниковой сумки, забрюшинного пространства и брыжейки. Послеоперационное течение – тяжелое. По данным УЗИ – острый панкреатит, реактивный левосторонний плеврит, кальцификация плаценты. Переведена в отделение абдоминальной хирургии МОНИКИ. В связи с гиперкальциемией (3,6 ммоль/л), гипофосфатемией (0,84 ммоль/л) консультирована эндокринологом. При УЗИ обнаружено новообразование в проекции левой нижней ОЩЖ. Уровень ПТГ – 339 пг/мл. Для подготовки к операции в течение двух суток проводилась коррекция электролитных нарушений – восполнение дефицита калия, магния; по поводу угрозы прерывания беременности получала Гинипрал; в связи с выявлением эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки и с целью предотвращения развития желудочно-кишечного кровотечения вводился омепразол. Операция: удаление аденомы левой нижней ОЩЖ. В послеоперационном периоде уровень общего и ионизированного кальция оставался повышенным в течение трех суток, на четвертые сутки развилась гипокальциемия, прогрессировали гипокалиемия, гипомagneмия, уровень креатинина был в пределах нормальных значений. Послеоперационное состояние корректировалось назначением препаратов кальция, магния, омепразола. Гистологически: аденома ОЩЖ. Роды срочные (кесарево сечение), ребенок здоров.

2. Пациентку Б., 55 лет, в течение двух лет лечили по месту жительства от предположительного артрита. При поступлении в МОНИКИ больная самостоятельно не передвигалась. Уровень ПТГ – 6490 пг/мл, кальция – 3,75 ммоль/л, креатинина – 152 мкмоль/л, калия – 4,2 ммоль/л, фосфора – 1,0 ммоль/л, магния – 0,66 ммоль/л, гемоглобина – 82,0 г/л. При УЗИ обнаружено узловое образование (паратиреоаденома?) за нижним полюсом левой доли щитовидной железы. В течение трех суток проводилась инфузионная терапия, затем по экс-

Калинин Ариан Павлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической эндокринологии МОНИКИ. **Котова Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения хирургической эндокринологии МОНИКИ. **Бритвин Тимур Альбертович** – д-р мед. наук, руководитель отделения хирургической эндокринологии МОНИКИ. **Алаев Дмитрий Сергеевич** – врач-хирург хирургического отделения №1, ГБУЗ «ГКБ №12 ДЗМ». **Белошицкий Михаил Евгеньевич** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отделения хирургической эндокринологии МОНИКИ.

Для корреспонденции: Бритвин Тимур Альбертович – 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 72 83. E-mail: t.britvin@gmail.com

Kalinin Arian Pavlovich – Corr. member of RAS, MD, PhD, Professor, leading scientific worker, Department of Surgical Endocrinology, MONIKI. **Kotova Irina Vladimirovna** – MD, PhD, leading researcher of the Department of Surgical Endocrinology, MONIKI. **Britvin Timur Al'bertovich** – MD, PhD, Head of the Department of Surgical Endocrinology, MONIKI. **Alaev Dmitriy Sergeevich** – the surgeon of the Surgical Department No.1, MCH No.12. **Beloshitskiy Mikhail Evgen'evich** – MD, PhD, senior researcher, Department of Surgical Endocrinology, MONIKI.

Correspondence to: Britvin Timur Al'bertovich – 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 72 83. E-mail: t.britvin@gmail.com

тренным показаниям проведена операция: удалена паратиреоаденома левой нижней ОЩЖ. Гистологически: ОЩЖ в тонкой фиброзной капсуле, с диффузной гиперплазией преимущественно главных светлых и темных клеток, с образованием трабекулярных и микрофолликулярных структур. На вторые сутки после операции – резкое снижение артериального давления до 60/40 мм рт. ст., которое не купировалось введением глюкокортикоидов, гемоглобин с 80,0 снизился до 67 г/л в течение двух часов. В отделении реанимации проводились гемотрансфузия, терапия глюкокортикоидами, минералокортикоидами (Кортинеф), Дофамином, препаратами кальция, Фосфалюгелем. Биохимические показатели: ионизированный кальций – 1,16–1,00–0,93–0,86; фосфор – 0,37–0,38–0,48; калий – 3,2–5,1; креатинин – 299–317–259–208–101, магний – 0,7; ПТГ – 32–44 пг/мл. Развилась полиорганная недостаточность (в том числе надпочечниковая), характеризовавшаяся стойкой гиподинамией, «острым» почечным синдромом, развившимся на фоне хронической болезни почек, электролитными нарушениями, прогрессирующей анемией. В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное, стабильное, электролитные нарушения не отмечаются.

3. Пациентка С., 52 года, которую в стационаре по месту жительства обследовали по поводу предполагаемого ревматоидного артрита, миеломной болезни, поступила в отделение хирургической эндокринологии МОНИКИ в тяжелом состоянии. В правой доле щитовидной железы пальпировалось узловое образование до 2 см в диаметре без четких контуров. Лабораторные данные: гемоглобин – 73 г/л, белок – 62 г/л, креатинин – 131 мкмоль/л, общий кальций – 3,54 ммоль/л, ионизированный кальций – 2,12, щелочная фосфатаза – 306 ед/л, ПТГ – 1640 пг/мл. КТ шеи: изменение структуры правой доли щитовидной железы с визуализацией многоузлового образования; небольшая мягкотканная структура вдоль правых отделов пищевода; с учетом клиники не исключается увеличение эктопированной ОЩЖ. Системное изменение структуры костей обусловлено ПГПТ. Учитывая высокий риск возникновения гиперкальциемического криза, после проведения неотложной инфузионной терапии и форсированного диуреза в течение суток пациентка оперирована: удалена опухоль правой нижней ОЩЖ. Гистологически: рак ОЩЖ. На вторые сутки развилась острая почечная недостаточность на фоне хронической болезни почек, по поводу которой проводился гемодиализ. Переведена в отделение терапевтической эндокринологии МОНИКИ для дальнейшего лечения. Уровень креатинина в послеоперационном периоде в динамике: 286–359–337 мкмоль/л; уровень калия – 3,84 ммоль/л. Уровень ПТГ снизился до 53 пг/мл, ионизированного кальция – до 0,93–0,94 ммоль/л. В заместительной почечной терапии пациентка не нуждалась. В удовлетворительном состоянии переведена в стационар по месту жительства. Через месяц повторно госпитализирована по

месту жительства с клиникой почечной недостаточности, но от заместительной почечной терапии отказалась. Пациентка умерла на 64-й день после операции. Непосредственные причины смерти: хроническая почечная недостаточность, фибринозный перикардит.

4. Пациентка Л., 52 года, вначале поступила в отделение терапевтической эндокринологии по неотложным показаниям с жалобами на слабость, раздражительность, сухость во рту, жажду, полиурию (до 5 л/сут), никтурию, боли в костях ног, таза, поясничном отделе позвоночника, коленных суставах, снижение массы тела, ухудшение памяти, головные боли, приступы рвоты. Уровень ПТГ – 600 пг/мл, кальция – 3,6 ммоль/л. Как было установлено, страдала ПГПТ более 10 лет. После инфузионной терапии (до 6 л/сут), проводимой в течение трех суток, переведена в отделение хирургической эндокринологии. В связи с нарастанием клиники гиперкальциемического криза экстренно оперирована: удалены 3,5 ОЩЖ. Гистологически: гиперплазия всех ОЩЖ. На вторые сутки развилась гипокальциемия (ионизированный кальций – 0,8 ммоль/л, калий – 3,6 ммоль/л, ПТГ – 16,5 пг/мл). Послеоперационный диагноз: состояние после удаления 3,5 ОЩЖ гиперкальциемического криза; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) (1-я фаза); хронический панкреатит с экскреторной недостаточностью (стадия нестойкой ремиссии); железодефицитная анемия; энцефалопатия; полиневропатия. На 20-е сутки после операции в стационаре по месту жительства резко снизились уровни кальция и калия. На 22-е сутки на фоне полиорганной недостаточности наступила смерть от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

5. У пациентки Е., 73 года, умершей на 32-й день после операции, при поступлении в отделение хирургической эндокринологии МОНИКИ уровень ПТГ составлял 248–364 пг/мл, ионизированного кальция – 1,78 ммоль/л, общего кальция – 2,99 ммоль/л. ПГПТ не был диагностирован в течение 30 лет (в анамнезе шесть патологических переломов костей обоих предплечий, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, нефрокалькулез). Выявлено новообразование в брюшной полости неясного генеза 74 мм в диаметре. Так как отмечались лишь средние значения уровня ионизированного кальция и необходимость в срочной операции по поводу ПГПТ отсутствовала, пациентка переведена в отделение абдоминальной хирургии, где выполнена резекция желудка. По данным гистологического исследования – гастроинтестинальная стромальная опухоль. На третьи сутки после операции в отделении реанимации при проведении медикаментозной терапии возник пароксизм фибрилляции предсердий (частота сердечных сокращений – до 143–193 уд/мин). Антиаритмическая терапия была неэффективной. Угнетение сознания до комы 1. Уровень кальция повысился до 3,35 ммоль/л, ПТГ – до 370 пг/мл, гипертермия – до 39,0 °С. При УЗИ паратиреоаденома в области шеи не визуализировалась. Несмотря на проведение

инфузионной терапии и введение бисфосфонатов, гиперкальциемический криз нарастал. Экстренно проведены ревизия ОЩЖ, удаление эктопированной в параэзофагальное пространство опухоли левой верхней ОЩЖ. Так как у пациентки был многоузловой нетоксический зоб 2-й степени (классификация ВОЗ), из-за которого возникли затруднения при удалении паратиреоаденомы, выполнена тиреоидэктомия. Гистологически: «старая» атипическая аденома ОЩЖ, микро-, макрофолликулярный коллоидный зоб, «старая» микро-макрофолликулярная аденома щитовидной железы. На пятые сутки при сохраняющихся гипертермии, гипоальбуминемии, нарушениях водно-электролитного баланса и гипокальциемии развились отек головного мозга, ДВС-синдром. Пациентка умерла на 32-й день после операции. Непосредственная причина смерти: сердечно-дыхательная недостаточность с развитием отека головного мозга.

Еще у одной пациентки гиперкальциемический криз развился в отделении урологии на фоне литотрипсии. Больная погибла в отделении реанимации. Диагноз ПГПТ был установлен при патоморфологическом исследовании.

На основании вышесказанного можно сделать вывод о том, что в предоперационном периоде всем пациентам с угрозой развития гиперкальциемического криза необходимо отменить все лекарственные средства, способствующие повышению уровня кальция крови, проводить регидратацию с целью нормализации экскреции кальция с мочой, форсированный диурез, при возможности – введение бисфосфонатов. Фактором, провоцирующим развитие гиперкальциемического криза, является хирургическое вмешательство по поводу заболевания, сопутствующих ПГПТ. При выявленном ПГПТ операции по поводу данного заболевания и хирур-

гические вмешательства на других органах необходимо проводить симультанно или после операции по поводу ПГПТ.

Литература

1. Калинин АП, Балаболкин МИ, Лукьянчиков ВС, Фексон ЭГ. Гиперкальциемический криз: методические рекомендации. М.: МОНИКИ; 1990. (Kalinin AP, Balabolkin MI, Luk'yanchikov VS, Fekson EG. Hypercalcemic crisis: methodical recommendations. Moscow: MONIKI; 1990. Russian).
2. Голохвастов НН, Рыбаков ГВ, Турובה ЕП, Яковлева ЕС. Гиперпаратиреоидный криз и некоторые факторы его развития. В: Современные аспекты эндокринологии: материалы 3-го (III) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Самара; 1994. с. 130-6. (Golokhvastov NN, Rybakov GV, Turobova EP, Yakovleva ES. Hyperparathyroidism crisis and some factors of its development. In: Contemporary aspects of endocrinology: materials of the 3rd (III) Russian symposium on Endocrine Surgery. Samara; 1994. p. 130-6. Russian).
3. Голохвастов НН, Рыбаков ГВ, Кацев ВМ, Дмитриева ЛА, Дундуков НН. Диагностическая и лечебная тактика при угрозе развития гиперпаратиреоидного криза. В: Хирургия эндокринных желез: материалы 5-го (VII) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб.; 1996. с. 27-9. (Golokhvastov NN, Rybakov GV, Katsev VM, Dmitrieva LA, Dundukov NN. Diagnostic and therapeutic tactics in the threat of hyperparathyroidism crisis development. In: Surgery of endocrine glands: materials of the 5th (VII) Russian symposium on Endocrine Surgery. St. Petersburg; 1996. p. 27-9. Russian).
4. Калинин АП, Нурманбетов ДН, Лукьянчиков ВС. Первичный гиперпаратиреоз. Бишкек: Илим; 1992. (Kalinin AP, Nurmanbetov DN, Luk'yanchikov VS. Primary hyperparathyroidism. Bishkek: Ilim; 1992. Russian).
5. Grossman RF, Jossart GH. Hypercalcemic crisis. In: Clark OH, Duh QY, editors. Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p. 432-8.
6. Рожинская ЛЯ, Мокрышева НГ, Кузнецов СН. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Часть II. Гиперпаратиреоз. М.; 2009. (Rozhinskaya LYa, Mokrysheva NG, Kuznetsov SN. Algorithms of examination and treatment of patients in Endocrinology. Part II. Hyperparathyroidism. Moscow; 2009. Russian).
7. Clark OH, Duh QY. Primary hyperparathyroidism. A surgical perspective. Endocrinol Metab Clin North Am. 1989;18(3):701-14.
8. Секреты эндокринологии: учебное пособие. Пер. с англ. СПб.: Невский диалект; 2001. (Endocrine secrets: textbook. St. Petersburg: Neva Dialect; 2001. Russian).

ВАРИАНТЫ МИЕЛОЛИПОМ НАДПОЧЕЧНИКА И РЕДКИЕ СОЧЕТАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Полякова Г.А., Калинин А.П.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Миелолипома надпочечников – редкая опухоль, этиология и патогенез которой окончательно не определены. Углубленное исследование структурных компонентов опухоли при сочетанных поражениях надпочечников и сопутствующих заболеваниях позволяет полнее раскрыть особенности ее гистогенеза и более адекватно оценить причину различного соотношения жировых и гемопоэтических компонентов опухоли.

Цель – на основании анализа результатов морфологического исследования миелолипом надпочечников уточнить структурные особенности различных вариантов этой опухоли, в том числе в зависимости от их сочетания с другими заболеваниями.

Материал и методы. Представлены 16 наблюдений миелолипом надпочечников, включающие 11 «чистых» опухолей, 2 смешанные (аденомы/миелолипомы) и 3 конкурентные (аденома и миелолипома).

Результаты. Соотношение гемопоэтических элементов и жировой ткани варьирует как в «чистой» миелолипоме, так и при комбинированной опухоли надпочечника. Кавернозная гемангиома селезенки, сопровождающаяся разрушением клеток гемопоэза, гастроинтестинальная стромальная опухоль и болезнь Хейли – Хейли, в основе которых лежат генетические мутации, являются редкими сопутствующими заболеваниями при миелолипоме надпочечников.

Заключение. Туморогенез миелолипомы зависит не только от сочетанной патологии в надпочечнике, но и от комбинации с заболеваниями, стимулирующими гистогенез жировых клеток и кроветворных элементов.

Ключевые слова: миелолипома надпочечника, смешанные опухоли, конкурентные опухоли, сочетанные заболевания.

VARIANTS OF ADRENAL MYELOLIPOMAS AND RARE CONCOMITANT DISEASES

Polyakova G.A., Kalinin A.P.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Background: Adrenal myelolipoma is a rare tumor, etiology and pathogenesis of which aren't completely defined. Intensified investigation of the tumor structural components in concomitant adrenal lesions and associated diseases enables more comprehensive discovery of its histogenesis features and more adequate assessment of the cause of different correlations between adipose and hemopoietic components of the tumor.

Aim: Specification of the structural features of different variants of adrenal myelomas based on the analysis of the outcome of this tumor morphologic study including possible influence of associated diseases.

Materials and methods: A total of 16 observations of adrenal myelolipomas are presented in the study including 11 “pure” tumors, 2 mixed (adenomas/myelolipomas), and 3 concurrent ones (adenoma and myelolipoma).

Results: Correlation between hemopoietic elements and adipose tissue varies in both “pure” myelolipoma and combined adrenal tumor. Cavernous spleen hemangioma, accompanied by destruction of hemopoietic cells, gastrointestinal stromal tumor, and Hailey-Hailey disease, all based on genetic mutations, are rare concomitant diseases in adrenal myelolipoma.

Conclusion: Myelolipoma tumorigenesis depends not only on concomitant pathology in adrenal gland but also on myelolipoma association with diseases stimulating histogenesis of both fatty cells and hemopoietic elements.

Key words: adrenal myelolipoma, mixed tumors, concurrent tumors, concomitant diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Миелолипома надпочечника – редкая опухоль из зрелой жировой ткани и гемопоэтических элементов, в большинстве случаев асимптомная, часто обнаруживается случайно при визуализирующих методах исследования и рассматривается как инциденталом [1, 2]. Локализация в правом надпочечнике является доминирующей, двусторонние миелолипомы встречаются редко. Преобладающий возраст больных – с четвертого по шестое десятилетие, значительно чаще заболевание встречается у женщин.

Предполагается, что миелолипома развивается в результате клональной пролиферации стволовой клетки, плюропотенциальной для гемопоэтических элементов и жировой ткани [3, 4]. Разнообразные факторы роста, участвующие в генезе липоцитов и кроветворных клеток, базируются на активации мезенхимальных стволовых клеток при определенных раздражителях. Для объяснения этиологии миелолипомы предложены различные теории: развитие эмбриональных зачатков, адренокортикальная метаплазия и эмболия клеток костного мозга. Подчеркивается связь с хроническими стрессорными

ми состояниями, инфекциями, другими опухолями, хроническими воспалительными процессами, ожирением, сахарным диабетом, ожоговой болезнью, врожденной гиперплазией коры надпочечников и другими хроническими заболеваниями [5, 6]. В 5-15% миелолипомы проявляются синдромом Иценко – Кушинга, синдромом Конна, адреногенитальным синдромом [7, 8]. Выделяют адренокортикальные опухоли с резко выраженным миелолипоматозом (смешанные адренокортикальные опухоли) и сочетанные конкурентные опухоли (миелолипома и аденома) [9, 10]. Адренокортикальная опухоль в сочетанных случаях обычно представлена аденомой и единично – карциномой [11, 12, 13, 14].

Цель работы – на основании анализа результатов морфологического исследования миелолипом надпочечников уточнить структурные особенности этой опухоли при ассоциированной патологии надпочечника и сочетанных заболеваниях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 16 наблюдений миелолипом надпочечников с позиций их макро- и микроскопической характеристики¹. Больные были в возрасте от 37 до 73 лет (в среднем – 53 года), большинство из них (14) – женщины. Патологоанатомический диагноз основывался на макроскопической характеристике опухолей и данных микроскопического исследования. Одиннадцать миелолипом были «чистыми». В одном наблюдении адреналэктомия произведена одновременно со спленэктомией из-за множественных кавернозных гемангиом селезенки, в другом – одновременно с резекцией желудка по поводу гастроинтестинальной стромальной опухоли. В двух наблюдениях верифицированы смешанные опухоли (аденомы/миелолипомы), обуславливающие синдром Кушинга, в одном из них опухоль надпочечника сочеталась с доброкачественной семейной наследственной пузырчаткой – болезнью Хейли – Хейли. Из трех конкурентных опухолей (миелолипома и аденома) две были гормонально неактивными, а одна обуславливала синдром гиперальдостеронизма.

¹Вопросы визуализации данных опухолей и их хирургического лечения требуют специального рассмотрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологическая верификация «чистой» миелолипомы надпочечников не вызвала затруднений. Макроскопически опухоль, как правило, представлена хорошо отграниченным узлом мягкой консистенции ярко-желтого цвета с вкраплением очагов красного цвета (рис. 1). Соотношение жирового и гемопоэтического компонентов было различным. Так, у больной 46 лет с нормальными гормональными показателями, страдающей в течение 20 лет ожирением (вес 140 кг), 8 лет – сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертонией, опухоль была темно-багровой и характеризовалась высоким содержанием гемопоэтических элементов (рис. 2, 3). У больной 56 лет (вес 130 кг) опухоль также была багрового цвета, диаметром 4×3,5 см с прилежащей кистой, окруженной истонченной корой надпочечника. Микроскопически идентифицированы миелолипома с геморрагическим пропитыванием и псевдокиста, возникшая в результате кровоизлияния в мозговое вещество. Миелолипома надпочечника у больной 73 лет, которая была удалена одновременно с опухолью почки (почечно-клеточный рак с образованием кист и кровоизлияниями), характеризовалась высоким содержанием жировой ткани и низким – кроветворных элементов (рис. 4, 5). Преобладание липоцитов и относительно низкое содержание клеток гемопоэза отмечено и у больной 64 лет, ранее перенесшей комбинированное лечение по поводу рака молочной железы и страдающей лейко- и тромбоцитопенией. В миелолипомах крупного размера в центральной зоне опухоли часто обнаруживали кальцификаты.

Миелолипома надпочечника, сочетающаяся с множественными кавернозными гемангиомами селезенки, удалена у больной 67 лет, перенесшей аппендэктомию, операцию по поводу внематочной беременности и острый пиелонефрит. У одной из дочерей – болезнь Дауна. Опухоль надпочечника весом 180 г, размером 9×7×4,5 см, на разрезе ярко-желтого цвета с темно-красными очагами (рис. 6). Селезенка весом 715 г с бугристой поверхностью (множественные узлы диаметром от 5,0 до 1,0 см), на разрезе темно-вишневая с сосудистыми полостями различных размеров, заполненными кровью (рис. 7). С поверхности разреза обильно стекала

Полякова Галина Александровна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. патологоанатомического отделения МОНИКИ. **Калинин Ариан Павлович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической эндокринологии МОНИКИ.

Для корреспонденции: Полякова Галина Александровна – 121099, г. Москва, Смоленская набережная, д. 2а, кв. 132, Российская Федерация. Тел.: +7 (915) 456 79 92. E-mail: galinapolyakova40@gmail.com

Polyakova Galina Aleksandrovna – MD, PhD, Professor, senior scientific worker, Pathologoanatomy Department, MONIKI. **Kalinin Arian Pavlovich** – Corr. member of RAS, MD, PhD, Professor, leading scientific worker, Department of Surgical Endocrinology, MONIKI.

Correspondence to: Polyakova Galina Aleksandrovna – 2a Smolenskaya naberezhnaya, 132, Moscow, 121099, Russian Federation. Tel.: +7 (915) 456 79 92. E-mail: galinapolyakova40@gmail.com

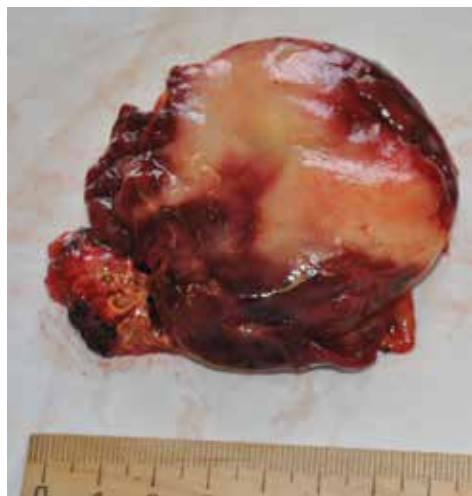


Рис. 1. «Чистая» миелолипома надпочечника. Макропрепарат



Рис. 2. Миелолипома с высоким содержанием клеток гемопоэза. Макропрепарат

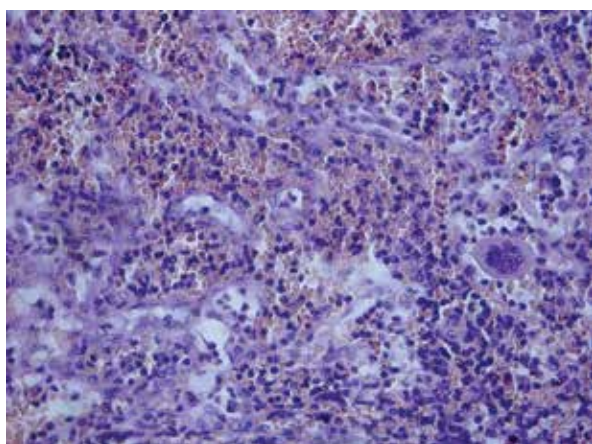


Рис. 3. Клетки гемопоэза в миелолипеме. Окраска гематоксилином и эозином; ×200



Рис. 4. Миелолипома с высоким содержанием клеток жировой ткани. Макропрепарат

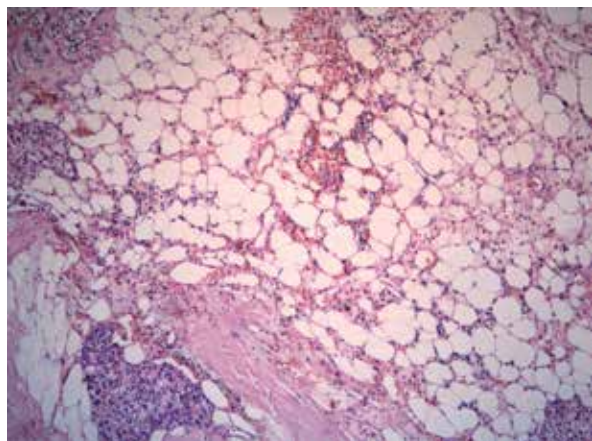


Рис. 5. Жировой компонент в миелолипеме. Окраска гематоксилином и эозином; ×100



Рис. 6. Миелолипома надпочечника, сочетающаяся с гемангиомой селезенки. Макропрепарат



Рис. 7. Кавернозная гемангиома селезенки.
Макропрепарат

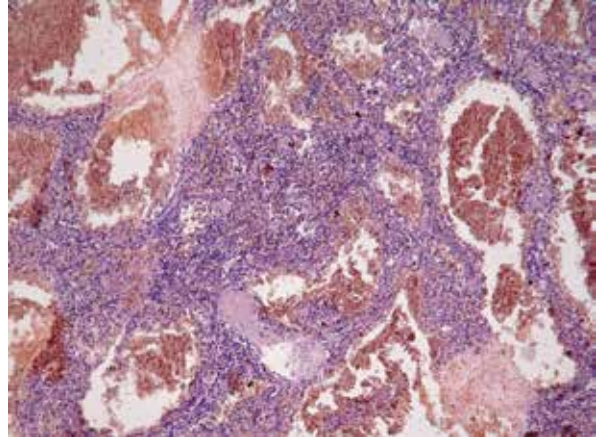


Рис. 9. Гемангиоматоз селезенки.
Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

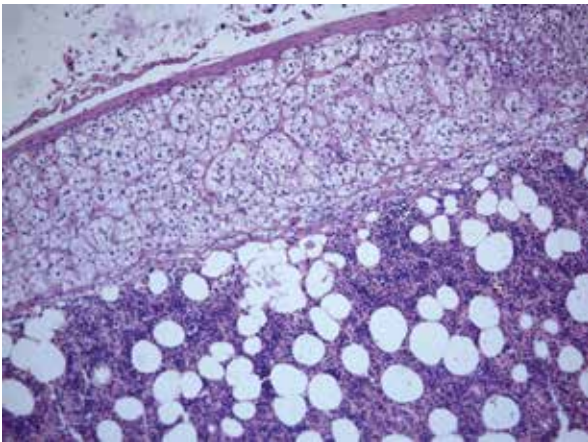
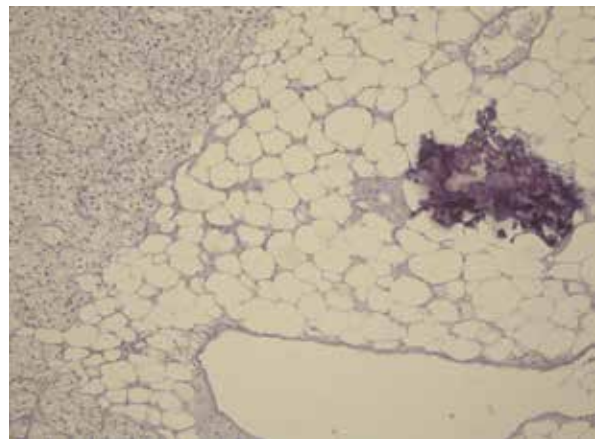


Рис. 8. Преобладание жирового компонента
в миелолипоме, сочетающейся с гемангиомами
селезенки. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$



а



б

Рис. 10. Смешанная опухоль (аденома/миелолипوما):
а – макропрепарат; б – микропрепарат: очаг
кальцификации.

Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

кровь. При повторном взвешивании – вес 470 г. Гистологически в надпочечнике верифицирована миелолипوما, в которой жировой компонент преобладал над гемопоэтическим (рис. 8). В селезенке верифицированы кавернозные гемангиомы (указывает на врожденный порок развития сосудов), гипоплазия лимфоидных фолликулов и гиалиноз центральных артериол (рис. 9). Биоптат почки: очаговый гиалиноз клубочков.

Смешанная (микст-) опухоль правого надпочечника – аденома/миелолипوما у больной 58 лет обуславливала адреногиперкортицизм. Опухоль весом 90 г, диаметром 6,0×4,0 см. Макроскопически – многоузловая ткань охряно-желтого цвета с очагами серовато-бурого цвета (рис. 10, а), гистологически – адренокортикальная аденома с кальцифицирующимися очагами миеломатоза (рис. 10, б).

Сочетание аденомы/миелолипомы надпочечника с гастроинтестинальной стромальной опухо-

люй верифицировано у больной 59 лет. В 2008 г. она получала комбинированное лечение по поводу рака молочной железы. В 2009 г. при ультразвуковом исследовании выявлены опухоли в левом за-

брюшинном пространстве и в правом надпочечнике. Гормональные данные – без особенностей. Гистологически и иммуногистохимически в желудке верифицирована гастроинтестинальная стромальная опухоль с высоким риском прогрессии заболевания. Опухоль надпочечника весом 32 г, диаметром 2,5×2,0 см верифицирована как аденома/миелолипома с обширными очагами кровоизлияний и псевдокистами.

Сочетание генерализованной формы болезни Хейли – Хейли и гормонально активной аденомы/миелолипомы надпочечника, обуславливающей адреногиперкортицизм, имелось у больной 38 лет, страдавшей доброкачественной семейной наследственной пузырчаткой в течение 8 лет. В течение 12 лет отмечались остеопороз и переломы ребер. Удален надпочечник с новообразованием, представленным хорошо отграниченным узлом диаметром 3,5 см, мягкой консистенции, ярко-желтого цвета с рассеянными очагами красного цвета (рис. 11). Гистологически – адренокортикальная аденома с обширными очагами миелолипоматоза (более 30%). Из гемопоэтических элементов преобладали плазматические клетки, лимфоциты и эозинофилы.

Конкурентные опухоли (миелолипома и аденома) выявлены у трех женщин. У больной 56 лет была гормонально-неактивная опухоль левого надпочечника. Вес надпочечника с новообразованиями – 2170 г. Один узел диаметром 17×16 см жирового вида в центральной зоне и темно-красного цвета в периферической, другой (3×2,5 см) – ярко-желтого цвета (рис. 12, а). Гистологически – узел большего размера являлся миелолипомой, меньшего – адренокортикальной аденомой. У больной 67 лет клинически и лабораторно диагностирован первичный гиперальдостеронизм. Опухоль надпочечника представлена двумя изолированными образованиями: одно диаметром 2 см желтого цвета с красными очагами, другое – диаметром 1,5 см охряно-желтого цвета. Гистологически первое соответствовало миелолипоме, второе – адренокортикальной аденоме гломерулезоподобного строения. Больной 64 лет ранее проводилось комбинированное лечение по поводу рака молочной железы. На фоне химиотерапии у нее отмечались лейко- и тромбоцитопения. Опухоль левого надпочечника весом 160 г состояла из двух образований (рис. 12, б): одно диаметром 7,5 см, желтого цвета с темно-багровыми очагами (гистологически – миелолипома с преобладанием липоцитов и относительно низким содержанием гемопоэтических элементов), другое – диаметром 1,3 см (гистологически – адренокортикальная аденома).

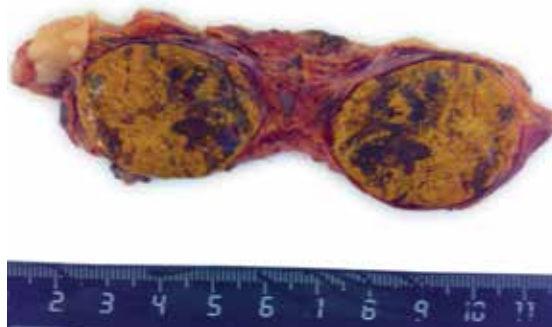
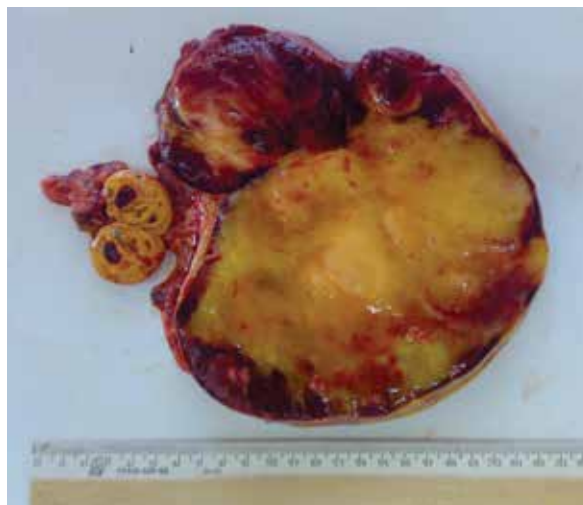
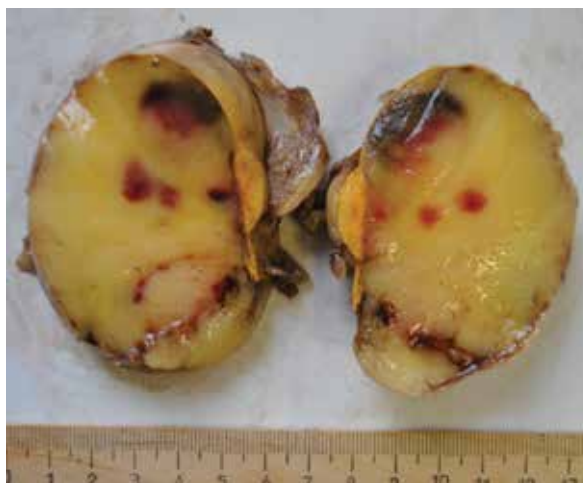


Рис. 11. Аденома/миелолипома, ассоциированная с болезнью Хейли – Хейли. Макропрепарат



а



б

Рис. 12. Конкурентные миелолипома и аденома. Макропрепарат: а – у больной с гормонально-неактивной опухолью левого надпочечника; б – у больной с раком молочной железы в анамнезе

ОБСУЖДЕНИЕ

В 16 представленных наблюдениях миелолипомы надпочечников ассоциировались с онкологическими заболеваниями (рак молочной железы, рак почки), ожирением, сахарным диабетом, ожоговой болезнью, что характерно для данной патологии. У больных ожирением содержание гемопоэтических элементов превалировало. Низкое содержание клеток гемопоэза отмечено у больных с онкологическими заболеваниями в анамнезе, которые перенесли комбинированное лечение и страдали лейкоцито- и тромбоцитопенией. Можно предположить, что такое различие связано с тем, что при ожирении жировая ткань служит резервом мезенхимальных стромальных клеток, а у больных с онкологическими заболеваниями вследствие химиотерапии активность стволовых клеток угнетается. Кальцификация миелолипом является характерной патологией, которая ассоциируется со слабой васкуляризацией в центральной части опухоли и возникает в результате снижения способности стволовых клеток самообновляться в связи с гипоксией [15].

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – редкие опухоли желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения (1% всех опухолей). По совокупности макро- и микроскопических признаков выделяют доброкачественные, пограничные и злокачественные опухоли. Пропорция опухолей с высоким злокачественным потенциалом составляет 20-35%. Пусковой механизм гастроинтестинальной стромальной опухоли может быть обусловлен различными типами мутации в генах, относящихся к тирозинкиназным рецепторам III типа и ответственных за синтез белков KIT [16].

В гистоструктуре миелолипомы надпочечника, ассоциированной с множественными кавернозными гемангиомами селезенки, жировой компонент преобладал над гемопоэтическим. Установлено, что в кавернозных гемангиомах происходит разрушение кровяных клеток, в особенности наиболее крупных из них – тромбоцитов, в результате чего развивается нарушение гемопоэза, сопровождающееся кровотечениями. Механизм тромбоцитопении при гемангиомах неясен. Остается в силе предположение о том, что в кавернозных гемангиомах тромбоциты секвестрируются, и происходит «физиологический тормоз селезенки на костный мозг» [17]. Гипоплазия лимфоидных фолликулов и гиалиноз центральных артериол селезенки, обнаруженный в нашем наблюдении, свидетельствуют об ограниченном потенциале дифференцировки гемопоэтических клеток и подтверждают тот факт, что в миелолипоме и селезенке гемопоэтические элементы мало отличаются друг от друга. Сочетание с очаговым гиалинозом клубочков почки, обнару-

женное в нашем наблюдении, считается характерным для миелолипомы надпочечника [18].

Особый интерес представляет сочетание гормонально активной аденомы-миелолипомы надпочечника, обуславливающей адреногиперкортицизм, и болезни Хейли – Хейли, которая связана с дефектом хромосомы 3g21 [19], а также с мутацией в гене ATR2C1, кодирующем секреторно-проводящие пути, регулирующие содержание ионов кальция [20], что может привести к формированию патологического фенотипа и развитию опухоли. Наше наблюдение подтверждает точку зрения, что у пациентов с болезнью Хейли – Хейли в патологический процесс кроме кожи могут вовлекаться другие органы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туморогенез миелолипомы зависит не только от наличия комбинированной патологии в надпочечниках, но и от сочетанных заболеваний, стимулирующих гистогенез жировых клеток и кроветворных элементов. У больных, оперированных по поводу «чистой» миелолипомы надпочечника, смешанных опухолей (аденома/миелолипома) и конкурирующих опухолей (адренокортикальная опухоль и миелолипома), всегда необходимо исключать сочетанное заболевание и проводить динамическое наблюдение.

Литература

1. Дубова ЕА, Щеголев АИ, Кармазановский ГГ, Мишнев ОД, Косова ИА, Чебышева ЭН. Миелолипома надпочечника. Медицинская визуализация. 2006;(1):22-8. (Dubova EA, Shchegolev AI, Karmazanovskiy GG, Mishnev OD, Kosova IA, Chebysheva EN. [Adrenal myelolipoma]. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2006;(1):22-8. Russian).
2. Кузнецов НС, Бельцевич ДГ, Ванушко ВЭ, Солдатова ТВ, Ремизов ОВ, Кац ЛЕ, Лысенко МА. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников. Эндокринная хирургия. 2011;(1):5-16. (Kuznetsov NS, Bel'tseвич DG, Vanushko VE, Soldatova TV, Remizov OV, Kats LE, Lysenko MA. [Differential diagnosis of adrenal incidentalomas]. Endokrinnyaya khirurgiya. 2011;(1):5-16. Russian).
3. Bishop E, Eble JN, Cheng L, Wang M, Chase DR, Orazi A, O'Malley DP. Adrenal myelolipomas show nonrandom X-chromosome inactivation in hematopoietic elements and fat: support for a clonal origin of myelolipomas. Am J Surg Pathol. 2006;30(7):838-43.
4. Feng C, Jiang H, Ding Q, Wen H. Adrenal myelolipoma: a mingle of progenitor cells? Med Hypotheses. 2013;80(6):819-22.
5. Daneshmand S, Quek ML. Adrenal myelolipoma: diagnosis and management. Urol J. 2006;3(2):71-4.
6. Patel VG, Babalola OA, Fortson JK, Weaver WL. Adrenal myelolipoma: report of a case and review of the literature. Am Surg. 2006;72(7):649-54.
7. Oliva A, Duarte B, Hammadeh R, Ghosh L, Baker RJ. Myelolipoma and endocrine dysfunction. Surgery. 1988;103(6):711-5.
8. Sakaki M, Izaki H, Fukumori T, Taue R, Kishimoto T, Kanayama HO. Bilateral adrenal myelolipoma associated with adrenogenital syndrome. Int J Urol. 2006;13(6):801-2.
9. Osborn M, Smith M, Senbanjo T, Crofton M, Robinson S, Rajan P. Adrenal myelolipoma - clinical, radiological and cytological findings: a case report. Cytopathology. 2002;13(4):242-6.

10. Schaeffer EM, Kavoussi LR. Adrenal myelolipoma. *J Urol*. 2005;173(5):1760.
11. Manassero F, Pomara G, Rappa F, Cuttano MG, Crisci A, Selli C. Adrenal myelolipoma associated with adenoma. *Int J Urol*. 2004;11(5):326-8.
12. Al-Brahim N, Asa S. Myelolipoma with adrenocortical adenoma: an unusual combination that can resemble carcinoma. *Endocr Pathol*. 2007;18(2):103-5.
13. Ong K, Tan KB, Putti TC. Myelolipoma within a non-functional adrenal cortical adenoma. *Singapore Med J*. 2007;48(7):e200-2.
14. Sun X, Ayala A, Castro CY. Adrenocortical carcinoma with concomitant myelolipoma in a patient with hyperaldosteronism. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(6):e144-7.
15. Poiana C, Carsote M, Virtej I, Gruia A, Grgoriu C, Chirita C, Terzea D, Banceanu G. The adrenalectomy in rare endocrine tumors – 2 cases report. *Jurnalul de Chirurgie, Iasi*. 2010;6(1):47-53.
16. Казанцева ИА, Гуревич ЛЕ, Бобров МА. Патоморфологическая диагностика гастроинтестинальных стромальных опухолей. Цветной атлас. М.; 2013. (Kazantseva IA, Gurevich LE, Bobrov MA. Pathomorphologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. Color atlas. Moscow; 2013. Russian).
17. Кассирский ИА, Алексеев ГА. Клиническая гематология. М.: Медицина; 1970. (Kassirskiy IA, Alekseev GA. Clinical hematology. Moscow: Meditsina; 1970. Russian).
18. Alexopoulos E, Kirmizis D, Visvardis G, Grollios G, Leontsini M, Memmos D. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with large bilateral asymptomatic adrenal myelolipomas. *Ren Fail*. 2003;25(6):1051-6.
19. Richard G, Korge BP, Wright AR, Mazzanti C, Harth W, Annicchiarico-Petruzzelli M, Compton JG, Bale SJ. Hailey-Hailey disease maps to a 5 cM interval on chromosome 3q21-q24. *J Invest Dermatol*. 1995;105(3):357-60.
20. Sudbrak R, Brown J, Dobson-Stone C, Carter S, Ramser J, White J, Healy E, Dissanayake M, Larrègue M, Perrussel M, Lehrach H, Munro CS, Strachan T, Burge S, Hovnanian A, Monaco AP. Hailey-Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca(2+) pump. *Hum Mol Genet*. 2000;9(7):1131-40.

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

Diabetes mellitus and obesity

- Bobrov A.E., Gegel N.V., Gurova O.Yu., Romantsova T.I., Savel'eva L.V.* Behavioral peculiarities in patients with surplus body mass and obesity..... 3
- Krivikhin V.T., Krivikhin D.V., Chernobay A.V., Lobakov A.I., Bakunov M.Yu.* Treatment of extensive purulent-necrotic lesions of the leg in patients with neuropathic form of diabetic foot syndrome..... 8
- Misnikova I.V., Dreval' A.V., Kovaleva Yu.A., Gubkina V.A.* The epidemiological situation on diabetes mellitus in the Moscow Region in the years 2004-2013..... 12
- Starostina E.G., Moshnyaga E.N., Volodina M.N., Malakhova T.S.* Epidemiology of the most common mental disorders in patients with diabetes mellitus 17

Thyroidology

- Nechaeva O.A., Dreval' A.V., Mamedova T.R., Britvin T.A., Shestakova T.P., Komerdu I.V.* Comparative analysis of the effect of the radical treatment of diffuse toxic goiter on the indices of the health-related quality of life 24

Neuroendocrinology

- Dreval' A.V., Pokramovich Yu.G., Trigolosova I.V., Vinogradova A.V., Ilovayskaya I.A.* Efficiency of the acromegalic patients' treatment with different doses of Sandostatin Lar in Moscow Region 31
- Tsoy U.A., Korostovtseva L.S., Sviryaev Yu.V., Semenov A.P., Vaulina D.A., Kravchenko S.O., Konradi A.O., Grineva E.N.* Prevalence of sleep disordered breathing in patients with newly diagnosed acromegaly..... 36

Osteoporosis and other disorders of phosphorus-and-calcium metabolism

- Marchenkova L.A., Prokhorova E.A., Dreval' A.V., Polyakova E.Yu., Petukhova N.Yu., Vishnyakova M.V.* The influence of postmenopausal osteoporosis and subclinical vertebral fractures on postmenopausal women's quality of life 43
- Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V.* Assessment of fractures risk using the FRAX® tool (a ten-year retrospective study) 50
- Pamputis S.N., Alexandrov Yu.K., Lopatnikova E.N.* Vitamin D value in diagnosis and treatment of hyperparathyroidism 56
- Turova E.L., Kozhemyakina E.V., Pukhtinskaya P.S., Lesnyak O.M.* Prevalence and predictors of low bone mineral density in patients with multiple sclerosis in young age 61
- Khodyrev V.N., Lesnyak O.M., Martinchik A.N., Maksimov D.M.* Real intake and provision with vitamins and calcium in osteoporosis: assessment by measuring intake and plasma concentrations..... 66

REVIEWS

- Evstigneeva L.P.* Non-medicamental methods of osteoporosis treatment 73
- Makeeva E.I., Oskola E.V., Shubina A.T., Karpov Yu.A.* Efficiency and safety of the oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases..... 80
- Trigolosova I.V., Vinogradova A.V., Kruglyakova M.V.* Diabetes mellitus in neuroendocrine diseases 89

CLINICAL CASES

- Dreval' A.V., Ilovayskaya I.A., Pokramovich Yu.G., Stashuk G.A., Tishenina R.S.* Dissociation of biochemical and tumor-suppressive effects of somatostatin analogs 97
- Kalinin A.P., Kotova I.V., Britvin T.A., Alaev D.S., Beloshitskiy M.E.* Hypercalcemic crisis 101
- Polyakova G.A., Kalinin A.P.* Variants of adrenal myelolipomas and rare concomitant diseases 105

Редакторы: Л.Ю. Заранкина, Л.И. Шахриманьян
Дизайн и компьютерная верстка: Ю.Н. Мачульская
Подписано в печать 11.08.2014. Формат 60×84/8. Гарнитура «Calibri».
Печать офсетная. Тираж 2000 экз. Заказ №1996/2

ООО «Полиграфикс»
Россия, Ярославская обл., г. Рыбинск, ул. Блюхера, 7
Отпечатано на собственном полиграфическом оборудовании

ISBN 978-5-98511-247-4



9 785985 112474

of clinical
medicine

ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

diabetes mellitus and obesity

thyroidology

neuroendocrinology

osteoporosis and other disorders
of phosphorus-and-calcium metabolism