

# Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

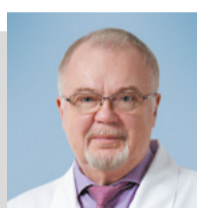
## СЕГОДНЯ

№ 3 (15) / 2023

Департамент  
здравоохранения  
города МосквыЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ  
ДИСПАНСЕР

### ГИПОТИРЕОЗ И ТИРЕОТОКСИКОЗ МОГУТ БЫТЬ ДВУМЯ СТОРОНАМИ ОДНОЙ МЕДАЛИ И ВСТРЕЧАТЬСЯ У ОДНОГО И ТОГО ЖЕ ПАЦИЕНТА

## ОТ РЕДАКЦИИ



Михаил  
Борисович  
АНИСИМОВ

Д.м.н., профессор, президент  
ГБУЗ «Эндокринологический диспансер  
Департамента здравоохранения  
города Москвы», главный внештатный  
специалист-эндокринолог Департамента  
здравоохранения города Москвы,  
заслуженный врач Москвы и России

### Дорогие коллеги!

В очередном выпуске нашей газеты рассматривается широкий круг актуальных проблем современной клинической эндокринологии.

Помимо традиционных публикаций, посвященных ведению больных с сахарным диабетом (в частности преимуществам ИНГЛТ-2 в инновационной терапии данного заболевания, возможности использования метформина у беременных с диабетом и алгоритмам выбора глюкометра), авторы обратились к менее распространенной, но столь же важной эндокринной патологии.

Открывается номер обзором Консенсуса Европейского общества эндокринологов по патологии паращитовидных желез с подробным обсуждением его основных положений, который, несомненно, поможет врачам-эндокринологам в их работе.

Большой интерес как в научном, так и в практическом плане представляет описание клинического случая тиреотоксикоза и гипотиреоза, развившихся у одной и той же пациентки на фоне беременности. Необходимо помнить о том, что эти две стороны одной медали, то есть изменения функции щитовидной железы, могут быть весьма неожиданными, тем не менее они должны быть своевременно диагностированы и пролечены.

Разбор данного клинического случая был представлен в рамках секции молодых специалистов XIX Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы — 2023», на заседании которой лучшие работы были отмечены дипломами.

В газете также впервые обсуждается вопрос об особенностях лечения депрессии у пациентов с ожирением и наоборот — ожирения у больных с депрессией. Рассматриваются возможности разорвать этот порочный круг. Надеемся, что данные публикации вызовут интерес читателей и будут полезны коллегам в их практической работе с пациентами.



Выбор  
глюкометра **3**

Клинический  
случай **5**

Метформин  
у беременных **8**

Ожирение  
и депрессия **10**

## ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Консенсус Европейского общества эндокринологов

по патологии  
околощитовидных  
желез

Видеолекцию под таким названием прочитала профессор Ж.Е. Белая 26 апреля 2023 года в рамках цикла научно-образовательных вебинаров, которые организуют Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и ЕСНО.



Жанна  
Евгеньевна  
БЕЛАЯ

Д.м.н., заведующая отделом остеопороза и остеопатий Эндокринологического научного центра Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования в составе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Жанна Евгеньевна — соавтор и единственный в стране разработчик «Европейского экспертного консенсуса по практическим вопросам патологии околощитовидных желез у взрослых и беременных: рекомендации Европейского общества эндокринологов, программы PARAT — 2021». Консенсус был впервые опубликован в 2022 в году в «Европейском журнале эндокринологии»

с полным текстом на английском языке\*. Европейский консенсус по патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) включает три раздела. Это рекомендации по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза, хронического гипопаратиреоза, а также заболеваний ОЩЖ в период беременности и лактации. Консенсус построен по принципу вопросов и ответов, которые были выбраны экспертами европейского сообщества как наиболее актуальные.

#### НАЧАЛОСЬ С НОСОРОГА

История открытия околощитовидных желез началась с работы аристократа Ричарда Оуэна (1804–1892) — одного из выдающихся ученых Англии того времени. В возрасте 23 лет, занимая должность куратора Музея естественной истории Королевского колледжа хирургов, Оуэн

принял предложение Лондонского зоопарка исследовать тело умершего в ноябре 1849 года индийского носорога. В результате секционных исследований тела животного Ричард Оуэн обнаружил железу весом 8 г и описал ее как «небольшое компактное желтое железистое тело в шее носорога, прилегающее к щитовидной железе». Оуэн представил свою находку на собрании Зоологического общества 12 февраля 1852 года. Впервые обнаруженная околощитовидная железа до сих пор хранится в коллекции Королевской коллегии хирургов в Лондоне. Неслучайно знаком Ассоциации хирургов-эндокринологов Франции служит носорог, который держит скальпель и паращитовидную железу, пораженную доброкачественной опухолью.

Продолжение на с. 2 >>>

\* Bollerslev J., Rejnmark L., Zahn A., Heck A., Appelman-Dijkstra N.M., Cardoso L., Hannan F.M., Cetani F., Sikjær T., Formenti A.M., Björnsdóttir S., Schalin-Jantti C., Belaya Z., Gibb F.W., Lapaiv B., Amrein K., Wicke C., Grasmann C., Krebs M., Ryhänen E.M., Makay O., Minisola S., Gajjou S., Bertocchio J.P., Hassan-Smith Z.K., Linglart A., Winter E.M., Kollmann M., Zmierzak H.G., Tsourdi E., Pilz S., Siggekow H., Gittoes N.J., Marcocci C., Kamenicky P. 2021, PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. Eur. J. Endocrinol., 2022, Jan. 13; 186 (2): R33–R63. DOI: 10.1530/EJE-21-1044.

## Консенсус Европейского общества эндокринологов по патологии околощитовидных желез

<<< Продолжение, начало статьи на с. 1

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА первичного гиперпаратиреоза и семейной гиперкальциемической гипокальциурии (СГГ)** — редкого генетически гетерогенного заболевания, часто протекающего бессимптомно, с аутосомно-доминантным типом наследования, чрезвычайно важна для пациента. Как правило, СГГ развивается вследствие мутаций в генах *CASR*, *GNA11*, *AP2S1*. Для нее характерно:

- повышение концентрации кальция в крови;
- легкая гипермагниемия;
- нормальный или немного повышенный уровень паратиреоидного гормона;
- низкая экскреция кальция с мочой;
- часто имеется семейный анамнез.

Генетическое тестирование рекомендовано всем пациентам с подозрением на СГГ. Однако отрицательный результат такого анализа не исключает наличие у пациента данного заболевания. СГГ имеет сходный биохимический фенотип с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), но не требует проведения хирургического вмешательства. Вот почему точность в постановке дифференциального диагноза так важна для больного.

При дифференциальной диагностике ПГПТ и СГГ важно не пренебрегать дополнительными параметрами. Так, при определении уровня кальция в крови членов семьи, прежде всего родственников первой линии, может быть выявлена гиперкальциемия. Также оценивается концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ). Если этот показатель более чем в 2 раза выше верхней границы нормы, это с большей вероятностью указывает на ПГПТ. Кроме того, проводится расчет отношения клиренса кальция к клиренсу креатинина. Если пациент страдает СГГ, этот показатель составляет менее 0,01. При этом рекомендуется измерять содержание кальция и креатинина в суточной моче через как минимум неделю после прекращения приема тиазидных диуретиков. В то же время ПГПТ может протекать и по нормокальциемическому варианту.

### Каковы же критерии установления нормокальциемического ПГПТ?

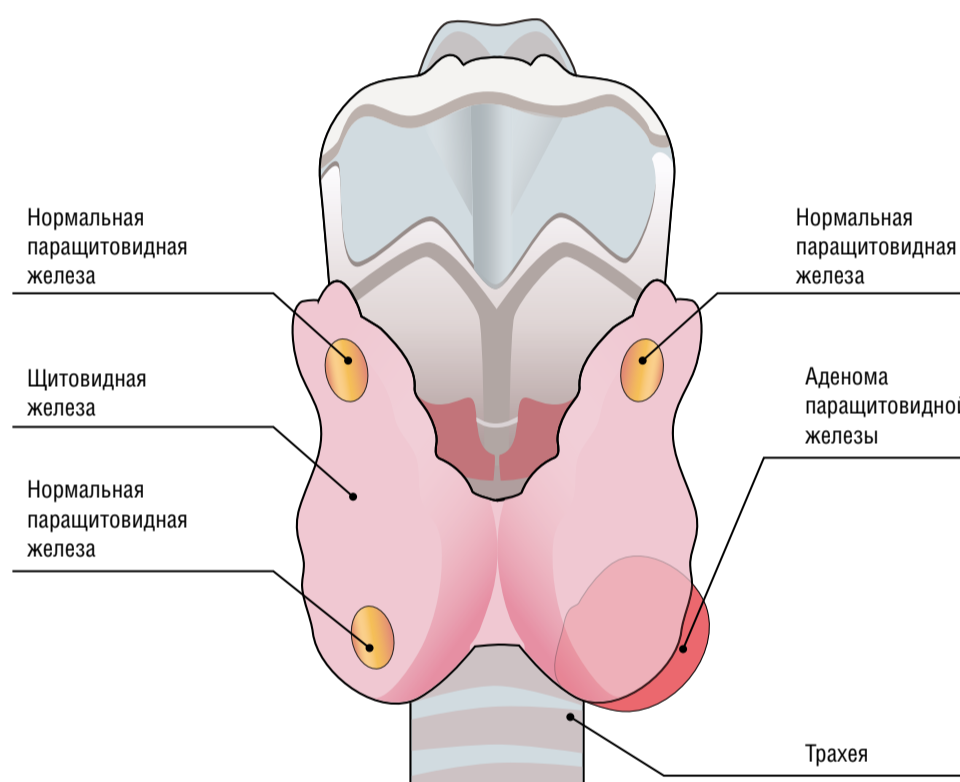
В его пользу говорит прежде всего стойкое (свыше 3 месяцев) повышение уровня ПТГ на фоне нормального уровня кальция. Также надо помнить, что нормокальциемический вариант ПГПТ — это диагноз исключения. Он может рассматриваться только после исключения причин вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ).

### ПРИЧИНЫ ВТОРИЧНОГО ГПТ

Наиболее частые причины ВГПТ, которые необходимо исключить, прежде чем диагностировать нормокальциемический вариант ПГПТ, — это дефицит витамина D, низкое потребление кальция с едой, а также нарушения всасывания (воспалительные заболевания кишечника, бариатрическая хирургия и другие состояния, связанные с мальабсорбцией кальция) и патология почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин. Избыточная потеря кальция с мочой также может стать причиной ВГПТ, в частности при нарушении реабсорбции кальция в почечных канальцах. Наконец, прием ряда медикаментов (диуретики, препараты солей лития, противосудорожные, бисфосфонаты, деносумаб, ингибиторы SGLT2, ингибиторы протонной помпы) и нарушения обмена фосфора могут ассоциироваться с повы-

шением паратгормона. Если причины вторичного гиперпаратиреоза кроются в дефиците витамина D или низком потреблении кальция с продуктами питания, необходимо восполнить дефицит витамина D и кальция лекарственными препаратами.

Нормокальциемический ПГПТ может быть ранним биохимическим проявлением манифестации данного заболевания. Однако переход нормокальциемических форм ПГПТ в манифестную происходит нечасто. Например, в одном исследовании с 8-летним наблюдением за 64 пациентами только у одного развился гиперкальциемический ПГПТ. Зарегистрированные у этих больных осложнения, в частности микролиты в почках, мочекаменная болезнь, остеопороз с малотравматическими переломами, варьировали в разных исследованиях от нуля до 30 % и более.



Аденома парациитовидной железы и нормальные железы

Столь же спорным остается вопрос о том, следует ли прибегать к хирургическому вмешательству у отдельных пациентов с нормокальциемическим ПГПТ, когда течение заболевания усугубилось. Пока, к сожалению, недостаточно данных о результатах паратиреоидэктомии или любого другого лечения нормокальциемического ПГПТ, как и о его естественном течении.

### ВНИМАНИЕ: РЕЦИДИВ

В своем консенсусе европейские эксперты обсудили и такой вопрос: **что такое рецидивирующий первичный гиперпаратиреоз и как вести пациентов с этим расстройством?**

Рецидивирующий ПГПТ — это вновь выявленная через 6 месяцев после успешной операции гиперкальциемия у пациента, у которого ранее после хирургического вмешательства была зарегистрирована нормокальциемия. Это определение отличается от определения персистирующего ПГПТ, когда гиперкальциемия обнаруживается в течение всего времени после операции без периода нормокальциемии. Рецидив ПГПТ может возникать даже через несколько лет. Поэтому необходим долгосрочный ежегодный мониторинг концентрации кальция после перво-

начально успешной операции на околощитовидной железе.

Очень важный вопрос при ведении пациентов с рецидивирующим ПГПТ: **необходимы ли специальные меры при стойком повышении паратгормона (ПТГ), несмотря на нормокальциемию?**

Рутинное измерение ПТГ у пациентов с нормокальциемией после хирургического вмешательства на околощитовидных железах не рекомендуется. До трети пациентов после успешной операции по поводу спорадического ПГПТ имеют повышенные концентрации ПТГ.

Факторами риска персистенции повышения ПТГ у пациентов после операции по поводу ПГПТ являются более высокий предоперационный уровень ПТГ, пожилой возраст и нарушение функции почек. Важно убедиться, что эти пациенты получают витамин D и потребляют достаточно кальция с продуктами питания. Если диагностическая неопределенность сохраняется, оправдан мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови,

В половине случаев аутоотрансплантаты могут перестать функционировать.

Сразу же после операции следует измерять уровень кальция крови. Пациентам с высоким риском так называемого синдрома голодных костей необходимо несколько раз в день производить мониторинг уровня кальция в первые сутки после операции. Нормокальциемия должна сохраняться не менее 6 месяцев, чтобы констатировать излечение от ПГПТ.

### ГОЛОДНЫЕ КОСТИ

Для уменьшения риска развития синдрома голодных костей (транзиторного снижения уровня кальция в крови и как следствие — повышения паратгормона в ответ на его активное поглощение костной тканью после паратиреоидэктомии по поводу ПГПТ) пациентам не стоит ограничивать потребление кальция с пищей при условии, что его суточная доза не будет превышена. Перед операцией пациентам с дефицитом витамина D необходимо инициировать его прием. Несколько исследований подтвердили безопасность назначения витамина D при уровне кальция менее 3 ммоль/л.

**Как контролировать выраженную гиперкальциемию при ПГПТ?** Пациентам с ПГПТ нужно пить достаточно жидкости. Больные с гиперкальциемическим кризом нуждаются в парентеральной гидратации и могут получить дополнительную пользу от лечения бисфосфонатами, деносумабом, цинакальцетом и кальцитонином. Хирургическое вмешательство возможно только после стабилизации состояния пациента. У части больных развивается послеоперационная гипокальциемия, что может быть связано с гипопаратиреозом или синдромом голодных костей. При этом в результате устранения стимулирующего эффекта гиперпродукции ПТГ в отношении резорбции кости остеокластами начинается активный переход кальция и фосфора из крови в костную ткань. Послеоперационный гипопаратиреоз связан с низким уровнем ПТГ, снижением уровня кальция в крови и нормальной или повышенной суточной экскрецией кальция с мочой. В то же время при синдроме голодных костей наблюдается нормальный или повышенный уровень ПТГ, гипофосфатемия, гипомагниемия и снижение суточной экскреции кальция с мочой, несмотря на парентеральное восполнение кальция, переходящего в костную ткань. Гипокальциемия при синдроме голодных костей обычно наблюдается с 3-го по 5-й послеоперационный день.

Потенциальные факторы риска синдрома голодных костей:

- высокий дооперационный уровень ПТГ;
- большой объем аденомы ОЩЖ;
- высокий предоперационный уровень кальция;
- рентгенологические признаки тяжелого поражения скелета (множественные переломы, фиброзно-кистозный остеоит) как следствие длительного повышения ПТГ;
- значительное повышение уровня щелочной фосфатазы;
- низкие концентрации витамина D в предоперационном периоде.

### ХРОНИЧЕСКИЙ ГИПОПАРАТИРЕОЗ У ВЗРОСЛЫХ

Гипопаратиреоз характеризуется низкой концентрацией кальция вследствие недостаточной секреции ПТГ околощитовидными железами. Наиболее частая причина гипопаратиреоза — вмешательства на органах шеи (примерно 75 % случаев).

Окончание на стр. 12 >>>

# Современный алгоритм выбора глюкометра

С таким докладом на Межрегиональном научно-практическом конгрессе «Новые технологии в лечении сахарного диабета» выступил кандидат медицинских наук Ю.А. Редькин. Он убежден: для эффективного и безопасного гликемического контроля важно, чтобы эндокринолог помог пациенту выбрать наиболее подходящий для него домашний глюкометр.



Юрий  
Алексеевич  
РЕДЬКИН

К.м.н., доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского», Москва

Пациентам с сахарным диабетом (СД) сегодня доступно большое разнообразие глюкометров — от самых простых до современных с множеством дополнительных функций. Какой прибор выбрать? Как больному понять, какой глюкометр подойдет именно ему? Ответить на вопрос о том, как практикующий врач мог бы лучше всего помочь своему пациенту с СД сделать правильный выбор в отношении домашнего глюкометра, я хотел бы на примере линейки глюкометров компании Ascensia Diabetes Care. Чтобы помочь пациенту определиться с выбором глюкометра, необходимо узнать, каким мобильным телефоном он пользуется. Если простым кнопочным, то лучше рекомендовать самый простой глюкометр. Если современным смартфоном, но при этом его использование вызывает затруднения, посоветуйте человеку либо самый простой, либо чуть более продвинутый прибор. Если же пациент легко управляется с современным смартфоном, он так же легко справится с самым современным глюкометром с множеством дополнительных функций.

## ПРОЩЕ, НО НЕ ХУЖЕ

Глюкометр «Контур ТС» компании «Асцензия» — простой и доступный по цене, но при этом производящий измерения с высокой точностью. Удобство и простота его использования обусловлены применением технологии «Без кодирования» (тест-полоска сама кодирует глюкометр), большим экраном, обеспечивающим легкость и удобство считывания показателей глюкозы крови, коротким временем измерения (5 секунд), наличием ярко-оранжевого порта для введения тест-полоски, что очень удобно для людей с ослабленным зрением. Объем памяти глюкометра рассчитан на 250 тестов. Точность измерений соответствует требованиям стандарта ISO 15197:2013. Причем для измерения хватит крошечной капли крови (0,6 мкл).

Глюкометр «Контур ТС» подойдет пациенту, который ответит «да» на следующие вопросы:

- вам необходим простой и дешевый прибор?
- хотели бы, чтобы объем крови, необходимой для измерения, был маленьким?
- ваше зрение ослаблено?
- измеряете уровень гликемии не каждый день?

К последнему вопросу необходимо пояснение. Дело в том, что при использовании стандартного глюкометра после первого вскрытия упаковки содержащиеся в ней тест-полоски необходимо использовать за несколько месяцев. Пациент, измеряющий уровень глюкозы крови время от времени, может не успеть использовать все тест-полоски в указанный срок, и флакон придется выбросить. Компания «Асцензия» предлагает

упаковку, содержащую 25 тест-полосок «Контур ТС», что очень удобно для тех, кто прибегает к измерениям не каждый день. Кроме того, тест-полоски «Контур» можно использовать до окончания срока годности, указанного на упаковке, независимо от момента, когда открыт флакон.

## ТЕХНОЛОГИЯ «ВТОРОЙ ШАНС»

Глюкометр «Контур Плюс» — столь же удобное и доступное по цене устройство, как и «Контур ТС», но имеющее немало дополнительных функций, вследствие чего это устройство условно считается прибором второго поколения.

В этом глюкометре используется технология повторного нанесения образца крови «Второй шанс». Если первого образца крови оказалось недостаточно для измерения, можно в течение 30 секунд нанести дополнительную каплю крови на ту же тест-полоску. Результат будет точным, причем без напрасной траты тест-полосок и денег. А учет стоимости тест-полоски актуален для любого глюкометра. Использование глюкометра с технологией «Второй шанс» помогает пациенту экономить средства, избавляя от необходимости приобретения дополнительных упаковок тест-полосок.

Глюкометр «Контур Плюс» продемонстрировал очень низкую погрешность в результатах измерения. По данным исследований, 100 % результатов измерений данным глюкометром находятся в пределах  $\pm 15\%$  и  $\pm 0,83$  ммоль/л от референтного метода измерения при концентрациях глюкозы соответственно 5,6 ммоль/л и выше, а также ниже 5,6 ммоль/л, что превосходит требования международного стандарта точности ISO 15197:2013. Устройство имеет большой контрастный экран с подсветкой и память, рассчитанную на 480 результатов. Глюко-

метр «Контур Плюс» подойдет пациенту, ответившему «да» на следующие вопросы:

- важна ли для вас точность глюкометра?
- хотели бы сэкономить на тест-полосках?

## УМНАЯ СИСТЕМА

Глюкометр «Контур Плюс Уан» отвечает последним стандартам точности, а также требованиям к комфорту в использовании и способности улучшать гликемический контроль. Глюкометр обладает теми же функциями, включая технологии «Без кодирования» и «Второй шанс», что и у других устройств, о которых говорилось выше. В то же время «Контур Плюс Уан» способен решать гораздо более сложные задачи по сравнению с «Контур Плюс» и «Контур ТС», почему и завоевал доверие врачей и пациентов в ряду устройств нового поколения.

Глюкометр «Контур Плюс Уан» интегрирован с мобильным приложением «Контур Диабитис», данные передаются через Bluetooth. Достаточно лишь раз бесплатно скачать на смартфон приложение для платформы Apple или Android, и оно автоматически напрямую синхронизируется с глюкометром. Затем данные, сохраняющиеся в памяти глюкометра и соответственно мобильного телефона, автоматически синхронизируются с защищенным и безопасным хранилищем информации — цифровым облаком. В результате глюкометр приобретает ряд дополнительных функций и возможностей. Теперь в приложение вводятся сведения не только об уровне глюкозы крови, но и о всех приемах пищи пациента (включая время, когда он ел, и количество углеводов), дозы и время приема сахароснижающих препаратов (ССП), информация о физической активности, стрессах и так далее. Таким образом, автоматически создается дневник пациента с диабетом, который можно распечатать или отправить врачу

по электронной почте либо с помощью мессенджера. Благодаря функции «Мои тенденции» приложение «Контур Диабитис» помогает детализировать обстоятельства каждого измерения глюкозы, выявить типичные колебания ее уровня в крови и их связь с различными факторами (прием ССП, питание, физическая активность, стрессы), что значительно упрощает пациенту достижение целевых значений контроля глюкозы крови.

Приложение «Контур Диабитис» позволяет оставлять примечания, прикреплять фото, вести дневник физической активности, строить графики с динамикой изменения уровня сахара в крови, рассчитывать среднее значение за 7, 14, 30 и 90 дней, делиться отчетами с врачом или близкими.

Функция «Умная подсветка» предоставляет мгновенную обратную связь, сообщая, находится ли текущий уровень глюкозы крови в пределах целевого диапазона (зеленый цвет), выше (желтый) или ниже его (красный). Таким образом, пациенту не нужно запоминать целевые значения уровня гликемии, что особенно важно для людей старшего возраста.

Этот глюкометр целесообразно рекомендовать пациенту, ответившему «да» на такие вопросы:

- уверенно пользуетесь современным смартфоном?
- хотели бы иметь современный и наиболее точный глюкометр?
- хотите уверенно управлять уровнем глюкозы крови?
- хотите дистанционно делиться вашими отчетами с лечащим врачом и (или) родственником?
- не ограничены в средствах при покупке глюкометра? 📱

Александр Рылов, к.м.н.



**Легкое управление диабетом\* с помощью умной подсветки!**

- Высокая точность, удобство в использовании<sup>1</sup>
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»<sup>2</sup>
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску<sup>3</sup>
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)



Contour  
plus ONE

КОНТУР™ ПЛЮС УАН  
Система для измерения  
уровня глюкозы в крови



№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЭН 2015/2584 от 17.12.2018 г.  
 \* Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.  
 1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43. 2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.  
 3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10; 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

Реклама

# Бизнес на благо пациентов

По итогам 2022 года компания STADA получила в России высокую оценку экспертного профессионального сообщества: STADA стала лауреатом XXIII Всероссийского открытого конкурса профессионалов фармацевтической отрасли «Платиновая унция» в номинации «Динамика года», победив сразу в двух подноминациях — «Компания. Поставки в коммерческий сектор» и «Препарат. Розничный сегмент» (препарат Эдарби).



Что позволяет компании добиваться успеха, каковы ее приоритеты и дальнейшие планы? На эти и другие вопросы мы попросили ответить Елену Семенову, вице-президента по направлению рецептурных препаратов STADA в регионе «Россия».

— Елена, почти три года назад вы присоединились к управленческой команде STADA в регионе «Россия и СНГ» и сумели добиться заметных результатов. Какие события в жизни вашего бизнес-подразделения за последний год являются самыми важными и существенными?

— В прошлом году мы вывели на рынок новый противодиабетический препарат, который содержит комбинацию двух действующих веществ — *пиоглитазона* и *алоглиптина*. Препарат успешно стартовал на рынке и сейчас завоевывает свое место в терапии сахарного диабета (СД). Врачи и пациенты по достоинству оценили его высокие терапевтические свойства: входящие в состав препарата компоненты действуют на патогенетические механизмы развития СД. У нас есть хорошие возможности для дальнейшего развития этого бренда и включения его в список жизненно важных препаратов, чтобы он стал доступен как можно большему количеству пациентов в нашей стране.

Второе важное событие — это локализация нашего флагманского антигипертензивного препарата на производственной площадке STADA «Хемофарм» в Обнинске. Несмотря на разные сложности, которые были на нашем пути, включая логистические и технические проблемы, тем не менее нам удалось вовремя запустить производственный упаковочный процесс. Со следующего года мы запустим полный цикл производства и препарат *азилсартана медоксомил* (победитель конкурса «Платиновая унция») станет полностью локальным продуктом, который будет производиться от субстанции до готовой формы на территории РФ.

— Изменился ли в последнее время подход к маркетингу рецептурных препаратов компании? На что сегодня делается акцент?

— После того как новая коронавирусная инфекция отступила, мы с большой радостью вернулись к очной коммуникации с медицинским сообществом. Для нас очень важно иметь прямой контакт с врачами и клиентами. Таким образом мы получаем наиболее полную обратную связь и можем еще лучше отвечать потребностям врачей в лечении пациентов. В то же время мы оставляем часть онлайн-визитов и активно используем цифровые инструменты для информирования врачей. У нас активно работает несколько образовательных телеграм-каналов. Так, научно-информационный канал *Cardio Times* предназначен для кардиологов, стремящихся повысить уровень своих знаний в области артериальной гипертензии. Канал «Доктор на все руки» подойдет врачам широкой практики: здесь можно найти образовательные материалы в сфере кардиологии, острой боли, а также когнитивных нарушений. Для хирургов функционирует канал «Однажды в поликлинике», посвященный разбору различных клинических случаев из практики. А недавно мы запустили еще два телеграм-канала — «Экспертная эндокринология» для эндокринологов и «Ювелирный подход» для гинекологов.

Эти инструменты удобны для врачей. Мы с ними общаемся в онлайн-режиме, рассказываем о последних новостях медицины. Специалисты могут задавать нам вопросы и оперативно получать ответы на них.

— В прошлом году бизнес-сообщество отметило результаты вашей работы, назвав вас лауреатом III Ежегодной премии за достижения в фармацевтическом менеджменте *Pharma Leadership Awards 2022*. Что делаете сегодня, чтобы продолжать стабильно развивать рецептурный бизнес STADA?

— Мы активно работаем над тем, чтобы поставки всех наших препаратов для пациентов были бесперебойными. Для этого ведем работу по локализации продуктов. Кроме того, активно смотрим в будущее, решаем, какие молекулы мы готовы вывести на рынок в перспективе.

— Какие нозологические направления в рецептурном бизнесе на данный момент являются наиболее приоритетными?

— Если смотреть с научной точки зрения, то активно развиваются направления, связанные с терапией онкологических

и орфанных заболеваний. Что касается рецептурного портфеля STADA, то мы обращаем особое внимание на такие аспекты, как доступность наших продуктов (поэтому продолжаем развивать направление, связанное с выпуском дженериков), а также повышение биодоступности препаратов и удобство приема. Так, например, рассматриваем ряд наших продуктов с точки зрения вывода на рынок формулы с длительным высвобождением (что сокращает количество приемов препарата) либо дополняем линейку новой растворимой формой — для повышения биодоступности и эффективности препарата.

— Расскажите, пожалуйста, о портфеле рецептурных препаратов компании STADA.

— У нас есть несколько приоритетных направлений рецептурного бизнеса. В первую очередь это кардиология и эндокринология. Если говорить о кардиологии, то хотелось бы остановиться на продукте нашей компании (*азилсартана медоксомил + хлорталидон*), разработанном для терапии артериальной гипертензии, который буквально ворвался в первую десятку препаратов на российском рынке розничных рецептурных лекарственных средств. Этот инновационный препарат с защищенной молекулой действующего вещества в настоящий момент является лидером на рынке всех сартанов по выписке пациентам среди кардиологов и терапевтов.

Вторая значимая область — сахарный диабет. Здесь можно отметить оригинальный препарат *алоглиптин* — ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), представитель одного из ведущих классов, используемых для лечения СД 2 типа.

Кроме того, у нас большой портфель для обезболивания. Мы предлагаем нашим врачам препараты, применяющиеся на разных этапах появления любой боли у пациентов. В первую очередь я бы хотела упомянуть *лорноксикам*, который успешно используется для обезболивания во всех областях медицины — в неврологии, терапии, хирургии. У нас есть как таблетированные, так и инъекционные формы этого препарата, которые могли бы помочь пациентам на любых стадиях заболевания.

В 2020 году мы вывели на российский рынок *эторикоксиб*, обладающий противовоспалительным и анальгетическим действием. Он применяется для длительной терапии боли в суставах при таких заболе-

ваниях, как остеоартрозы, ревматоидный и подагрический артриты. Кроме того, в нашем портфеле есть лекарственные средства, которые применяются для сильного обезболивания в практике онкологов и паллиативных специалистов (*тапентадол*, *трамадол* и др.)

Еще одно направление нашего рецептурного бизнеса — это гинекологические препараты. Один из примеров — кровоостанавливающее средство (*МНН — транексамовая кислота*) с долей рынка 86%. Другой значимый пример — гель на основе гиалуроната натрия — лидер рынка противоспаечных барьеров. В этом году мы вывели на рынок новую форму этого бренда — гель, упакованный в одноразовые шприцы по 10 г, для применения у пациенток после планового кесарева сечения. Также хотелось бы отметить *мифепристон*, предназначенный для лечения миомы матки. Он позволяет отложить срок оперативного вмешательства и оказывает органопротективным действием.

— Выводит ли сегодня STADA на рынок новинки?

— Безусловно, мы постоянно работаем над портфелем своих продуктов, включая в него новинки и предлагая нашим пациентам препараты для решения их проблем. И в этом, и следующем году планируем запустить несколько препаратов, которые будут касаться наших основных направлений в рецептурном бизнесе, таких как эндокринология, гипертония, болевой синдром.

— Какие социальные и образовательные программы компания проводит в России?

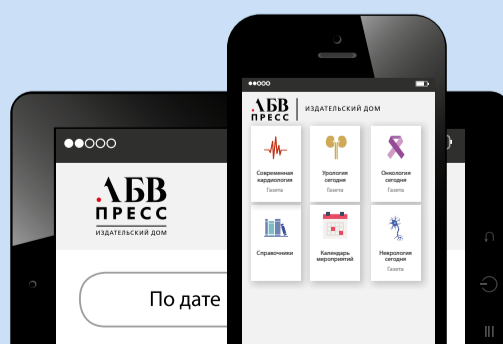
— Стараемся плотно работать со всеми группами врачей. В частности, проводим обучающие школы для специалистов здравоохранения с участием ведущих лидеров мнений, например «Алгоритмы и Стратегии в терапии бесплодия» (АИСТ). Это цикл школ-практикумов гибридного формата, посвященных проблеме бесплодия и вопросам сохранения репродуктивного здоровья женщины.

У нас есть и социальные программы для пациентов: уже более 1600 человек из 18 удаленных российских населенных пунктов смогли пройти углубленное медицинское обследование в мобильном диагностическом комплексе STADA. Это большая работа, и мы рады, что этот проект высоко оценило профессиональное сообщество в рамках ежегодной премии в области фармации и медицины *Russian Pharma Awards 2021*. 🌟

**АБВ  
ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ  
www.abvpress.ru

**Мобильное приложение**

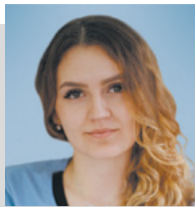
Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.



- ГАЗЕТЫ
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
- СПРАВОЧНИКИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
- УДОБНЫЙ ФУНКЦИОНАЛ: ВОЗМОЖНОСТЬ ЧТЕНИЯ OFF-LINE.

Реклама

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!



Дарья Михайловна АНЦИФЕРОВА

Аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

## Тиреотоксикоз и гипотиреоз — две стороны одной медали

Беременность вызывает множество изменений в организме женщины. Одни из них носят транзитный характер, а другие, в частности затрагивающие щитовидную железу (ЩЖ), остаются с пациенткой на всю жизнь. На фоне беременности могут развиваться как гипо-, так и гипертиреоз, которые должны быть своевременно диагностированы и пролечены при необходимости. Иногда изменения функции ЩЖ настолько неожиданны, что становятся неприятным сюрпризом для молодой мамы и лечащего врача.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В эндокринологическое отделение ГКБ имени С.П. Боткина поступила пациентка 26 лет. Сахарный диабет (СД) 1 типа был диагностирован у нее в 2005 году в возрасте 10 лет. В дебюте заболевания была инициирована базис-болюсная инсулинотерапия.

В октябре 2018 года девушка незапланированно забеременела, однако в связи с диагностированной анэмбрионией на 9–10-й неделе беременности была проведена вакуумная аспирация содержимого полости матки. На этом фоне отмечались значительные колебания гликемии (от 2,7 до 20 ммоль/л), в связи с чем пациентке была установлена система непрерывной подачи инсулина (инсулиновая помпа).

Во второй беременности проводилась тщательная подготовка, включавшая, помимо прочего, регулярную оценку и коррекцию уровня тиреотропного гормона (ТТГ). При контрольных исследованиях отмечалось неоднократное повышение ТТГ до 3,1–3,3 мкМЕ/мл (0,4–4,0). По данным ульт-

развукового исследования (УЗИ), отмечалось снижение эхогенности ткани ЩЖ и ее диффузная неоднородность. По результатам лабораторных исследований, уровень свободного тироксина ( $T_{4_{св}}$ ) составил 18,46 пмоль/л (8,20–24,70), а свободного трийодтиронина ( $T_{3_{св}}$ ) — 5,18 пмоль/л (2,76–6,45), антител (АТ) к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) было менее 10 МЕ/мл, к тиреоглобулину (АТ-ТГ) — 104,6 МЕ/мл (менее 60), АТ к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ) не определялись. Учитывая планирование пациенткой беременности на фоне наличия одного аутоиммунного заболевания в сочетании с изменениями ЩЖ, по данным УЗИ, и периодическим повышением ТТГ до верхней границы нормы, эндокринологом был выставлен диагноз «хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ)» и назначена терапия левотироксином натрия (50 мкг/сут).

На фоне проводимой терапии перед наступлением беременности ТТГ снизился до 1,3 мкМЕ/мл. Во время беременности отмечалось снижение ТТГ минимально до 0,004 мкМЕ/мл, вследствие чего про-

водилась регулярная коррекция терапии с последующей отменой левотироксина натрия при уровне ТТГ 2,139 мкг/сут, на фоне которого в июле 2021 года пациентка родила своего первенца. При обследовании через 2 месяца зафиксировано снижение ТТГ до 0,028 мкМЕ/мл, однако никакие дополнительные обследования не проводились. Еще через 3 месяца пациентка вновь пожаловалась на значительную вариабельность гликемии в течении дня, в связи с чем была предпринята настоящая госпитализация.

По результатам проведенных лабораторных анализов определялось снижение ТТГ до 0,008 мкМЕ/мл. При дальнейшем обследовании отмечено нарастание  $T_{4_{св}}$  до 31,70 пмоль/л (8,20–24,70),  $T_{3_{св}}$  — до 12,80 пмоль/л (2,76–6,45). Определены АТ-рТТГ, уровень которых составил 3,12 МЕ/л (менее 1). В условиях стационара у пациентки регулярно отмечалась тахикардия с повышением ЧСС до 100–120 уд./мин. При пальпации — ЩЖ нормальных размеров, мягкой консистенции. При УЗИ общий объем ЩЖ — 6,7 см<sup>3</sup>, определяются диффуз-

ные изменения ткани. Диагностирован диффузный токсический зоб нулевой степени (ВОЗ, 2001), тиреотоксикоз средней тяжести.

Таким образом, был установлен диагноз: «Аутоиммунный полигландулярный синдром 3-го типа. Сахарный диабет 1-го типа. Индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина — менее 6,5 %. Диффузный токсический зоб степени 0 [ВОЗ, 2001]. Тиреотоксикоз средней степени тяжести». Инициирована антитиреоидная терапия препаратом тиамазол по 10 мг 2 раза в день. В качестве пульсурежающей терапии назначен бисопролол — по 5,0 мг утром и 2,5 мг вечером.

Примерно через месяц после начала приема препарата пациентка отметила аллергическую реакцию в виде эритемы на тыльной стороне кистей (рис. А). Тиамазол был заменен на пропилтиоурацил в дозе 50 мг 3 раза в день. На этом фоне отмечалась стремительная тенденция к нормализации состояния кожи (рис. В).

Продолжение на с. 12 >>>

**phs Фармстандарт**  
<https://pharmstd.ru/>

**ГЛЯДЯ В БУДУЩЕЕ,  
СОЗДАЕМ НАСТОЯЩЕЕ**

Реклама

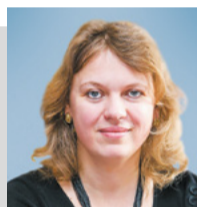
# Преимущества ИНГЛТ-2 в инновационной терапии сахарного диабета 2 типа

В рамках «Школы мультидисциплинарного подхода CaReMe» кандидаты медицинских наук А.В. Зилов и Н.А. Черникова представили видеолекцию об обновленных в 2023 году американских клинических рекомендациях и российских алгоритмах по лечению сахарного диабета (СД), в частности, касающихся сахароснижающих препаратов с подтвержденными кардио- и нефропротективными свойствами.



Алексей  
Вадимович  
ЗИЛОВ

К.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва



Наталья  
Альбертовна  
ЧЕРНИКОВА

К.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Согласно данным Федерального регистра СД (ФРСД), сообщил А.В. Зилов, на 01.01.2023 в РФ было зарегистрировано 4,96 млн пациентов с сахарным диабетом (3,3 % населения), из них СД 1 типа страдали 6 % (277 тыс.), а СД 2 типа — 92 % (4,58 млн). В последние годы эффективность борьбы с этим заболеванием в России растет, хотя и медленными темпами. Это подтверждается анализом ключевого показателя контроля над СД — уровня лабораторного HbA1c в 2010–2022 годах. Проведенные за эти годы обследования пациентов показали положительную динамику средних значений HbA1c: при СД 1 типа — снижение с 8,3 до 7,9 %, при СД 2 типа — с 7,5 до 7,3 %. Аналогичная тенденция отмечается и при анализе распределения пациентов по диапазонам HbA1c. Хотя и весьма медленно, но все же растет доля больных с HbA1c ниже 7 % (41 % — в 2020-м и 42 % — в 2022 году при СД 2 типа) и снижается число пациентов с HbA1c выше 9 %: 10 % — в 2020-м и 9 % — в 2022 году.

Анализ структуры сахароснижающей терапии (ССТ) при СД 2 типа за 2017–2022 годы указывает на в целом сохраняющееся преобладание назначения пероральных лекарств преимущественно в виде монотерапии (45–42 %), а также на постепенное увеличение доли двойных (с 26 до 30 %) и тройных комбинаций таблетированных препаратов (с 1 до 6 %), а кроме того, на практически стабильное число пациентов на инсулинотерапии.

По словам Н.А. Черниковой, при положительной тенденции к увеличению доли комбинированной терапии очевиден факт недостаточной и отсроченной интенсификации ССТ. Это во многом отражает не столько экономические возможности и доступность препаратов, сколько является следствием клинической инертности с замедленными сроками перехода к ком-

бинированной терапии и несоблюдением рекомендаций, указывающих на необходимость перехода к следующему этапу интенсификации при недостижении цели HbA1c через 3–6 месяцев.

## ТРЕНДЫ ТЕРАПИИ

Динамические тренды ССТ, заметил А.В. Зилов, продолжают отражать преимущественное назначение традиционных пероральных препаратов и все еще, к сожалению, низкую долю инновационных средств с доказанными преимуществами снижения сердечно-сосудистых и ренальных рисков (ССР и РР). С 2010 по 2022 год заметно снизилось использование препаратов сульфонилмочевины (с 69 до 43 %) и увеличилась доля метформина (с 45 до 77 %). Среди новых классов лекарств наиболее заметно возросла доля ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — до 13 %, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) — до 9 %, при этом доля агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) составляет 1 % терапии.

С 2021 года в алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с СД (Минздрав России, РАО, НМИЦ эндокринологии) было введено новое положение о применении болезнь-модифицирующего



подхода к выбору ССТ. Теперь пациентам с СД 2 типа и атеросклероз-обусловленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) или их высоким кардиоренальным риском, а также хронической болезнью почек (ХБП), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) показано назначение ИНГЛТ-2 или арГПП-1 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях для улучшения долгосрочного прогноза.

При сравнительном анализе доли назначений адресных групп препаратов ИНГЛТ-2 и арГПП-1 было отмечено более частое их применение у пациентов с высоким кардиоренальным риском (с АССЗ, ХБП и ХСН) по сравнению с общей когортой больных СД 2 типа. По состоянию на 01.01.2023 препараты ИНГЛТ-2 назначались при наличии АССЗ в 12 %, ХБП — 12 % и ХСН — 22 % у-

чаев по сравнению с 8 % в общей когорте СД 2 типа. Для класса арГПП-1 отличия присутствовали в заметно меньшей степени: АССЗ, ХБП, ХСН — 1,1–1,7 % по сравнению с 1,0 % в общей когорте. Таким образом, пациентам с АССЗ, ХБП и ХСН чаще всего назначаются препараты с доказанными преимуществами снижения кардиоренальных рисков, что свидетельствует об их постепенном внедрении в реальную лечебную практику.

## ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В 2022 году в клинических рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), а в 2023 году и в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (АДА) появилось важное обновление. Подходы к лечению пациентов с СД 2 типа и ХСН, ХБП и (или) факторами риска либо с ССЗ должны теперь включать лекарства с доказанной эффективностью по снижению ССР независимо от исходного уровня HbA1c. Предыдущие рекомендации ставили назначение таких препаратов в зависимости от уровня HbA1. В то же время в рекомендациях ААСЕ и АДА от 2023 года по сравнению с 2021-м сохранились неизменными следующие показания к применению ИНГЛТ-2 с доказанной кардио- и ренопротекцией у пациентов с СД 2 типа и коморбидными заболеваниями.

Также в американских рекомендациях 2023 года приведен важный тезис относительно сочетанного действия ИНГЛТ-2 при АССЗ или их высоком риске, либо ХСН и ХБП. Если у пациента старше 18 лет есть указанные заболевания или состояния, следует одновременно:

- оптимизировать медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями: оздоровление образа жизни; нормализация уровня артериального давления (АД), липидов, глюкозы и т.д.
- рекомендовать ИНГЛТ-2 или арГПП-1 с доказанной сердечно-сосудистой эффективностью.

## РОССИЙСКИЕ АЛГОРИТМЫ

Существенные обновления в нынешнем году появились и в 11-м выпуске российских алгоритмов 2023 года по сравнению с 10-м выпуском 2021 года. Вот как в 11-м выпуске сформулировано обоснование назначения ИНГЛТ-2 или арГПП-1 пациентам с СД 2 типа и рядом жизнеугрожающих коморбидных заболеваний: «У пациентов с указаниями на высокий риск АССЗ или наличие АССЗ, ХСН, ХБП включение в схему лечения ИНГЛТ-2 или арГПП-1 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях способно повлиять на твердые конечные точки в жизни больного СД 2 типа, такие как смертность от сердечно-сосудистых причин, развитие фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, ХСН и ХБП. При этом, если у таких пациентов целевые значения гликемического контроля были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп ИНГЛТ2 или арГПП-1 с подтвержденными преимуществами, заменив ими иные препараты».

В алгоритмах же 2021 года сообщалось только, что включение в схему лечения ИНГЛТ-2 или арГПП-1 «является болезнь-модифицирующим подходом к лечению». Остальные обоснования для назначения этих средств в алгоритмах 2023 года, по сравнению с 2021-м, не изменились.

Таким образом, в обновленных алгоритмах рекомендация по назначению ИНГЛТ2 или арГПП-1 стала более убедительной и обоснованной. И если раньше назначение таких препаратов рассматривалось как целесообразное, то теперь оно стало обязательным.

Относительно общих принципов применения ИНГЛТ2 в алгоритмах 2023 года появилось примечание об осторожности при назначении в пожилом возрасте; при хронических урогенитальных инфекциях; при приеме мочегонных средств. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.

В то же время ключевые преимущества ИНГЛТ2 в старых и новых алгоритмах сформулированы одинаково:

- низкий риск гипогликемии;
- снижение массы тела и умеренное уменьшение АД;

- ХСН. Текущие и (или) предшествующие симптомы ХСН со сниженной или сохраненной фракцией выброса (ФВ). Обоснование применения ИНГЛТ-2 — необходимость снижения риска ухудшения ХСН и сердечно-сосудистой смерти, а также облегчение симптомов и физических ограничений, улучшение качества жизни пациента.
- ХБП с показателями рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Обоснование применения ИНГЛТ-2 — замедлить прогрессирование ХБП, снизить риск сердечно-сосудистых событий.
- Установленное ССЗ, множественные факторы риска ССЗ или ХБП. Обоснование применения ИНГЛТ-2 — снизить риск крупных сердечно-сосудистых событий (точка MACE) и (или) усугубления ХСН.

- инсулинонезависимый эффект;
- значительное снижение риска госпитализаций по поводу ХСН и смерти, нефропротекция;
- доступны в фиксированных комбинациях с метформиним;
- вторичная профилактика у пациентов с АССЗ.

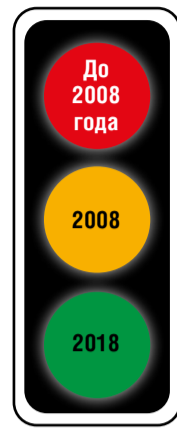
В разделе алгоритмов 2023 года «Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента» появились следующие изменения.

- **ХСН.** В алгоритмах 2023 года рекомендуется назначать дапаглифлозин и эмпаглифлозин как препараты с наибольшей доказательностью среди других иНГЛТ-2 при любой фракции выброса, тогда как в алгоритмах прошлого года — только при фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40 %.
- **ХБП** (рСКФ свыше 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В алгоритмах 2021 и 2023 годов рекомендуется на первой линии лечения назначать дапаглифлозин, или эмпаглифлозин, или канаглифлозин с доказанным свойством замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции. Но если в документе 2023 года такую терапию рекомендуется начинать при альбуминурии свыше 3 мг/ммоль или СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то в прошлых алгоритмах — только при гораздо более серьезной альбуминурии (30 мг/ммоль), а ограничений по СКФ не было.
- **Пациент с высоким риском АССЗ.** В алгоритмах 2023 года говорится, что у пациентов с высоким риском, обусловленным возрастом выше 55 лет, гипертрофией ЛЖ, наличием стеноза коронарных, каротидных или артерий нижних конечностей, применение иНГЛТ-2 имеет дополнительные преимущества. В алгоритмах 2021 года подобная рекомендация была менее убедительна: было указано, что применение иНГЛТ-2 «возможно, имеет дополнительные преимущества».

**Инсулины, препараты сульфонилмочевины даже второго поколения, тиазолидинионы и иДПП-4 повышают риск развития хронической сердечной недостаточности, причем инсулины — в 2 раза, а иНГЛТ-2 значительно (на 31 %) снижают этот показатель**

**ПРИЧИНА ИЗМЕНЕНИЙ**

По мнению авторов лекции, главной причиной изменений в зарубежных и российских рекомендациях по лечению СД, повысивших значение сахароснижающих препаратов с кардио- и нефропротекцией, стали множественные факторы ССР или установленные диагнозы ССЗ у подавляющего большинства пациентов с СД 2 типа в развитых странах из-за старения населения. Поэтому терапия таких больных должна выйти за пределы глюкоцетрического подхода и перейти на метаболический уровень. А.В. Зилов продемонстрировал, как согласно международным рекомендациям изменялись главные цели борьбы с СД 2 типа до 2008 года (красный цвет), с 2008 по 2018 год (желтый) и после 2018 года (зеленый).



**Рисунок.** Основные тренды лекарственной борьбы с СД 2 типа в периоды до 2008 года и начиная с 2018-го

**При положительной тенденции к увеличению доли комбинированной терапии очевиден факт недостаточной и отсроченной интенсификации сахароснижающего лечения не из-за недостатка препаратов, а вследствие клинической инертности врачей с замедленными сроками перехода к комбинированной терапии и несоблюдением ими соответствующих рекомендаций**

Если обратиться к ситуации, сложившейся после 2018 года, то оказывается, что сегодня наиболее эффективным классом противодиабетических препаратов с кардио- и нефропротективными свойствами являются иНГЛТ-2, подчеркнула Н.А. Черникова. Так, инсулины, препараты сульфонилмочевины даже второго поколения, тиазолидинионы и иДПП-4 (саксаглиптин) повышают риск развития ХСН, причем инсулины — в 2 раза, а иНГЛТ-2 снижают этот показатель весьма выражено — на 31 % согласно метаанализу трех исследований сердечно-сосудистых исходов — EMPAREG, CANVAS и DECLARE-TIMI-58.

В другом исследовании DAPA-CKD было показано еще более существенное органопротективное влияние представителя класса иНГЛТ-2 дапаглифлозина, причем уже не только на кардиологические, но и нефрологические конечные точки. На фоне лечения этим препаратом на 39 % снизился относительный риск достижения комбинированной конечной точки, включающей ухудшение функции почек, терминальную почечную недостаточность, а также почечную или сердечно-сосудистую смерть. Примечательно, что в исследовании DAPA-CKD дапаглифлозин продемонстрировал кардиоренальные эффекты независимо от наличия СД 2 типа, а общая летальность под влиянием препарата снизилась почти в 2 раза (48 % против 26 %) у пациентов, не страдающих диабетом, по сравнению с теми, у кого было это заболевание. «Среди современных противодиабетических средств, назначаемых российским пациентам с СД 2 типа, — сообщил А.В. Зилов, — вместе с иНГЛТ-2 важную позицию до последнего времени занимали представители класса арГПП-1. Так же, как и глифлозины, арГПП-1 позитивно влияют на смертность от сердечно-сосудистых причин, инфаркты и инсульты, риск развития ХБП. Те и другие лекарственные препараты предпочтительны для пациентов с диабетом и ожирением и высоким риском гипогликемий.

Соответственно и в алгоритмах 2023 года лекарства этих классов занимают близкие позиции относительно их назначения пациентам с СД 2 типа, коморбидно страдающим вышеперечисленными заболеваниями.

ценный применению иНГЛТ-2 и арГПП-1 при лечении больных СД 2 типа и разработке позиции о необходимости реструктуризации терапии вследствие ограниченной доступности некоторых препаратов класса арГПП-1. В обсуждении под председательством профессора М.Б. Анциферова участвовали академик РАН М.В. Шестакова, член-корреспондент РАН Н.А. Петунина, профессора Г.Р. Галстян, Т.Ю. Демидова, Т.Н. Маркова, А.М. Мкртумян, Ю.Ш. Халимов, М.Ш. Шамхалова и кандидат медицинских наук А.В. Зилов.

По итогам совещания эксперты приняли резолюцию, содержащую следующие выводы.

- Сложившаяся ситуация с ограничением доступности препаратов арГПП-1 не представляет серьезного риска для лечения пациентов с СД 2 типа.
- Препараты иНГЛТ-2 имеют приоритетность выбора перед арГПП-1 в отношении профилактики прогрессирования ХСН, а также ХБП.
- Те и другие средства сопоставимы по степени снижения риска прогрессирования АССЗ и влиянию на оцениваемые клинические исходы.
- Эффективность иНГЛТ-2 в отношении контроля гликемии уступает таковой у арГПП-1. Поэтому замена арГПП-1 на иНГЛТ-2 может потребовать дополнительного назначения противодиабетических препаратов других классов.
- Препараты класса иНГЛТ-2, по сравнению с арГПП-1, в меньшей мере снижают массу тела. В связи с этим пациентам с СД 2 типа и ожирением после замены арГПП-1 на иНГЛТ-2 следует разъяснить необходимость более строгого контроля питания и соблюдения режима физической активности.

Александр Рылов, к.м.н.

В конце прошлого года отдельные компании — производители наиболее популярных арГПП-1 сообщили о снижении поставок препаратов в ряд стран, включая Россию. В этой ситуации ведущие российские эндокринологи решили предусмотреть варианты оптимизации терапии для пациентов, которым планировалось лечение препаратами арГПП-1. 16 февраля 2023 года прошел экспертный совет, посвя-

**Форсига® - единственный сахароснижающий препарат, показавший комплексную кардио-ренальную защиту\* у пациентов с СД 2 типа с двумя и более факторами СС риска<sup>1-4</sup>**

Форсига® — единственный препарат, доказавший комплексную кардио-ренальную защиту у пациентов с СД 2 типа и двумя или более факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССР). В исследовании FORTIS доказано, что Форсига® способствует снижению массы тела, снижению артериального давления, снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и почек. Форсига® также способствует улучшению контроля гликемии и снижению риска гипогликемий. Форсига® является единственным препаратом, который способствует снижению массы тела, снижению артериального давления, снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и почек, улучшению контроля гликемии и снижению риска гипогликемий.

**Реклама**

AstraZeneca



Леонид  
Юльевич  
МОРГУНОВ

Д.м.н., профессор ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ», Москва

# Беременность и диабет. Дадим метформину зеленый свет?

Предметом дискуссий остается применение метформина у беременных с сахарным диабетом (СД), который встречается у таких пациенток с частотой 6–9 %, причем гестационный СД (ГСД) составляет более 90 % подобных случаев.

ГСД — наиболее распространенное осложнение беременности. Рост недиагностированной гипергликемии и даже явного СД у молодых женщин прогрессирует. Избыточный вес матери и ожирение, более поздний возраст беременности, предыдущий анамнез ГСД, семейный анамнез СД 2 типа и этническая принадлежность — вот основные факторы риска ГСД. Этот диагноз повышает вероятность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как у матери, так и у ребенка. Основные методы лечения ГСД — диетотерапия и физическая активность, но при отсутствии достижения нормогликемии традиционно используется инсулин. В ряде стран также применяются пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), такие как метформин и глибенкламид (глибурид).

ГСД (нарушение углеводного обмена во время беременности) характеризуется прогрессирующей резистентностью к инсулину и компенсаторной гиперинсулинемией. При неадекватном лечении это может привести к макросомии плода и другим неблагоприятным последствиям. Сегодня накоплен опыт лечения ГСД аналогами инсулина (аспарт, лизпро, детемир). Метформин и глибурид также используются в качестве альтернативного лечения, но никогда не получали широкого признания. Продолжается работа с инкретинами — ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4, глиптины) и агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). ГСД и СД 2 типа — распространенные проблемы в акушерской практике. Их осложнения могут оказывать негативное влияние как на мать (артериальная гипертензия, преэклампсия, повышение частоты кесарева сечения), так и на плод (макросомия, дистопция плечиков, респираторный дистресс-синдром, гипогликемия, ожирение и СД). Обзор опубликованных с 2015 по 2022 год статей о достижениях в лечении СД во время беременности показал, что эти работы были главным образом посвящены оптимизации гликемического контроля — ключевого для минимизации осложнений у матери и плода. Неубедительными оказались данные о том, что диета и физические упражнения приносят оптимальную пользу, однако получить признание стали ПССП, в частности метформин. Появляется все больше данных об их долгосрочной безопасности для плода и новорожденного.

Рекомендации по клинической практике при СД у беременных (Сент-Винсентская декларация 1989 года, обновление 2019-го) оценивают достижение сопоставимых исходов беременности у женщин с СД и без него. У женщин с прегестационным СД все еще сохраняется более высокий риск перинатальной заболеваемости и смертности, что ведет к низкому проценту планирования беременности без оптимизации метаболического контроля до зачатия. Ожирение во всем мире также неуклонно прогрессирует и способствует росту числа женщин детородного возраста с СД 2 типа и дальнейшему ухудшению исходов беременности. Интенсивная инсулинотерапия (в том числе помповая) помогает достигать хорошего метаболического контроля во время беременности. Однако и ПССП

(метформин) могут применяться у женщин с ожирением и СД 2 типа для повышения чувствительности к инсулину, хотя их следует назначать с осторожностью из-за трансплацентарного транспорта и отсутствия длительных данных наблюдения за потомством.

## ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации о предпочтительном лечении СД у беременных изменились в 2019 году, хотя имеются незначительные различия в установках Американской коллегии акушерства и гинекологии и Общества медицины матери и плода. Было подтверждено, что инсулин, не проникающий через плаценту, имеет установленный профиль безопасности и потому считается препаратом первой линии при лечении ГСД. Однако метформин и глибурид также показали относительную безопасность при беременности. Что касается исходов для матери и плода, метформин превосходит глибурид и по профилю безопасности эквивалентен инсулину. Метформин также может рассматриваться в качестве терапии первой линии, он безопаснее и эффективнее глибурида, который больше не рекомендуется в качестве терапии первой линии для лечения ГСД.

В стандарте медицинской помощи Американской диабетической ассоциации (2017) инсулин также назван препаратом первой линии, рекомендованным для лечения ГСД. В ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) получены доказательства безопасности и эффективности метформина, но при этом отсутствуют долгосрочные данные о безопасности для потомства. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) отнесло метформин в качестве препарата для лечения ГСД к категории В и заявило, что исследования репродукции животных не продемонстрировали риска для плода, но контролируемых исследований у беременных пока нет.

Инсулин традиционно является «золотым стандартом» фармакологического лечения ГСД, но требует ежедневных многократных инъекций, может вызывать частые гипогликемии, обязывает к осторожному обращению и обладает более высокой стоимостью по сравнению с пероральными препаратами. Поэтому в последние годы метформин приобретает все большую популярность в терапии ГСД в качестве безопасного и эффективного препарата для его лечения. Однако во всех исследованиях отсутствуют данные об отдаленных последствиях применения метформина у детей матерей, получавших его во время беременности. Обзор РКИ, в которых метформин сравнивался с инсулином при лечении ГСД, в базах данных PubMed, EMBASE, CENTRAL и CNKI не выявил сколько-нибудь существенного увеличения риска побочных эффектов с точки зрения роста и развития детей матерей с ГСД.

В течение ряда лет применение метформина у беременных с СД ограничивалось конкретными географическими регио-

нами, такими как Южно-Африканская Республика, но рандомизированное клиническое исследование метформина при гестационном диабете (Metformin in Gestational Diabetes, MiG), проведенное J.A. Rowan с соавт. в 2008 году, изменило медицинскую практику во многих странах. В этом исследовании 751 женщину с ГСД рандомизировали на прием метформина или лечение инсулином. Первичная конечная точка включала в себя совокупность неонатальной гипогликемии (менее 2,6 ммоль/л), респираторный дистресс-синдром, необходимость в фототерапии, 5-минутный балл по шкале Апгар ниже 7 или преждевременные роды (срок до 37 недель) и не отличалась между двумя группами, имея место у 32 % участниц, получавших метформин и инсулин. Вторичные конечные точки, включавшие массу тела при рождении, антропометрические показатели новорожденных и младенцев с массой тела более 90-й перцентили, также были эквивалентны между группами. Однако показатели более тяжелой гипогликемии (ниже 1,6 ммоль/л) были ниже в группе метформина по сравнению с получавшими инсулин.

Важно отметить, что 46,3 % женщин в группе метформина потребовалось дополнительное лечение инсулином. Метформин обладал хорошей комплаентностью: 76,6 % участниц предпочли выбрать это лечение при последующей беременности по сравнению с 27,2 % исходно получавших инсулин. Лечение метформином ассоциировалось с меньшим набором веса в период от включения в исследование до 36 или 37 недель беременности ( $0,4 \pm 2,9$  кг в группе метформина по сравнению с  $2,0 \pm 3,3$  кг в группе инсулина;  $p < 0,001$ ). Женщины, которым требовалось дополнительное назначение инсулина, имели более высокий индекс массы тела (ИМТ) на ранних сроках беременности по сравнению с получающими метформин ( $33,6 \pm 8,6$  против  $31,1 \pm 7,8$  кг/м<sup>2</sup> соответственно) и более высокие уровни гликемии натощак ( $6,1 \pm 1,1$  ммоль/л) по сравнению с получающими метформин ( $5,3 \pm 0,8$  ммоль/л).

Тем не менее важно отметить, что метформин может проникать через плаценту и циркулировать в крови развивающегося плода. Недавние исследования показали, что концентрация препарата в пуповинной крови плода колеблется от половинной до почти такой же, как и в материнской плазме. Поскольку метформин обладает антипролиферативным и антиапоптотическим эффектами, существуют опасения по поводу его использования на ранних сроках беременности, а текущие клинические исследования ограничены размером выборки, отсутствием контроля или коротким периодом наблюдения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Чтобы выяснить, увеличивает ли метформин в течение I триместра беременности при СД риск всех или специфических врожденных аномалий, было проведено популяционное исследование «случай — контроль». Случаи 29 специфических подгрупп негенетических и всех генетических аномалий, вместе взятых,

сравнивали с контрольной группой (все другие негенетические аномалии или генетические синдромы). Изучались данные 11 европейских международных регистров врожденных аномалий, в которые были включены 1 892 482 ребенка с 2006 по 2013 год. У 50 167 детей наблюдались врожденные аномалии (41 242 негенетических и 8925 генетических), в том числе аномалии у живорожденных, смерть плода на сроке 20 недель гестации и прерывание беременности из-за аномалии плода. У 168 детей (3,3 на тысячу родов), имевших врожденные аномалии (141 негенетическая и 27 генетических), матери получали метформин. Не было выявлено никаких доказательств более высокой доли негативного воздействия метформина в течение I триместра среди детей с негенетическими или генетическими аномалиями. Единственный значимый результат был получен для атрезии трехстворчатого клапана. Не было также никаких доказательств повышенного риска всех негенетических врожденных аномалий после лечения метформином в течение первого триместра.

В 2006 году R.C. Hughes с соавт. представили данные о применении метформина у беременных с СД 2 типа в Новой Зеландии, сообщив об отсутствии роста неблагоприятных исходов беременности, несмотря на худший профиль факторов риска на исходном уровне по сравнению с женщинами, не получавшими метформин. Позднее С.О. Ekrebeigh с соавт. (2007) представили данные наблюдения из Южной Африки, в котором женщины с СД 2 типа лечились инсулином или ПССП до и во время беременности. Отмечался высокий уровень перинатальной смертности (125 случаев на тысячу рождений) в группе, получавшей ПССП (преимущественно метформин и глибенкламид) на протяжении всей беременности по сравнению с беременными, перешедшими на инсулин (28 случаев на тысячу рождений), сменившими диетотерапию на инсулин или оставшимися на инсулинотерапии (33 случая на тысячу рождений). Спустя десятилетие точка зрения стала меняться на противоположную. S. Butalia с соавт. (2017) провели поиск литературы в базах данных MEDLINE, EMBASE, BIOSIS и Кокрейновской библиотеки и выделили РКИ, в которых: 1) сравнивалась терапия метформином с инсулином у беременных у женщин с ГСД или СД 2 типа; 2) сообщалось об исходах для матери или плода при их применении.

Всего в обзор включили 16 исследований при участии 2165 пациенток. Метформин снижал риск неонатальной гипогликемии, число младенцев, крупных для гестационного возраста, гипертензии, обусловленной беременностью, а также общий прирост массы тела при беременности, и не увеличивал процент преждевременных родов, число недоношенных младенцев, перинатальную смертность или частоту кесарева сечения. Применение метформина во время беременности стало возрастать во всем мире, поскольку появляются РКИ, демонстрирующие его безопасность и эффективность. Метформин изменил тактику лечения при ГСД во многих странах, демонстрируя схожие с инсу-



линотерапией результаты, касающиеся гликемического контроля, но с меньшим увеличением веса матери и хорошей переносимостью (исследование MiG). Доказательные РКИ в отношении метформина были проведены у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и для женщин без диабета и ожирения. Увеличения частоты врожденных пороков развития или выкидышей не наблюдалось, даже когда метформин назначался до беременности и лечение продолжалось до родов. Не отмечалось негативных последствий через 2, 7 и 9 лет наблюдения за детьми, чьи матери получали лечение метформином в исследовании MiG.

#### АВСТРАЛИЙСКИЙ ОПЫТ

В Северной Австралии на матерей из числа коренного населения приходится 33 % родов, и у них часто выявляется высокий уровень гипергликемии во время беременности. Распространенность СД 2 типа у беременных в 10 раз выше у матерей-аборигенок, чем у некоренных австралиек, и использование метформина здесь — обычная практика. Оценка результатов родов у получавших этот препарат производилась в ходе исследования при участии женщин с ГСД, недавно диагностированным СД во время беременности (ДВБ) или ранее существовавшим СД 2 типа в период с 2012 по 2016 год. Проводился анализ результатов применения метформина в III триместре. Из 1649 беременностей 814 (49,4 %) произошли у женщин из числа коренного населения, из которых у 234 (28,7 %) имел место СД 2 типа (против 4,6 % некоренных австралиек;  $p < 0,001$ ).

У аборигенок с ГСД/ДВБ не отмечалось значительных различий между группами по частоте кесарева сечения, рождению крупных детей для гестационного возраста или серьезных неонатальных побочных эффектов. Применение метформина независимо ассоциировалось с более ранним гестационным возрастом (37,7 против 38,5 недели), но риск не оставался более высоким после исключения женщин, которым назначалась только диетотерапия, а увеличение рождаемости на сроке менее 37 недель оказалось незначительным (после проведения многомерного анализа). Таким образом, не было найдено четких доказательств неблагоприятных результатов, ассоциированных с использованием метформина для лечения гипергликемии во время беременности.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании GRoW оценивали влияние метформина на мать и новорожденного в дополнение к рекомендациям по диете и образу жизни беременных с избыточной массой тела и ожирением. Участницы на сроке 10–20 недель беременности с ИМТ  $25 \text{ кг/м}^2$  или выше были набраны из трех родильных домов Австралии и случайным образом распределены (1:1) на принимающих метформин (в максимальной дозе 2000 мг в день) или плацебо. Первичной конечной точкой была доля детей с весом при рождении более 4000 г. Вторичные конечные точки включали увеличение массы тела и здоровье матери, рацион ее питания, физическую активность, результаты беременности и родов, качество жизни и эмоциональное благополучие женщины, а также результаты родов у детей.

Из 524 женщин, распределенных случайным образом в период с 2013 по 2016 год, 514 были включены в анализ (256 — в группе метформина и 258 — в группе плацебо). Средний гестационный возраст при вступлении в исследование составил 16–29 недель, а средний ИМТ —  $32 \text{ кг/м}^2$  (28,90–37,10  $\text{кг/м}^2$ ). 167 (32 %) участниц имели избыточный вес,

а 347 (68 %) страдали ожирением. Не отмечалось значимого различия в пропорции младенцев с массой тела при рождении более 4000 г — 40 (16 %) в группе метформина против 37 (14 %) в группе плацебо. У получавших метформин средняя еженедельная прибавка в весе во время беременности была ниже (скорректированная средняя разница — от  $-0,08 \text{ кг}$ , 95 % ДИ — от  $-0,14$  до  $-0,02$ ;  $p = 0,007$ ), как и набор массы тела был ниже рекомендованного (95 % ДИ: 1,10–1,94;  $p = 0,008$ ).

Общее увеличение веса во время беременности, исходы ее и родов, питание, физическая активность, качество жизни и эмоциональное благополучие матерей между группами существенно не различались. Одинаковое число женщин в обеих группах лечения (76 % [159/208] — в группе метформина и 73 % [144/196] — в группе плацебо) сообщили о побочных эффектах, включая тошноту, диарею и рвоту. Произошло два мертворождения в группе плацебо и одно — в группе метформина. Ни одна из перинатальных смертей не была ассоциирована с участием в исследовании. Для беременных с избыточной массой тела или ожирением метформин, назначаемый в дополнение к рекомендациям по диете и образу жизни на сроке 10–20 недель, не ухудшил результаты беременности и родов. Метаанализ двух РКИ, проведенных в 2019 году, подтвердил, что метформин снижает прибавку в весе у беременных с ожирением.

Отмечается необходимость дородовых консультаций по вопросам питания и образа жизни женщин с ожирением или избыточным весом во время беременности для ограничения его увеличения и улучшения здоровья матери и ребенка. Тем не менее такие антенатальные вмешательства, по-видимому, оказывают умеренное влияние на изменение массы тела во время беременности, а также на клинические исходы беременности и родов, что требует дополнительных методов коррекции. Метформин обычно используют для лечения СД 2 типа и СПКЯ и все чаще — для терапии ГСД, что приводит к снижению частоты кесарева сечения и гипогликемии новорожденных. Метформин может быть адьювантной терапией к существующим антенатальным стратегиям у беременных с ожирением или избыточным весом, направленным на снижение выработки в печени глюкозы, улучшение ее усвоения клетками гладких мышц и, следовательно, метаболического контроля в период гестации.

#### СМЕНА СТАНДАРТОВ

J.M. Dodd с соавт. (2018) провели поиск в базах данных Кокрейновской библиотеки, Международной платформы регистрации клинических исследований (ICTRP) Всемирной организации здравоохранения. Ни в одном из исследований не было анализа историй женщин с ИМТ от 25 до  $29,9 \text{ кг/м}^2$ , поэтому не оценивалось применение метформина у полных пациенток. Все три исследования представляли собой РКИ, в которых метформин сравнивали с плацебо (и то и другое будущие мамы получали с начала II триместра беременности). Дозы варьировали от 0,5 г 2 раза в день до 3,0 г в сутки. Первичной конечной точкой одного из РКИ была масса тела младенцев более 90-й перцентили. Женщины, принимавшие метформин или плацебо, имели аналогичный риск рождения крупного для гестационного возраста ребенка. У получавших метформин может наблюдаться несколько меньший прирост веса во время беременности (средняя разница —  $2,60 \text{ кг}$ ; 95 % ДИ: 5,29–0,10; три исследования; 899 женщины; низкий уровень доказательности).

Метформин может незначительно влиять на снижение риска развития гестационной гипертонии или преэклампсии и, вероятно,

### Метформин обычно используют для лечения СД 2 типа и синдрома поликистозных яичников и все чаще — для терапии гестационного СД, что приводит к снижению частоты кесарева сечения и гипогликемии у новорожденных

мало или совсем не влияет на риск развития ГСД. В одном из исследований сообщалось о нежелательных явлениях (НЯ) у получавших метформин по сравнению группой плацебо (боль в голове или животе, диарея). При рассмотрении отдельных НЯ у получавших метформин вероятность диареи была выше, чем в группе плацебо. Других различий между группами метформина и плацебо для вторичных конечных точек у матери, включая частоту кесарева сечения, роды на сроке до 37 недель беременности, дистоцию плечиков, разрыв промежности или послеродовое кровотечение, не отмечалось. Что касается исходов у детей, то разница в весе при их рождении была незначительной или отсутствовала. В этом обзоре не выявлялось других важных различий для вторичных конечных точек у детей: гипогликемия (низкий уровень сахара в крови), желтуха (гипербилирубинемия), 5-минутный балл по шкале Апгар выше 7, мертворождение и смерть новорожденного. Только в одном исследовании сообщалось о единственном поступлении в отделение интенсивной терапии новорожденного, что указывало на схожие параметры госпитализации у женщин, получавших метформин или плацебо. Метформин ассоциировался с повышенным риском побочных эффектов, особенно диареи.

Если ранее «золотым стандартом» считался инсулин, то теперь Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи Великобритании рекомендует метформин как препарат первой линии выбора при лечении ГСД. S.J. Christian с соавт. (2018) оценили безопасность и эффективность использования метформина в сравнении с инсулином у 121 женщины с ГСД на Ближнем Востоке. У 107 из них роды были срочными. 90 (84 %) беременных получали метформин, дополнительное лечение инсулином потребовалось 32 % будущих мам из этого числа. Наблюдалась значительная разница в весе (в среднем 207 г;  $p = 0,04$ ) при рождении детей в пользу метформина по сравнению с группой инсулина. Значимой разницы в материнской или неонатальной заболеваемости между группами не было. Таким образом, метформин был признан безопасным, практичным и экономически эффективным препаратом для данной когорты.

Необходимость в большом количестве инъекций инсулина вызывает массу неудобств у женщин с ГСД, отсюда повышенное внимание к ПССП метформину. Его эффективность в регулировании уровня гликемии и исходов у плода при ГСД сравнивали с таковой у инсулина N. Ghomian с соавт. (2019). Это РКИ включало 286 беременных с диагнозом ГСД, установленных на 24–28-й неделе гестации. Участниц РКИ случайным образом разделили на две группы по 143 человека: первая получала инсулин, другая — метформин. Возраст матери, ИМТ, СД в семье в анамнезе, предыдущий анамнез ГСД, уровень гликемии натощак, одно- и двухчасовая постпран-

диальная гликемия и тест толерантности к глюкозе до лечения статистически не различались между группами. Постпрандиальная и тощаковая гликемия, уровни HbA1c также не продемонстрировали значимых различий после завершения курса лечения. То же самое относится к методу родоразрешения, причинам кесарева сечения, травмам при рождении, оценке по шкале Апгар, массе тела при рождении, госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных и гипогликемии у них. Таким образом, метформин можно рекомендовать в качестве эффективной замены инсулина при лечении ГСД.

#### ДВОЙНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ

Метформин для достижения овуляции при СПКЯ. Внутритрубно действие препарата происходит в результате продолжения его поступления в организм после успешной овуляции у женщин с СПКЯ, поддержания метаболического контроля у пациенток с прегестационным диабетом или лечения ГСД. Прерывание приема метформина после установления факта беременности у женщин с СПКЯ не связано с более высоким риском выкидыша. Продолжение его приема, по-видимому, не ухудшает прогноз матери и не предотвращает возникновение ГСД, поэтому нет смысла продлевать лечение метформином после диагностики беременности у женщин с СПКЯ. Пациентки с ГСД могут лечиться метформином в соответствии с принципом здравого смысла, поэтому рекомендуется тщательное соблюдение клинических рекомендаций и правил.

У женщин с СПКЯ высок риск осложненной беременности. Анализ двух РКИ, в которых сравнивали метформин с плацебо у беременных с СПКЯ, показал значительное снижение частоты поздних выкидышей и преждевременных родов в группе метформина. Целью третьего РКИ — плацебо-контролируемого двойного слепого многоцентрового исследования, проведенного в 14 стационарах Норвегии, Швеции и Исландии, была проверка гипотезы о том, что метформин предотвращает поздний выкидыш и преждевременные роды у женщин с СПКЯ. В исследование включались беременные с СПКЯ в возрасте 18–45 лет. Участницы были случайным образом распределены (1: 1) в группы метформина или плацебо (244 и 243 пациентки соответственно). Метформин (500 мг дважды в день) или плацебо назначались в течение первой недели лечения, со второй недели беременности до родов доза препарата возрастала до 1000 мг дважды в день. Первичной конечной точкой была совокупная частота поздних выкидышей (между 13-й и 22-й неделями) и преждевременных родов (между 23-й и 36-й неделями). Вторичные конечные точки включали частоту ГСД, преэклампсию, гестационную гипертонию и поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии. Исследование проводилось с 2012 по 2017 год. Поздний выкидыш и преждевременные роды произошли у 12 (5 %) из 238 женщин в группе метформина и у 23 (10 %) из 240 беременных в группе плацебо. Не было выявлено существенных различий во вторичных конечных точках, включая частоту ГСД — 60 (25 %) из 238 женщин в группе метформина против 57 (24 %) из 240 участниц в группе плацебо. Не отмечалось существенных различий между группами в отношении серьезных побочных эффектов ни у матерей, ни у детей.

В последующем объединенном анализе данных из представленного исследования и двух предыдущих РКИ у 18 (5 %) из 397 женщин произошел поздний выкидыш или преждевременные роды в группе метформина по сравнению с 40 (10 %) (10 %)

# Депрессия и ожирение — как разорвать порочный круг?

Вопрос об особенностях лечения депрессии у пациентов с ожирением и ожирения у больных с депрессией обсудили в рамках круглого стола «Депрессия и ожирение — механизмы коморбидности и подходы к лечению» специалисты в данной области — доцент М.В. Клепикова и кандидат медицинских наук Д.С. Петелин. Мероприятие состоялось в рамках образовательного цикла «Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств в общемедицинской практике».



Мария  
Викторовна  
КЛЕПИКОВА

К.м.н., доцент кафедры терапии  
и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО  
«РМАНПО» Минздрава России, Москва



Дмитрий  
Сергеевич  
ПЕТЕЛИН

К.м.н., психотерапевт Института клинической  
медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ  
ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский университет),  
Москва

## ЭФФЕКТ БУМЕРАНГА

«Среди больных с ожирением, — начала дискуссию В.В. Клепикова, — депрессией страдают примерно 23 %. Распространенность же ожирения на фоне тяжелых психических заболеваний достигает 55 %. Риск развития депрессии при ожирении составляет 37 %, а вот обратный риск тоже высок, но все же вдвое ниже. У пациентов с избыточным весом ответ на лечение антидепрессантами хуже, чем у людей с нормальным весом. К сожалению, такое нежелательное явление (НЯ), как депрессивные расстройства, вычёркнуло несколько эффективных средств для потери веса из списка рекомендуемых больным, которые одновременно страдают депрессией. Еще хуже обстоит дело с психотропными препаратами. Среди них есть немало лекарств, заведомо вызывающих прибавку массы тела, тем не менее их приходится назначать, поскольку они незаменимы в борьбе с депрессией. Помимо взаимосвязи депрессии и ожирения, у пациентов с избыточным весом увеличен риск других психических заболеваний, в том числе панических атак — на 27 %, расстройств личности — на 23 %, синдрома гиперактивности и дефицита внимания — в 1,5 раза, алкогольной зависимости — на 38 %».

Теснейшую патогенетическую взаимосвязь между депрессией и ожирением клиницисты по праву сравнивают с порочным кругом. Разорвать его так трудно потому, что среди 82 факторов окружающей среды и образа жизни, способствующих развитию ожирения, доминируют расстройства поведения, из-за чего эта патология отчасти сама является психической болезнью. Поведенческие нарушения приема пищи присутствуют в 95 % случаев первичного ожирения. Компulsiveвное переедание, то есть патологическое обжорство, которое считается одним из психических расстройств, наблюдается у 29 % людей с данным диагнозом. Опасность присоединения к нему депрессии и целого

ряда других коморбидных расстройств особенно велика не только при поздних (III–IV) степенях ожирения. Очень опасен в этом плане так называемый эффект йо-йо (бумеранга), то есть перемежающиеся потери и наборы веса пациентами, которые настойчиво, но безуспешно пытаются избавиться от лишних килограммов.

## ЧТО ПЕРВИЧНО

В группу риска развития депрессии при избыточном весе главным образом входят пожилые пациенты, женщины в послеродовом или постменопаузальном периоде, подростки и люди с коморбидной патологией. А факторы риска резкой прибавки массы тела на фоне терапии антидепрессантами — это молодой возраст, женский пол, низкий индекс массы тела (ИМТ) и семейный анамнез ожирения у родственников.

Для своевременной диагностики ожирения у больных депрессией достаточно регулярно контролировать ИМТ и окружность талии (ОТ). Два крупных исследования при участии около 52 тысяч человек показали, что с увеличением ИМТ риск депрессии возрастает.

Диагноз ожирения ставится при ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup>, а ОТ — больше 94 см у мужчин и 80 см у женщин. Особенно важно контролировать эти показатели в первые полгода приема антидепрессантов. Ведь для набора веса это самый опасный период.

«Так что же первично, ожирение или депрессия? — задалась вопросом В.В. Клепикова. — Первичными расстройствами для формирования такой коморбидности считаются нарушения пищевого поведения, обусловленные не только депрессивными, но и тревожными или обсессивно-компульсивными нарушениями психики. Общая особенность таких состояний заключается в нарушении регуляции эмоций, в частности в стойком уровне сильных отрицательных эмоций. В свою очередь, эмоциональные дисфункции ведут к формированию неправильного пищевого стереотипа (переедание, бесконтрольный прием пищи или ограничение еды в ответ на негативные эмоции, перемежающееся с жадным набрасыванием на нее)».

Уже известны три причины, поддерживающие становление этого неправильного стереотипа. Во-первых, фетальное программирование от родителей — своеобразный культ еды с детства, включающий приучение к употреблению больших объемов пищи в обычном режиме. Во-вторых, подкрепление негативных эмоций через желудок, когда при стрессе в родительской семье эмоциональное успокоение достигалось с помощью еды. В-третьих, речь идет о дефектах воспитания при становлении пищевого поведения, например из-за того, что еда использовалась как поощрение или наказание либо ребенка кормили насильно.

Общность патофизиологических механизмов депрессии и ожирения касается и снижения чувствительности центральных ней-

ронов к лептину — пептидному гормону, вырабатываемому в жировых клетках. Лептин регулирует массу тела, воздействуя на гипоталамус, подавляя аппетит и сжигая жир, накопленный в жировой ткани, а также оказывает антидепрессивный эффект. Вот почему, если нервные клетки перестают откликаться на влияние этого гормона, одновременно с ожирением может развиваться депрессия.

## ДЕПРЕССИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ

Почему пациенты с депрессией начинают переедать? Депрессивный эпизод, по словам Д.С. Петелина, состоит из трех кластеров нарушений — аффективного (плохое настроение, потеря интереса или удовольствия от ранее радовавших занятий), когнитивно-поведенческого (чувство собственной вины, безнадежность в отношении будущего, снижение концентрации внимания, мысли о смерти) и нейровегетативного (потеря или прибавка веса более чем на 5 % за месяц, бессонница или гиперсомния, психомоторная заторможенность или, напротив, возбуждение, повышенная утомляемость).

«Потеря веса из-за снижения аппетита, — продолжил эксперт, — чаще встречается при классических тяжелых депрессиях и более характерна для пациентов, которые лечатся у психиатра. Зато усиление аппетита и прибавка массы тела чаще наблюдаются у получающих терапию в общеклинической сети и страдающих более легкими формами депрессии». Между депрессией и ожирением существуют сложные разнонаправленные взаимодействия. Риск развития ожирения повышается из-за расстройств пищевой поведения, обусловленных депрессией. В то же время переедание заметно утяжеляет течение депрессии. Ожирение также может вызывать депрессию в силу психологических механизмов (очень огорчают эстетический дефект, насмешки окружающих и т.д.). Не только прием ряда антидепрессантов способствует ожирению, но и некоторые препараты для снижения веса располагают к развитию депрессии.

«Очень важно, что у ожирения и депрессии имеются общие нейробиологические механизмы, — подчеркнул Д.С. Петелин. — О них уже начала рассказывать Мария Викторовна, я хотел бы продолжить эту тему. Итак, почему же пациенты с депрессией начинают переедать? При депрессии происходит стойкое угнетение высвобождения нейромедиатора дофамина в вентральном стриатуме — основной зоне мозга, которая отвечает за положительное подкрепление. Переедание, аналогично алкоголю и наркотикам, позволяет временно растормозить высвобождение дофамина. Депрессия ненадолго отступает, человек снова получает удовольствие от жизни. Постепенно пациент приучается гасить депрессию обильной едой, так начинается ожирение.

Больного депрессией обследуют клинически и психометрически. В первом случае изучают поведение пациента, его мимику, жесты, движения, беседуют с больным и его родственниками. Пациента с депрес-

сией нужно обязательно расспросить о следующих моментах:

- прошлых эпизодах психического неблагополучия (депрессия, мания) и эффективности проведенной терапии;
- наследственной отягощенности (суициды, запойное пьянство, лечение у психиатра родственников);
- характере суицидальных мыслей (активные, пассивные);
- социальных и личностных факторах, актуальных для формирования депрессии.

Психометрическое обследование подразумевает субъективные шкалы, заполняемые самим пациентом. Из таких шкал стоит использовать шкалы депрессии Бека или Цунге либо госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS.

Самое же простое исследование проводится с помощью опросника PHQ-2. Если пациент отвечает «да» на вопросы «Есть ли у вас ощущение сниженного настроения, чувство подавленности, тоски и безнадежности?» и «Утратили ли вы прежние интересы или способность испытывать удовольствие от того, что было приятно раньше?», то вероятность депрессии у него превышает 70 %. Чувствительность теста PHQ-2 очень велика (95 %), но специфичность, увы, — только 57 %.

Пациента с депрессией нужно отправить на исследование гормонов щитовидной железы, поскольку гипотиреоз — частая причина как депрессии, так и ожирения.

Согласно рекомендациям Департамента здравоохранения Москвы, депрессии легкой и средней тяжести могут диагностировать и лечить врачи любых специальностей. Чтобы в карте больного депрессией не появился шифр F (так в МКБ-10 обозначаются психические болезни), можно поставить так называемый синдромальный диагноз, не требующий шифра по МКБ. Просто напишите в истории болезни, что у вашего пациента, например, «настроение снижено, суицидальные мысли отрицает», и проставьте как сопутствующие заболевания «депрессивное состояние», «тревожно-депрессивный» или «астено-депрессивный синдром». Так он избежит психиатрического диагноза.

## ДИЕТА ЛЕЧИТ ВСЕ

«Лечение ожирения, — сообщила М.В. Клепикова, — предполагает изменение питания, увеличение физической активности, нормализацию пищевого поведения, а при необходимости — фармакотерапию и хирургические операции. Расстройства пищевого поведения (обычное и компulsiveвное переедание, синдром ночного перекуса) должны лечиться психиатром или психологом с помощью когнитивно-поведенческой терапии («Европейское руководство по лечению ожирения», 2019)». Сбалансированность и сокращение калорийности рациона, равно как и увеличение расхода калорий за счет усиления физической активности считаются основными правилами снижения массы тела. Половину рациона должны составлять овощи, четверть — продукты, богатые

белком, и еще четверть — сложные углеводы. Диета, направленная на изменение калоража, лечит и ожирение, и депрессию. Но такое снижение должно быть мягким, постепенным. Оптимальная редукция калорийности составляет 500–750 ккал в сутки, а интенсивность потери веса — не более 0,5–1,0 кг в неделю.

Подобное ограничение калорий оказывает и антидепрессивный эффект, равно как и регулярная физическая активность, причем риск развития депрессии тем выше, чем более малоподвижный образ жизни ведет человек. Согласно «Европейскому руководству по лечению ожирения» (2019), его нужно начинать уже при ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует только лишнему весу и находится еще довольно далеко от цифры 30 кг/м<sup>2</sup>, с которой начинается классическое ожирение (табл.). Причем если у такого пациента с лишним весом, но еще без ожирения, есть коморбидность, он должен не только изменить образ жизни, но и начать принимать анорексигенные препараты.

Из четырех препаратов, зарегистрированных в России для лечения ожирения, пациентам с сопутствующей депрессией можно назначать только диетрессу, лираглутид и орлистат. Сибутрамин не только несовместим с приемом антидепрессантов, но и не должен назначаться больным депрессией, еще не получающим психотерапию, поскольку у части паци-

Таблица. Рекомендации по лечению ожирения в зависимости от ИМТ, ОТ и коморбидных заболеваний

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Окружность талии, см		Коморбидность
	Менее 94 см	94 см и больше	
25,0–29,9	Изменение образа жизни (ОЖ): диета + физическая активность	ОЖ	ОЖ ± ЛП
30,0–34,9	ОЖ	ОЖ ± ЛП	ОЖ ± ЛП ± X*
35,0–39,9	ОЖ ± ЛП (лекарственные препараты)	ОЖ + ЛП	ОЖ + ЛП + X
Более 40,0	ОЖ ± ЛП ± X (хирургическое вмешательство)	ОЖ + ЛП + X	ОЖ + ЛП + X

\* Пациенты с СД 2 типа — на индивидуальной основе

ентов сибутрамин вызывает депрессогенный эффект (H. An, et al., 2013).

«Хотел бы добавить к сказанному Марией Викторовной, — продолжил Д.С. Петелин, — что залог успеха в лечении пациентов с ожирением и депрессией заключается в столь же тщательном выборе психотропного, как и анорексигенного препарата. Выбрать антидепрессант, который в наименьшей степени способствовал бы увеличению веса, очень непросто, потому что большинство представителей всех групп таких препаратов, будь то ингибиторы моноаминоксидазы, три- и тетрациклические антидепрессанты, селективные


ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или атипичные антидепрессанты, способствуют развитию ожирения.

Советую с большой осторожностью назначать популярный трициклический антидепрессант amitриптилин и тетрациклический миртазапин, так как это самые опасные в плане развития ожирения лекарства из категории циклических антидепрессантов. Среди СИОЗС пароксетин увеличивает вес сильнее, чем венлафаксин, сертралин и флуоксетин. Атипичный антидепрессант вортиоксетин является одним из немногих препаратов для лечения депрессии, который не оказывает зна-

чимого влияния на массу тела, в том числе при длительном применении».

Врач должен запастись терпением в терапии депрессии и призвать к тому же своих пациентов. Начальная острая фаза лечения длится 6–12 недель и направлена на устранение симптомов депрессии и достижение ремиссии. Фаза стабилизации продолжается 4–9 месяцев, ее цель состоит в предотвращении рецидивов. Затем еще год или больше проводится поддерживающая терапия для профилактики новых эпизодов депрессии.

Лечение антидепрессантами начинают с минимальной дозы, постепенно повышая ее до среднетерапевтической, даже если есть ответ на терапию. При полном отсутствии эффекта препарат заменяют через 4 недели, а при минимальном — через 6 недель.

Ожирение негативно влияет на терапевтический прогноз при использовании антидепрессантов у пациентов с депрессией. С другой стороны, коморбидная депрессия рассматривается как предиктор отрицательного прогноза при коррекции ожирения с помощью не только поведенческих, но и фармакологических и хирургических методов. А это значит, что в борьбе за здоровье пациента с порочным кругом депрессии и ожирения должна участвовать мультидисциплинарная команда специалистов. 

Александр Рылов, к.м.н.

## ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Консенсус Европейского общества эндокринологов по патологии околощитовидных желез

<<< Окончание, начало статьи на с. 1

#### Как предсказать развитие послеоперационного гипопаратиреоза?

Это позволяют сделать следующие тесты:

- очень низкий уровень ПТГ в первый послеоперационный день, когда пороговые значения этого гормона составляют менее 5,5 пг/мл;
- расчет соотношения между концентрацией ПТГ до и после операции демонстрирует снижение этого показателя более чем на 70 % от нормального значения ПТГ.

При острой гипокальциемии необходимо начать внутривенные инфузии — 200–300 мг элементарного кальция, то есть 2–3 ампулы по 10 мл 10 %-ного раствора глюконата кальция с последующим непрерывным внутривенным введением со скоростью 0,13–0,75 ммоль/кг/ч в 5 %-ном растворе глюкозы под кардиологическим мониторингом. Для лечения послеоперационной гипокальциемии легкой степени используют пероральные препараты кальция и активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол).

Что является терапией первой линии хронического гипопаратиреоза (ХГТ)? Для лечения ХГТ используют активные метаболиты витамина D и препараты кальция. Взрослым назначают 1–2 мкг/день альфакальцидола или 0,5–1,0 мкг/день кальцитриола.

В редких случаях требуются более высокие дозировки. Добавки кальция необходимы только в том случае, если потребление кальция с пищей недостаточно. Наиболее широко используется его карбонат, содержащий 40 % элементарного кальция. Однако для пациентов, принимающих

ингибиторы протонной помпы или страдающих атрофическим гастритом, цитрат кальция может быть более предпочтительным. Необходимо достижение и поддержание адекватного уровня витамина D выше 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Цель традиционного лечения гипокальциемии — поддержание концентрации кальция на нижней границе референсного диапазона или немного ниже нее, при этом у пациентов не должно быть симптомов гипокальциемии. При тяжелых эпизодах острой симптоматической гипокальциемии (концентрация кальция ниже 1,8 ммоль/л плюс клинические симптомы или признаки на ЭКГ) требуется неотложная терапия с внутривенным введением глюконата кальция и мониторингом ЭКГ.

При эпизодах острой гиперкальциемии, связанных с чрезмерной терапией, необходимо незамедлительное внутривенное введение жидкости из-за опасности развития почечной недостаточности после фазы гиперкальциемии.

Каковы показания к применению препаратов паратгормона при гипопаратиреозе? Гипопаратиреоз — это практически единственное заболевание в эндокринологии, где применение заместительной терапии паратгормоном относится к терапии второй линии. Ее возможность рассматривают в следующих случаях, о которых необходимо знать эндокринологу:

- когда не удается добиться контроля концентрации кальция крови на традиционной терапии;
- пациентам, у которых доза препаратов кальция превышает 2,5 г в день или требуется применение большой дозы ак-

- тивных метаболитов витамина D (более 3–4 мкг) для контроля уровня кальция или симптомов гипокальциемии;
- при гиперкальциурии, осложненной мочекаменной болезнью, нефрокальцинозе или сниженной функции почек;
- при расстройствах ЖКТ, связанных с мальабсорбцией;
- пациентам со значительно сниженным качеством жизни.

В целом дополнительно к препаратам кальция и активным метаболитам витамина D могут быть добавлены следующие препараты:

- тиазидные диуретики, которые снижают экскрецию кальция с мочой, должны рассматриваться у пациентов с гиперкальциурией;
- замещение дефицита ПТГ подкожным введением рекомбинантного человеческого ПТГ;
- ПТГ 1–84 в суточной дозе 25–100 мкг одобрен FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США, US Food and Drug Administration) для лечения взрослых пациентов с гипопаратиреозом, рефрактерным к традиционной терапии;
- терипаратид, фрагмент ПТГ 1–34, применяется 2 (редко 3) раза в день и доказал свою эффективность в поддержании нормального уровня кальция у пациентов с гипопаратиреозом;
- новые разработки различных аналогов паратгормона с более удобными вариантами введения препарата.

#### БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Заболевания околощитовидных желез в период беременности и лактации могут быть опасны. Увеличивается риск выкидышей, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода, нефролитиаза у матери, панкреатита и преэклампсии.


Существует сильная положительная корреляция между концентрацией кальция и осложнениями беременности. При этом риск особенно возрастает, если уровень общего кальция превышает 2,85 ммоль/л.

По мнению европейских экспертов, женщине с ПГПТ, планирующей беременность, следует рекомендовать отложить ее до тех пор, пока не будет проведено лечение ПГПТ и не нормализуется уровень кальция.

Как же лечат ПГПТ во время беременности? Консервативную терапию следует рассматривать только как временный выход до операции. Варианты такой терапии включают пероральную и внутривенную регидратацию и назначение цинакальцета при тяжелой гиперкальциемии.

По результатам обзора наблюдательных исследований, включившего 382 женщины с гестационным ПГПТ, из которых 108 перенесли паратиреоидэктомию во время беременности, показана значительно более низкая частота осложнений у младенцев при хирургическом вмешательстве по сравнению с назначением медикаментозной терапии беременной женщине (9 % против 39 %).

В период наблюдения беременной с ПГПТ необходимо контролировать уровень кальция и рСКФ каждые 1–2 недели.

Наличие гипопаратиреоза более благоприятно для беременной по сравнению с ПГПТ. При беременности и лактации паратгормон-подобный пептид может приводить к улучшению состояния пациентки. Новорожденному с патологией околощитовидных желез у матери рекомендовано измерять ионизированный кальций через день примерно до 1–2 недели жизни. 

Роман Кириллов, к.м.н.

## Тиреотоксикоз и гипотиреоз — две стороны одной медали

<<< Окончание, начало статьи на с. 5



Рисунок. А — зритема на тыле кистей, В — состояние после коррекции терапии

Несмотря на некоторую некомплаентность пациентки и нерегулярный прием препарата, при динамическом исследовании через 1 и 3 месяца после начала терапии отмечались полная нормализация уровня тиреоидных гормонов и положительная динамика ТТГ, в связи с чем дозировка препарата была уменьшена до 50 мг 2 раза в день.

В дальнейшем пациентка также принимала препарат нерегулярно. Отмечались некоторые колебания ТТГ, однако в следующие 7 месяцев и ТТГ, и тиреоидные гормоны находились в пределах референсных значений, АТ-рТТГ нормализовались. С учетом сохранения целевого значения ТТГ в течение 4 месяцев на фоне самостоятельной отмены препарата мы решили, не возобновляя терапию, продолжить контроль ТТГ.

### ПОИСК ОТВЕТОВ

ХАИТ и диффузный токсический зоб (ДТЗ) — заболевания щитовидной железы, по своему патогенезу и клинической картине стоящие, как ранее считалось, на разных полюсах спектра

аутоиммунных тиреопатий. Несмотря на это, в литературе встречаются описания конверсии одного заболевания в другое. При этом чаще сообщается о случаях развития ХАИТ на фоне ДТЗ и значительно реже описывают переход ХАИТ в ДТЗ. По одной из версий, это связано с отсутствием у больных с длительным течением ХАИТ достаточного объема функционирующей ткани ЩЖ, способной отвечать на воздействие АТ-рТТГ. В любом случае, как показывает практика, гипотиреоз и тиреотоксикоз могут быть двумя сторонами одной медали и встречаться у одного и того же человека.

Пока еще достоверно неизвестно, с чем связано переключение функции ЩЖ, однако ясно, что существует ряд факторов, которые могут провоцировать переход из одного состояния в другое. В первую очередь это может быть связано с балансом между стимулирующими и блокирующими АТ-рТТГ. Считалось, что в зависимости от заболевания у пациента циркулирует только один вид антител — стимулирующие при ДТЗ или блокирующие при ХАИТ. Однако в дальней-

шем стало известно, что у одного и того же человека могут присутствовать оба вида антител, а функция ЩЖ будет зависеть от соотношения между ними.

Точные причины переключения одних антител на другие, как уже говорилось выше, неизвестны. По некоторым наблюдениям, изменение типа антител с блокирующих на стимулирующие происходило под действием левотироксина натрия при лечении гипотиреоза и со стимулирующих на блокирующие — в ходе лечения ДТЗ антитиреоидными препаратами. Под действием препаратов меняются концентрация и активность антител.

Имеются и другие возможные объяснения перехода из гипо- в гипертиреоз. На фоне терапии происходит восстановление ткани ЩЖ, подвергшейся весьма серьезному аутоиммунному повреждению, которое привело к снижению ее функции. В последующем восстановленная в достаточной степени ткань способна отреагировать на воздействие на нее стимулирующими антителами. Кроме того, существуют теории о том, что переключение функции ЩЖ может происходить под действием различных внешних факторов, например вирусной инфекции, или на фоне такого физиологического состояния, как беременность.

У нашей пациентки также есть несколько вариантов причин развития ДТЗ после родов. По одной из версий, стимулом конверсии гипотиреоза в тиреотоксикоз стала беременность. В этом состоянии уровни тиреоидных аутоантител обычно снижаются из-за иммуносупрессии и (или) гемоделиции и становятся самыми низкими незадолго до родов (особенно уровни стимулирующих АТ). Однако в послеродовом периоде уровни аутоантител к ЩЖ восстанавливаются, а затем даже увеличиваются по сравнению с ранними сроками.

Согласно второй теории, конверсия состояния произошла под действием левотироксина натрия. Считается, что такое возможно либо в связи с восстановле-

нием ткани ЩЖ и ответом на имеющиеся в крови стимулирующие АТ, либо в связи с уменьшением количества блокирующих АТ под действием левотироксина и относительным увеличением количества стимулирующих АТ.

Учитывая отсутствие у пациентки, на наш взгляд, достоверных критериев для верификации ХАИТ до беременности, можно говорить о наличии «спящего» ДТЗ в это время, триггером к манифестации которого стал гестационный период или прием левотироксина. Вероятно, стимулирующие антитела были замаскированы присутствующими блокирующими антителами до беременности. Однако это лишь предположение, поскольку у нас нет данных об уровнях ат-рТТГ до беременности пациентки. Также неясно, каким образом ранее существовавшие стимулирующие антитела могли быть активированы во время или после гестации. Вероятно, триггером стала сама беременность или же прием левотироксина.

Подобные клинические случаи представляют большой научный интерес и играют важную роль в работе практикующих врачей. Подозрение на развитие ДТЗ у пациента с ХАИТ должно возникать всякий раз, когда требуется снизить дозу левотироксина в ходе наблюдения за пациентом. Своевременная верификация ДТЗ существенно изменяет тактику лечения и благоприятно влияет на прогноз заболевания.

Какой бы ни была этиология развития ДТЗ у нашей пациентки, особенность данного клинического случая заключается еще и в том, что у больной с СД 1 типа после беременности возникло второе аутоиммунное заболевание — диффузный токсический зоб. На примере данного клинического случая стоит напомнить о повышенном риске развития второго аутоиммунного заболевания у больной СД 1 типа, которое может манифестировать спустя много лет после дебюта диабета, причем беременность может стать триггером его манифестации. 📌

## ОСОБАЯ СИТУАЦИЯ

### Беременность и диабет. Дадим метформину зеленый свет?

<<< Окончание, начало статьи на с. 8

из 399 женщин в группе плацебо. Авторы предположили, что у беременных с СПКЯ лечение метформином с конца I триместра до родов может снизить риск позднего выкидыша и преждевременных родов, но не предотвращает развитие ГСД.

В 2014 году был проведен метаанализ, посвященный применению метформина у 351 женщины с СПКЯ. При лечении метформином роста числа врожденных аномалий не отмечалось. В ряде других исследований у женщин с СПКЯ, получавших метформин, общая частота основных аномалий составила 0,6 % в выборке из 517 пациенток, прекративших его прием после зачатия или диагностики беременно-

сти, и 0,5 % — в выборке из 634 женщин, получавших метформин в течение I триместра беременности. Использование препарата, по-видимому, является нейтральным в отношении частоты выкидышей, хотя ряд исследователей сообщают о снижении их количества, особенно при комбинации с кломифеном, применяемым для индукции овуляции, по сравнению с плацебо.

Гликемический контроль у беременных с СД 1 типа обеспечивается только инсулином, и частота встречаемости неблагоприятных перинатальных исходов остается высокой. Растет доказательная база безопасности использования метформина в период гестации. Тем не менее такие

исследования у беременных с СД 1 типа отсутствуют. F. Ping с соавт. (2019) оценивали метаболический контроль и перинатальные исходы у 38 беременных с СД 1 типа в китайской популяции и изучали роль метформина с 2006 по 2018 год. Ретроспективно оценивали перинатальные исходы у пациенток с СД 1 типа, которым добавляли метформин в качестве дополнительного лечения, и тех, кто остался исключительно на инсулинотерапии. Избыточный вес был обычным явлением (35,1 %) у беременных с СД 1 типа. Во время беременности доза инсулина увеличивалась в среднем на  $35,30 \pm 22,60$  ЕД/сут. Частота кесарева сечения была высокой (65,8 %), а основной его причиной оказывалась макросомия плода. Снижение уровня HbA1c в группе «метформин — инсулин» было более выраженным, чем у получавших только инсулин ( $-1,47 \pm 1,17$  % против  $-0,90 \pm 1,13$  %;  $p = 0,05$ ). Это инновационное исследование позволило предположить, что метформин

безопасен и может способствовать улучшению гликемического контроля у беременных с СД 1 типа.

Таким образом, за последнее десятилетие значительно возросло использование метформина во время беременности при СД в разных странах. Препарат стоит недорого и прост в применении, а также имеет явные преимущества в качестве лечения гипергликемии во время беременности. Основная проблема связана с прекращением приема метформина на ранних сроках беременности у пациенток с СД без адекватной альтернативы. В то же время клиницисты, осуществляющие лечение метформином беременных с СД, с осторожностью относятся к потенциальным неблагоприятным последствиям в долгосрочной перспективе и, хотя за более чем 65-летнюю историю применения препарат продемонстрировал свою эффективность и безопасность, дискуссия продолжается. 📌

Московская  
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
СЕГОДНЯ



3 (15) 2023

Бесплатная подписка на газету

<http://abvpress.ru/registration>

УЧРЕДИТЕЛЬ  
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Генеральный директор:  
Леонид Маркович Наумов  
РЕДАКЦИЯ  
Главный редактор:  
Михаил Борисович Анциферов

Шеф-редактор:  
Л.Ю. Моргунов  
Выпускающий редактор: И.В. Ковалева  
Дизайн и верстка: С.С. Крашенинникова  
Корректор: А.С. Савельев  
Директор по рекламе: А.В. Донских  
Руководитель проекта: О.А. Строковская

АДРЕС РЕДАКЦИИ  
И УЧРЕДИТЕЛЯ:  
115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15,  
тел. +7 (499) 929-96-19

E-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

ПЕЧАТЬ  
Отпечатано в типографии  
ООО «Юнион Принт»  
Нижний Новгород,  
Окский съезд, 2, к. 1  
Заказ № 232624

Общий тираж 6300 экз.

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.  
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС 77-78048 от 04.03.2020.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.