

Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

СЕГОДНЯ

Департамент
здравоохранения
города Москвы



ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ
ДИСПАНСЕР

Подписка
на издания
ИД «АБВ-пресс»

№ 1 (21) / 2025



ДО УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО — КУШИНГА СЕГОДНЯ
В СРЕДНЕМ ПРОХОДИТ 3,8 ГОДА, А 10 ЛЕТ НАЗАД — 6,5–7,5 ГОДА

ОТ РЕДАКЦИИ



Михаил
Борисович
АНЦИФЕРОВ

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

Дорогие коллеги!

Выход первого в 2025 году номера нашей газеты приурочен к XXI Московскому городскому съезду эндокринологов «Эндокринология столицы — 2025», который пройдет 28–30 марта 2025 года в кластере «Ломоносов» Инновационного научно-технологического центра МГУ «Воробьевы горы».

Съезд «Эндокринология столицы» — масштабное мероприятие, ежегодно собирающее более трех тысяч специалистов: эндокринологов, кардиологов, нефрологов, терапевтов, врачей общей практики — всех тех, кто принимает участие в лечении пациентов с эндокринной патологией.

В научную программу съезда включены симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам сахарного диабета (СД), акромегалии, тиреотоксикоза, репродуктивной эндокринологии.

Особое внимание в научной программе традиционно уделяется особенностям лечения коморбидных больных, междисциплинарному подходу, изменению парадигмы ведения пациентов с СД и сопутствующими заболеваниями. Большинство докладов имеет выраженную практическую направленность, что дает возможность слушателям применить полученные знания в повседневной работе.

В рамках съезда пройдет выставка лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, а также специализированной литературы. Репортаж о событиях съезда и обзоры представленных на нем докладов будут опубликованы в следующем выпуске газеты.

Текущий номер подготовлен в основном по материалам XIV межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая состоялась в Москве 18–19 декабря 2024 года.



Жировая
болезнь
печени 4

Гиперпаратиреоз:
новые
рекомендации 6

Клинический
случай 9

Инсулин
для Фаины
Раневской 16

СЕКЦИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Нарушения углеводного обмена у пациентов на гемодиализе

Роли нарушений углеводного обмена в развитии терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) посвящено немало исследований, но остается малоизученным вопрос о влиянии хронической болезни почек (ХБП) на показатели гликемии, в частности у больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ).



Виктория Олеговна
ЯВОРСКАЯ
Аспирант ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

Современные оригинальные исследования показывают, что не только СД, но и предиабетические состояния (нарушения гликемии натощак и толерантности к глюкозе) у больных без диабета на гемодиализе

служат предрасполагающими факторами к развитию сердечно-сосудистых катастроф, ухудшающих качество жизни и повышающих смертность. Гипогликемия также становится не менее значимым фактором, угрожающим таким пациентам. Важно, во-первых, научиться вовремя распознавать подобные нарушения, а во-вторых, разработать алгоритмы их купирования. Для этого необходимо изучить особенности метаболизма глюкозы у пациентов на ЗПТ.

Ежегодно обновляющиеся цифры международных регистров ХБП свидетельствуют о неуклонном росте числа пациентов с тХПН на ЗПТ. При этом СД (в большей степени 2-го типа) продолжает занимать одну из лидирующих позиций в этиологии ХПН. Так, в ежегодном (конец 2019 года) отчете Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA), включающем данные

национальных и региональных регистров 34 стран, в среднем у 21 % европейских пациентов с ХБП, получающих лечение диализными методами, именно СД был причиной развития ХПН. При этом в США распространенность диабета среди больных ХБП 4–5-й стадий составляла около 48 %. С другой стороны, у 61 % американцев, приступивших к ЗПТ в 2019 году, именно СД стал причиной развития ХБП.

В России доля больных СД на ЗПТ значительно ниже, чем в США, однако она приближается к европейскому показателю. По данным Регистра российского диализного общества, в 2019 году 10 752 (18 %) из 59 153 пациентов, получавших ЗПТ, страдали диабетом. Как в Европе (58 %), так и в России (78 %) гемодиализ занимает лидирующие позиции в ЗПТ. Второе место в нашей стране, как и в Евросоюзе, принадлежит трансплантации почки

Окончание на с. 2 >>>

Нарушения углеводного обмена у пациентов на гемодиализе

<<< Окончание, начало статьи на с. 1

(17 % у нас, 37 % у них), а на перитонеальный диализ в России приходится лишь 5 %. Таким образом, интерес к изучению углеводного статуса пациентов с ХБП без СД на гемодиализе возрастает параллельно с ежегодным увеличением числа таких больных. В немногочисленных исследованиях зарубежных авторов, посвященных расстройствам углеводного обмена у пациентов без СД в анамнезе, отмечается, что даже нарушения гликемии натощак или толерантности к глюкозе повышают риск смертности в краткосрочной перспективе.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ

Как известно, в поддержании метаболизма глюкозы наравне с печенью ключевую роль играют почки. В их проксимальных канальцах осуществляется не только реабсорбция молекул глюкозы через натрий-глюкозные котранспортеры, но и ее образование из неуглеводных соединений. Почки также поддерживают гомеостаз глюкозы благодаря регуляции метаболизма молекул инсулина, инактивируя до 40 % из них с помощью клубочковой фильтрации или диффузии молекул из просвета перитубулярных капилляров в эпителиальные клетки. Затем инсулин разрушается под действием соответствующей протеазы и других лизосомальных ферментов. У пациентов с почечной недостаточностью снижается клиренс эндогенного инсулина, что повышает риск развития гипогликемии вследствие уменьшения потребности в инсулине из-за увеличения периода его полураспада. Снижение почечного глюконеогенеза из-за ухудшения функции почек рассматривается как дополнительный фактор риска (ФР) гипогликемии у пациентов с ХБП без СД. В исследовании при участии 243 222 пациентов с ХБП гипогликемию зафиксировали как у больных с СД, так и без него (10,72/100 и 3,4/100 пациенто-месяцев соответственно). У пациентов без СД на диализе также выявлены мощные ФР развития гипогликемии. Доказано, что инсулинорезистентность (ИР) — неотъемлемый компонент и один из ключевых ФР гипогликемии у больных с ХБП. Снижение чувствительности к инсулину и компенсаторное повышение уровня инсулина у пациентов с ХБП также могут привести к манифестации СД.

H. Xu с соавт. перечислили в обзорной статье основные причины, приводящие к ИР у пациентов с ХБП:

- анемия;
- воспаление;
- оксидативный стресс;
- дефицит витамина D;
- метаболический ацидоз;
- уремическая интоксикация и нездоровый образ жизни.

Наличие ИР у больных на гемодиализе значительно увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ХБП

M. Guthoff с соавт. изучили особенности метаболизма глюкозы у гемодиализных пациентов без СД (основная группа). Сравнение проводилось с больными, у которых были в норме и функция почек, и углеводный обмен (контрольная группа). У участников основной группы развилась выраженная ИР, была повышена секреция инсулина и фиксировались более низкие показатели гликемии натощак по сравнению с группой контроля. Некоторые авторы отмечают влияние провоспалительных маркеров в развитии ИР при ХБП. Так, в исследовании при участии 79 пациентов с тХПН без диабета выявлена положительная корреляция между уровнем провоспалительного маркера интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИР.

Часто встречающийся метаболический синдром (МС) и ожирение у пациентов с ХБП оказываются дополнительными ФР развития гипогликемии. Причина — усугубление ИР и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В то же время пациенты с ожирением и МС имеют на 47 % больший риск прогрессирования ХБП по сравнению с больными, у которых нет ни того ни другого. Примечательно, что риск усугубления ХБП существует и для пациентов с ожирением, но без МС. Однако и сама достаточно сложная процедура гемодиализа может вызывать как снижение, так и повышение уровня глюкозы в крови. Так, гипогликемия, связанная с диффузией молекул глюкозы в эритроциты, во время гемодиализа приводит к развитию гипогликемии из-за активации контррегуляторных гормонов. Также процедура гемодиализа — сильный стрессовый фактор, приводящий к гипогликемии из-за выброса катехоламинов в кровь. Недостаточность витамина D у больных с тХПН и ИР также вносит вклад в развитие гипогликемии.

НЕНАДЕЖНЫЙ СТАНДАРТ

В качестве золотого стандарта оценки углеводного статуса, признанного Всемирной организацией здравоохранения, выступает гликированный гемоглобин (HbA_{1c}). В клинических рекомендациях (КР) Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA), а также в десятом выпуске отечественных «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД» (2021) отмечено, что при значении HbA_{1c} \geq 6,5 % в сочетании с явными симптомами острой метаболической декомпенсации больному ставится диагноз СД. Однако у гемодиализных пациентов с ХБП HbA_{1c} может некорректно отображать реальную гликемическую картину из-за ложного снижения его значения, а следовательно, по этой же причине может уменьшаться и выявляемость СД.

Среди причин, влияющих на лабильность показателей HbA_{1c} у пациентов с ХБП на гемодиализе, выделяют:

- анемию;
- снижение жизненного цикла эритроцита;
- накопление уремических токсинов.

M. Guthoff с соавт. обнаружили значительно пониженные уровни HbA_{1c} у пациентов с ХБП на диализе без углеводных нарушений относительно больных с сохранной почечной функцией. Авторы пришли к выводу, что нормальные значения HbA_{1c} не исключают наличия СД у диализных пациентов вследствие высокой лабильности данного показателя в подобной ситуации. Поэтому последние национальные КР «Лечение пациентов с ХБП 5-й стадии методами гемодиализа и гемодиализации» (2017) предусматривают измерение уровня глюкозы таким больным не реже четырех раз

в год. Несмотря на определенную недостоверность значений HbA_{1c} в оценке гликемического статуса диализных пациентов, данный показатель может использоваться для оценки риска смертности у больных с ХБП. Так, S. Ok с соавт. в исследовании при участии 489 гемодиализных пациентов без СД показали, что значение HbA_{1c} $>$ 5,04 % независимо ассоциировано как с общей, так и с сердечно-сосудистой смертностью. Причем худший прогноз выживаемости имели пациенты с самыми низкими (менее 4,7 %) и самыми высокими (свыше 5,0 %) показателями HbA_{1c}.

При этом в зарубежных исследованиях имеются крайне неожиданные данные. В 2018 году P.P. Wu с соавт. установили, что процедура диализа как таковая может выступать в роли протективного механизма в развитии СД. Основанием послужило установление значительной негативной корреляции между статусом «пациент на гемодиализе» и случаями впервые выявленного СД. Также ряд исследований продемонстрировали, что гемодиализ и тХПН уменьшают риск развития СД, однако, что очень существенно, — при сохраняющемся высоком уровне смертности. Например, по результатам общенационального ретроспективного когортного исследования, проведенного на Тайване, СД был выявлен лишь у 97 из 2092 пациентов на гемодиализе (коэффициент заболеваемости — 8,69/1000 пациенто-лет). Эта цифра оказалась значительно более низкой, чем в группе сравнения (недиализные больные, коэффициент заболеваемости — 15,88/1000 пациенто-лет). Таким образом, диализная когорта имела примерно вдвое меньший риск развития СД (4,8 % против 9,8 % в группе контроля), но при этом почти настолько же более высокий уровень смертности (30,1 % против 14,03 %).

Направляется аналогия с так называемым выгоранием диабета (burnt-out diabetes) — обнаруженном в ряде последних исследований феномене спонтанного улучшения гликемического контроля примерно у трети пациентов с СД и предположительным диагнозом «диабетическая нефропатия», находящихся на диализе, по мере прогрессирования ХБП, потери остаточной функции почек и начала диализной терапии. Гликемический контроль улучшается спонтанно, приводя к нормализации или снижению уровня HbA_{1c} (менее 6 %) и глюкозы порой даже ниже целевых значений. Это угрожает развитием гипогликемических состояний, ухудшает прогноз и требует уменьшения дозировки или прекращения использования инсулина и других сахароснижающих препаратов. Выгорание СД связано с вышеописанным механизмом повышения концентрации инсулина из-за снижения его дегградации почками.

НЕПЛОХАЯ АЛЬТЕРНАТИВА

Альтернативой оценке углеводного статуса по HbA_{1c} по мнению F.G. Martino и соавт., может служить гликированный альбумин (ГА). Авторы сравнили прогностические возможности ГА и HbA_{1c} в выявлении гликометаболических отклонений у 160 гемодиализных пациентов. Большую прогностическую способность в обнаружении новых случаев СД показал ГА из-за более высокой

чувствительности к нарушениям углеводного обмена. Исследователи считают, что в мониторинге углеводного статуса у гемодиализных пациентов целесообразно использовать оба биохимических маркера одновременно. Также ГА может выступать в качестве предиктора ухудшения почечной функции в популяции (при снижении СКФ значения ГА возрастают). Однако у пациентов с ХБП показатель ГА не лишен погрешности из-за влияния протеинурии.

Работ, в которых изучалась бы частота возникновения предиабета и впервые выявленного СД у гемодиализных пациентов с тХПН, пока мало. Большинство из них выполнено на Тайване, где есть база данных исследований, включающая сведения о диализных больных. Эти работы продемонстрировали, что гемодиализ и тХПН увеличивают риск развития СД и смертности у пациентов без данного диагноза, получающих ЗПТ. В крупном тайваньском исследовании участвовали 51 487 пациентов, из них 47 880 были на гемодиализе. Изучалось влияние предиабета и СД у диализных больных на риск смертности в течение 10 лет, а также исследовались заболеваемость и распространенность СД в трех группах пациентов:

- 1-я — без СД (из них 20 651 на диализе);
- 2-я — с впервые выявленным СД (30 44 на диализе);
- 3-я — с ранее установленным СД (24 185 на диализе).

За 10 лет наблюдения заболеваемость СД составила 6 %, а распространенность — 13 % после начала сеансов гемодиализа. Авторы отметили, что впервые выявленный СД повышает риск смертности на 10 %. Кроме того, с каждым годом наблюдения риск развития СД увеличивался у диализных пациентов с 4 % на первом году наблюдения до 21 % — на девятом. Результаты данной работы свидетельствуют о том, что вероятность развития СД у гемодиализных пациентов увеличивают следующие факторы:

- гипертонзия;
- острый инфаркт миокарда;
- ишемическая болезнь сердца;
- хроническая обструктивная болезнь легких.

Другое тайваньское исследование продемонстрировало значительное повышение риска смерти в течение года после выявления нарушения гликемии натощак или толерантности к глюкозе у диализного пациента с тХБП, но без диабета. Еще в одной работе были изучены данные 59 340 больных на гемодиализе. Распространенность среди них впервые выявленного СД составила 7,6 %, а частота возникновения новых случаев СД в течение трехлетнего наблюдательного периода составила 20 на тысячу пациенто-лет. Впервые выявленный СД после инициации сеансов гемодиализа на 20 % повышал риск смертности по сравнению с группой больных без СД. Способ диализа также имеет значение при развитии нарушений углеводного обмена. При сравнении пациентов без СД на гемодиализе и перитонеальном диализе риск диабета был ниже у первых. По-видимому, это связано с использованием глюкозосодержащего диализата для проведения перитонеального диализа. Впервые выявленные нарушения углеводного обмена у гемодиализных пациентов с ХБП без предшествующего анамнеза СД повышают риск смерти. Раннее выявление подобных нарушений позволит отсрочить развитие микро- и макроваскулярных осложнений, тем самым увеличив продолжительность жизни пациентов и повысив ее качество. В связи со склонностью пациентов на гемодиализе к гипогликемии, а также некорректностью показателей HbA_{1c} требуется поиск более чувствительных маркеров углеводных нарушений и их внедрение в рутинную практику. 

Александр Рылов, к.м.н.

Таблица. Роль показателей HbA_{1c} и гликированного альбумина в оценке углеводного обмена у больных с терминальной почечной недостаточностью

Показатель/критерии оценки	Гликированный гемоглобин	Гликированный альбумин
Чувствительность	39,5 %	84,7 %
Подверженность влиянию внешних факторов	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение эритропоза и жизненного цикла эритроцита • Недостаточность или дефицит фолатов и витамина B₁₂ • Токсическая уремия • Механическое повреждение • Потребность в переливании крови 	<ul style="list-style-type: none"> • Зависит от протеинурии • Не подвержен влиянию факторов, связанных с анемией
Период отражения гликемии	За предыдущие 3 месяца	За предыдущий месяц

Стратегия лечения дефицита витамина D

Пленарное заседание под таким названием прошло в рамках XIV межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний». Выступившие на симпозиуме профессора Т.Н. Маркова и А.С. Аметов разделили эту тему: Татьяна Николаевна посвятила свое выступление влиянию на развитие ожирения дефицита витамина D, а Александр Сергеевич рассмотрел связь последнего с углеводным обменом.



Татьяна
Николаевна
МАРКОВА

Д.м.н., заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России, Москва



Александр
Сергеевич
АМЕТОВ

Д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

«Почти 90 % населения мира, — рассказала Т.Н. Маркова, — страдает дефицитом витамина D, при котором средняя концентрация 25(OH)D составляет менее 30 нг/мл. Дефицит или недостаточность витамина D обнаруживается у 71,2 % россиян. В развитых странах хуже всего ситуация в этом плане в Венгрии и Болгарии (около 97 % там и тут). А в Австрии и США цифры более чем в полтора раза ниже — всего 41 %, поскольку здесь реализуются государственные программы насыщения продуктов витамином D». Его дефицит — сильный фактор риска развития остеопороза, нарушений репродукции и углеводного обмена, вторичного гиперпаратиреоза и ожирения. Вот почему так важно своевременно выявлять дефицит витамина в указанных группах и адекватно его корректировать.

Что касается самой распространенной эндокринной патологии — ожирения, то оно и дефицит витамина D провоцируют начало развития друг друга, а затем взаимно усиливают прогрессирование. Риск дефицита витамина D у пациентов с избыточным весом достигает 41 %, а высокий уровень 25(OH)D ассоциирован со снижением вероятности развития ожирения на 23 %. Больные с ожирением на 57 % чаще страдают дефицитом витамина D, причем подобный дефицит обнаруживается у 91 % тучных пациентов. С увеличением индекса массы тела (ИМТ) на каждый 1 кг/м² уровень витамина D в среднем снижается на 0,148 нг/мл. Людям с ожирением требуются более высокие дозы данного витамина, поскольку он активно захватывается и поглощается жировой тканью. Эксперт напомнила, что основным документом при ведении пациента с подобным дефицитом являются клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) 2021 года. В них говорится, что при недостаточности и дефиците витамина D препараты, содержащие колекальциферол, назначаются еженедельно в дозе 50 000 МЕ: в первом случае в течение четырех, а во втором — восьми недель. Поддерживающая терапия предполагает назначение 1000–2000 МЕ витамина D ежедневно или 6000–14 000 МЕ однократно в неделю.

ПРЕДПОЧТЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Витамин D выпускается в таблетках и масляном растворе. Исследование M. Franicang с соавт. (2020) показало, что у пациентов с иммуноде-

фицитом и уровнем 25(OH)D <30 нг/мл, которые 12 месяцев принимали витамин D в таблетках (1600 МЕ в день) или масляном растворе (1500 МЕ в день), концентрация 25(OH)D повысилась примерно одинаково. Но в условиях свободного доступа к обоим препаратам пациенты предпочли таблетки: получавшая их группа была вдвое больше группы, принимавшей капли. Профессор Т.Н. Маркова также считает, что поддержанию высокой приверженности лечению дефицита D способствует его форма в таблетках по 10 000 МЕ (Солигамма®, компания «Вөрваг», Германия).

Препарат Солигамма® назначается для:

- поддержания уровня витамина D при 25(OH)D >30 нг/мл (одна неделя по одной таблетке);
- коррекции недостатка витамина D при 25(OH)D >20 нг/мл, но <30 нг/мл (четыре недели по 5 таблеток однократно в неделю);
- коррекции дефицита витамина D при 25(OH)D <20 нг/мл (восемь недель по пять таблеток однократно в неделю).

Речь идет о дозировках витамина D для человека с нормальным весом. Пациентам с ожирением и Международное общество эндокринологии (самое крупное на планете объединение врачей данной специальности со 110-летней историей), и РАЭ рекомендуют прием в 2–3 раза более высоких доз данного витамина. Так, например, в рекомендациях РАЭ указаны дозы от 800 000 до 1 200 000 МЕ в течение 8 недель при дефиците и от 400 000 до 800 000 МЕ в течение 4 недель при недостаточности витамина D, а также поддерживающая доза 3000–6000 МЕ. В конце доклада эксперт рассказала, что, по данным P. Kendru с соавт. (2014, n = 17614), недостаточность витамина D обнаруживается и у людей без ожирения, но с избыточной массой тела. Авторы работы рекомендуют в 1,5 раза увеличивать дозу витамина D таким пациентам. Примечательно, что и в ситуации предиабета, который еще не перешел в СД 2-го типа, Международное

общество эндокринологии рекомендует эмпирический прием витамина D для снижения риска прогрессирования диабета.

ВЛИЯНИЕ НА ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

Профессор А.С. Аметов сообщил, что дефицит или недостаточность витамина D обнаруживаются у 74 % больных СД 2-го типа. Столь выраженная связь этих расстройств с нарушением углеводного обмена объясняется активным участием витамина D в метаболизме глюкозы. Известны 4 позитивных механизма его влияния на углеводный обмен. Итак, витамин D:

1. Усиливает синтез инсулина в β-клетках поджелудочной железы и его высвобождение из них. Функция витамина D по защите от СД подтверждается не только тем, что β-клетки (как и любые другие в организме) имеют рецепторы к нему, но и тем, что в островковых клетках обнаружен метаболит витамина D — 1,25(OH)2D₃.
2. Активирует липопротеинлипазу, которая тормозит синтез жиров в жировой ткани и усиливает их расщепление.
3. Повышает чувствительность мышечных клеток к инсулину, усиливая экспрессию рецепторов к нему.
4. Предупреждает или ослабляет системное воспаление, способствующее развитию инсулинорезистентности путем активации иммунных клеток, секретирующих провоспалительные цитокины.

В то же время дефицит витамина D ведет к инсулинорезистентности, ряду нарушений метаболизма глюкозы, аутоиммунному разрушению β-клеток и усилению системного воспаления, главная опасность которого — повышение риска кардиологических заболеваний. А провоспалительный эффект по механизму патологической обратной связи ускоряет прогрессирование СД 2-го типа, равно как и усугубляет дефицит витамина D.

УДОБНО НАЗНАЧАТЬ И ГЛОТАТЬ

Уже накоплено немало доказательств того, что коррекция дефицита витамина D может снизить уровень HbA_{1c}, уменьшить резистентность к инсулину и даже в целом частоту возникновения СД 2-го типа. Так, результаты крупного метаанализа 27 исследований, опубликованные C. Wo с соавт. в 2017 году, продемонстрировали значительное снижение уровня HbA_{1c} в ходе приема витамина D пациентами с его дефицитом. Авторы метаанализа пришли к выводу, что витамин D может способствовать улучшению гликемического контроля у пациентов с диабетом и дефицитом соответствующего витамина. Своевременная его коррекция крайне важна для больных СД 2-го типа еще и потому, что низкий уровень витамина D усугубляет развитие диабетических осложнений, в частности пролиферативной диабетической ретинопатии (M. Zohedi с соавт., 2024). «Для подобной коррекции, — уточнил Александр Сергеевич, — оптимальна дозировка 10 000 МЕ в одной маленькой таблетке, как в препарате Солигамма®, которую доктору удобно назначать, а пациенту — глотать». Но безопасен ли длительный ежедневный прием витамина D в такой дозе? На этот вопрос отвечают результаты трехлетнего исследования R. Vouillon с соавт. (2020), подтвердившие хороший профиль безопасности витамина D в дозе 10 000 МЕ, который оказался схожим с показателями безопасности для доз 4000 и 400 МЕ в сутки. Ни один из 373 участников исследования не прекратил прием витамина D из-за побочных эффектов. Самый серьезный из них, описанный для препаратов колекальциферола, — гиперкальциемия. У участников исследования она возникла редко, была слабовыраженной и преходящей, а значит, витамин D в дозе 10 000 МЕ можно назначать пациентам без опасений ввиду хорошего профиля переносимости, рассчитывая при этом на высокую комплаентность. 🍏

Роман Кириллов, к.м.н.

НОВИНКА

СОЛИГАММА® 10 000 МЕ¹
ВИТАМИН D.
И НИЧЕГО
ЛИШНЕГО*
10 000 МЕ В МАЛЕНЬКОЙ ТАБЛЕТКЕ¹

ИМТ >25

10 000 МЕ В МАЛЕНЬКОЙ ТАБЛЕТКЕ¹

Без лактозы | Без глютена | Без вкуса и запаха¹

Солигамма® – единственный витамин D 10 000 МЕ в таблетке немецкого качества***

Полную информацию по препарату можно найти по ссылке

Солигамма® 10000 МЕ

Колекальциферол
Calcitriol
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

- Соответствует рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов³
- Швейцарская субстанция, защищенная оболочкой^{1,2}

1: ОХЛП Солигамма® № РУ № ЛП-№(003704)-(РГ-РУ). 2: Согласно данным ГРЛС РФ по состоянию на 13.06.2024. 3: Клинические рекомендации. Дефицит витамина D. Рабочая группа по разработке и пересмотру клинических рекомендаций под руководством Дедова И.И., Мельниченко Г.А. 2021. https://rae-ru.org/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf. Дата обращения 02.07.24

*** действующее вещество – колекальциферол. ** лекарственная форма - таблетки, покрытые пленочной оболочкой. *** в РФ согласно данным ГРЛС РФ по состоянию на 13.06.2024.

Дистрибьютор в РФ и организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Вөрваг Фарма», 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3, корп. 4. Тел. +7 (495) 382-85-56. www.woervagpharma.ru

wörwag PHARMA

RU.SOL24.01

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата.

Пациент с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени на приеме у эндокринолога

В 2020 году произошла замена использовавшегося ранее диагноза НАЖБП (неалкогольная жировая болезнь печени) на МАЖБП (метаболически ассоциированная жировая болезнь печени), что лишь подчеркнуло тесную связь данной патологии с метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением. Об обновленных алгоритмах ведения пациентов с этими диагнозами рассказывает профессор Александр Сергеевич Аметов.



Александр Сергеевич АМЕТОВ

Д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

— **Что является основной причиной развития МАЖБП?**

— Это, конечно, ожирение, распространенность которого достигла рекордного уровня. Пандемия ожирения привела к росту метаболических нарушений — в частности, случаев СД 2-го типа и МАЖБП. Последняя стала главной причиной хронических заболеваний печени, поражающих более 30 % населения планеты. МАЖБП повышает риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), внепеченочных злокачественных новообразований (ЗНО), желчнокаменной, мочекаменной, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гипотиреоза, хронической болезни почек (ХБП), депрессии, ухудшает исходы для матери и плода во время беременности. При МАЖБП также повышается в 3,5 раза риск развития сердечной недостаточности (СН) и в 1,9 раза — смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Вот почему международная группа экспертов заменила в названии этой болезни прилагательное «неалкогольная» как менее важное на «метаболическая».

— **Как связаны МАЖБП и СД 2-го типа?**

— Пациенты с СД 2-го типа имеют самый высокий риск развития МАЖБП. Широкая распространенность и обширные клинические последствия МАЖБП стали подробно изучаться только сейчас. МАЖБП не просто чаще встречается при СД 2-го типа (от 60 до 86 % во всем мире), сосуществование данных заболеваний связано с более быстрым развитием цирроза печени, потому что она становится наиболее частым органом-мишенью у таких больных. Частота развития патологических процессов в печени оценивается в 65 %, опережая нефропатию (34 %), ретинопатию (35 %), нейропатию (30 %) и ССЗ (47 %). Около половины пациентов с СД и МАЖБП страдают неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), а примерно у каждого шестого наблюдается умеренный или прогрессирующий фиброз.

Если при МАЖБП речь идет лишь о стеатозе печени без значительного повреждения гепатоцитов, то при НАСГ происходит их воспаление с различной степенью раз-

рушения, что может привести к циррозу и печеночной недостаточности. Оценка распространенности МАЖБП у больных СД 2-го типа рекомендуется в большинстве опубликованных руководств. Американская диабетическая ассоциация (ADA) включила скрининг МАЖБП у больных СД 2-го типа в обновленное руководство 2023 г.

— **Почему риск развития стеатогепатита и цирроза печени у пациентов с СД 2-го типа так высок?**

— Ответ на этот вопрос неоднозначен, поскольку носит многофакторный характер. Например, генетические факторы могут модулировать действие инсулина и метаболизм липидов в гепатоцитах, а также есть целый ряд приобретенных факторов, обусловленных инсулинорезистентностью (ИР). Среди них прежде всего глюкозо- и липотоксичность, связанные с дисфункциональной жировой тканью и эктопическим накоплением жира в печени при ожирении и СД 2-го типа. Вот почему стратегия ведения любого (особенно пожилого) пациента с МС должна учитывать высокую вероятность сочетания СД и МАЖБП во анамнезе.

С переименованием НАЖБП в МАЖБП для установления диагноза последние клинические рекомендации больше не требуют исключения альтернативных причин хронического заболевания печени, таких как алкоголь или вирусный гепатит, что существенно упрощает задачу врачу

— **Каковы современные представления о патофизиологии МАЖБП?**

— Появился заметный прогресс в понимании молекулярно-генетических механизмов МАЖБП, но все же основы ее патофизиологии по-прежнему близки к теории двух ударов, предложенной в качестве патогенетического обоснования НАЖБП еще в 1998 г. Первый удар связан со стеатозом — накоплением жира в печени, а второй происходит из-за повышения уровня воспалительных цитокинов, адипокинов, митохондриальной дисфункции и окислительного стресса. В результате НАЖБП развивается от НАСГ к прогрессирующему фиброзу. Причем этот путь характеризуется высокой гетерогенностью, что затрудняет интеграцию различных молекулярных и метаболических факторов. НАЖБП — это широкое понятие, включающее разнообразные подтипы. Уже в нынешнем веке была предложена гипотеза множественных ударов, учитывающая гораздо больше процессов, таких как ИР, липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов, активация врожденного иммунитета и дисбиоз кишечника. Данная гипотеза учитывает экологические и генетические факторы, раскрывая более сложную картину патогенеза МАЖБП, концепция которой объединяет метаболическую дисфункцию, включая гипергликемию, артериальную гипертензию (АГ), абдоминальное ожирение и дислипидемию.

Инсулинорезистентность — основная причина развития МАЖБП и СД 2-го типа и обязательное условие для начала обоих заболеваний. На уровне печени ИР главным образом проявляется нарушением регуляции путей метаболизма глюкозы (усиление глюконеогенеза и гликогенолиза, снижение синтеза гликогена). В результате развивается гипергликемия, на которую β-клетки поджелудочной железы отвечают повышением секреции инсулина для обеспечения гликемического контроля. Инсулиновый ответ скелетных мышц (активно участвующих в процессе потребления глюкозы) дисрегулируется, снижая транспорт глюкозы и синтез гликогена в миоцитах. Это способствует хронической гиперинсулинемии, которая ведет к развитию диабета.

Тесная связь существует также между ИР и стеатозом печени, независимо от степени ожирения тесно связанным с нарушением действия инсулина не только на уровне гепатоцитов, но и на периферии, включая жировую ткань и скелетные мышцы, как у худых, так и у полных людей без СД. Даже сравнительно небольшое увеличе-

участвуют два пути: путь ядерного фактора каппа-би (NF-κB) и сигнальный путь с-Jun NH2-терминальной киназы (JNK). Оба пути зависят от таких регуляторов воспаления, как интерлейкины (ИЛ) 1β и 6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и С-реактивный белок (СРБ). Эти молекулы обычно присутствуют в сыворотке крови пациентов с СД 2-го типа.

— **НАЖБП описывали как чрезмерное накопление жира в гепатоцитах тех, кто не употребляет алкоголь. Почему же тогда жиреет печень?**

— Отличительная черта ИР и СД — дисфункция жировой ткани, увеличение объема которой (особенно висцеральной) провоцирует воспаление адипоцитов и повышенную выработку цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и моноцитарный хемотаксический фактор-1). Под влиянием воспаления адипоцитов нарушается выработка ими гормонов жировой ткани — адипокинов, регулирующих пищевое поведение, метаболические, эндокринные и воспалительные процессы, а также чувствительность тканей к инсулину. Складывается и набирает силу патогенная биохимическая модель с повышением уровня таких адипокинов, как лептин, ангиопоэтин-2, хемерин, апелин и висфатин, и снижением сывороточных уровней адипонектина и оментин-1. Все это ведет к прогрессированию поражения печени, потере массы β-клеток поджелудочной железы и сердечно-сосудистым осложнениям (ССО).

— **Какие еще нарушения жирового обмена характерны для МАЖБП?**

— *Во-первых*, избыточное поглощение липидов печенью. Этот процесс контролируют транспортные белки ЖК группы FATPs и кластер дифференцировки CD36. Изоформы FATP 2 и 5 — основные виды белков данной группы в печени. При патологическом усилении экспрессии белка FATP 5, причины которого пока непонятны, печень активно поглощает липиды, из-за чего ускоряется прогрессирование стеатоза у больных МАЖБП. Кроме того, в печени возрастает уровень белка CD36 в ответ на прием жирной пищи. При этом активность белков FATP5, CD36 и печеночная липотоксичность взаимосвязаны. Хотя точные механизмы действия данных белков еще не определены, это потенциальная терапевтическая мишень для борьбы с МАЖБП.

Во-вторых, нарушения жирового обмена при МАЖБП наступают вследствие подключения ω-окисления к наиболее физиологичному митохондриальному пути β-окисления жирных кислот. В норме у млекопитающих ω-окисление имеет второстепенное значение, а большая часть ЖК разрушается путем β-окисления. Однако при ожирении из-за перегрузки организма липидами активно включается ω-окисление ферментами цитохрома P450 в эндоплазматическом ретикулуме. В результате образуется множество реактивных форм

количества жира в печени ассоциируется с ухудшением ИР этого органа и скелетных мышц. Стеатоз печени — отнюдь не доброкачественное состояние, а грозный предвестник метаболических нарушений, особенно у людей с низким весом. Эти нарушения, опосредованные изменениями эндокринных и паракринных функций, вызывают ИР в ключевых тканях, участвующих в гомеостазе глюкозы и липидов. Хотя при стеатозе печени можно предсказать начало ИР и метаболической дисфункции, важно отметить, что наличие ИР также указывает на развитие МАЖБП. Этот механизм обусловлен нарушением подавления липолиза с усилением доставки свободных жирных кислот (ЖК) в печень в сочетании с усилением липогенеза *de novo*.

— **Избыток простых углеводов (фруктоза или сахароза) ассоциируется с МАЖБП?**

— Безусловно! Хроническая гипергликемия в конечном итоге приводит к усилению стресса эндоплазматического ретикулума и митохондрий, более известного как глюкостоксичность. Если подобное состояние сохраняется хронически, как при СД 2-го типа, это вызывает окислительный стресс, воспаление и дальнейший стресс эндоплазматического ретикулума. Хроническое системное воспаление, вызванное глюкостоксичностью и способствующее развитию ИР, одинаково характерно как для МАЖБП, так и для СД. В этом процессе

кислорода, что приводит к воспалению и ускоренному прогрессированию НАСГ.

В-третьих, при МАЖБП нарушено выведение липидов из печени. Важнейшей молекулой в этом процессе считается белок апополипротеин В-100, который синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме. Развитию его стресса способствует избыток жирной пищи с высоким уровнем ЖК, подавляющих образование и секрецию апополипротеина В-100. В результате липиды перестают выводиться из печени и развивается стеатоз.

В-четвертых, у больных с МАЖБП происходит чрезмерная активация липогенеза *de novo*, а именно биохимическое преобразование избытка углеводов из кровотока в ЖК, которые в дальнейшем могут быть превращены в триглицериды (ТГ) или другие липиды. Повышение уровня таких молекул ведет к стеатозу и гипертриглицеридемии. Известны три ключевых фермента липогенеза *de novo* и два транскрипционных фактора, регулирующих работу этих ферментов. Подобными факторами являются белки, контролирующие процесс синтеза разных видов РНК на матрице ДНК. По неясной пока причине у некоторых людей возникает сверхэкспрессия одного из транскрипционных факторов с резким повышением активности ключевых ферментов липогенеза *de novo* и накоплением липидов в печени.

— Какова роль микробиоты в развитии МАЖБП?

— Ряд продуктов жизнедеятельности кишечных микроорганизмов проникает через желудочно-кишечный барьер и напрямую взаимодействует с клетками печени. Для МАЖБП характерен дисбактериоз, связанный с повышенной проницаемостью кишечника, что усугубляет течение данной патологии. У пациентов с МАЖБП снижено количество бактерий рода *Bacteroidetes* и повышена численность *Prevotella* и *Porphyromonas spp.* Подобный дисбиотический фенотип характерен и для больных СД 2-го типа, в кишечнике которых уменьшено содержание бактерий *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides acidifaciens* и *Lactobacillus gasseri*. В результате снижается интенсивность окисления ЖК, усиливается их отложение не только в жировой ткани, но и в печени. Доказано, что цирроз печени и СД 2-го типа имеют общие признаки в виде сниженного содержания *Akkermansia* и *Bifidobacterium* и могут быть связаны с паттернами системного воспаления, наблюдаемыми в процессе гепатоканцерогенеза. Таким образом, дисбиоз может частично объяснять повышенный риск развития МАЖБП и ГЦК при СД 2-го типа.

— С изменением названия изменились ли принципы диагностики МАЖБП?

— Да, и весьма существенно. Если первоначально определение НАЖБП основывалось на визуализации или гистологическом подтверждении стеатоза при отсутствии гепатита другой этиологии, то теперь для постановки диагноза МАЖБП необходимо только наличие метаболической дисфункции со стеатозом, не требующее исключения гепатита другой этиологии. Согласно

новому консенсусу, диагноз МАЖБП основывается на трех критериях:

- Стеатоз печени, подтвержденный любым методом визуализации (УЗИ, гистология или биомаркеры крови).
- СД 2-го типа.
- Избыточный вес или ожирение (ИМТ выше 25 кг/м² у людей европеоидной расы или 23 кг/м² — монголоидной). Если вес в норме, должны присутствовать как минимум 2 метаболических фактора риска.

Подчеркну еще раз, что исключение альтернативных причин хронического заболевания печени, таких как алкоголь или вирусный гепатит, больше не требуется для диагностики МАЖБП. К ее метаболическим факторам риска относятся:

- окружность талии свыше 102/88 см у мужчин и женщин европеоидной расы или более 90/80 см — монголоидной;
- АД выше 130/85 мм рт. ст., антигипертензивная терапия;
- ТГ выше 150 мг/дл (1,70 ммоль/л);
- уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) более 1,0 ммоль/л для мужчин и свыше 1,3 ммоль/л для женщин, прием гиполипидемических лекарств;
- предиабет или диабет с уровнем глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, либо гликемия через 2 часа после еды 7,8–11,0 ммоль/л, или HbA_{1c} 5,7–6,4 %;
- индекс ИР (НОМА-IR — NOmeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) более 2,5;
- уровень С-реактивного белка (СРБ) свыше 2 мг/л.

В последних рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (2022) подчеркивается важность коррекции образа жизни, направленной на снижение веса, регулярную физическую активность и ограничение потребления простых углеводов как части комплексного лечения пациентов с МАЖБП и коморбидными ожирением, МС, диабетом, гипертензией, дислипидемией, ССЗ. Существенных изменений по сравнению с прошлыми годами, когда мы еще говорили о НАЖБП, по этому вопросу не было.

Но уже в 2022–2024 гг. были опубликованы вдохновляющие данные о том, что реализация пациентом одних лишь программ по здоровому образу жизни позволяет замедлить прогрессирование МАЖБП. Так, снижение массы тела на 3–5 %, связанное с изменением питания и физической активности, вызвало уменьшение стеатоза и печеночной ИР. Потеря 7–10 % веса привела к разрешению НАСГ в ряде случаев с уменьшением степени выраженности воспаления печени. Регресс фиброза также наблюдался у пациентов, похудевших более чем на 10 % в результате модификации образа жизни.

Скрининг МАЖБП в популяции СД 2-го типа рекомендуется в большинстве документов. Но для оценки МАЖБП при диабете недостаточно полагаться только на функциональные печеночные тесты. Часто у больных с прогрессирующим фиброзом уровни трансаминаз изменяются незначительно.

В одном из последних исследований для 360 пациентов с СД 2-го типа, у которых уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) превышал 30 МЕ/л у женщин и 20 МЕ/л у мужчин, выполнялась биопсия печени для оценки МАЖБП. Хотя у трети пациентов уровень АЛТ составлял 20–40 МЕ/л, то есть был близок к норме, в 58 % случаев у них выявлялся НАСГ, в 38 % — прогрессирующий фиброз и в 10 % — цирроз. Следовательно, диагностику состояния печени при СД 2-го типа следует проводить, опираясь не только на анализы печеночных ферментов.

Так, в последнем зарубежном руководстве по терапии МАЖБП, с которым призываю ознакомиться коллег (Nogueira J.P. et al., 2024, DOI: <https://doi.org/10.2337/dsi23-0013>), рекомендован систематический скрининг всех больных СД 2-го типа с использованием индекса фиброза-4 (FIB-4). В исследованиях, проведенных с использованием методов переходной эластографии или МРТ, распространенность МАЖБП у пациентов с СД 2-го типа превышала 70 %.

— Каковы алгоритмы фармакотерапии пациентов с коморбидностью МАЖБП и СД 2-го типа?

— Утвержденных четких алгоритмов для таких больных пока нет. Прежде всего рекомендуется терапия, направленная на снижение кардиометаболических факторов риска и улучшение функции печени. Метформин считается препаратом первой линии терапии при СД 2-го типа. Однако его прямое положительное влияние на гистологию печени при МАЖБП не доказано. Метформин может быть безопасно использован при компенсированном циррозе и потенциально способен снизить частоту ГЦК. Показано, что пиоглитазон увеличивает частоту разрешений НАСГ и уменьшает прогрессирование фиброза у пациентов с МАЖБП и СД 2-го типа или предиабетом.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) оказывают положительный эффект в виде снижения массы тела и уменьшения сердечно-сосудистого риска у пациентов с диабетом. Кроме того, два исследования продемонстрировали значительное влияние арГПП-1 на гистологические проявления МАЖБП. В первом из них лираглутид (1,8 мг/сут в течение 48 недель) значительно ускорил разрешение НАСГ (39 % против 9 % в контрольной группе) и уменьшил прогрессирование фиброза (9 % против 36 % в группе плацебо). Во второй работе семаглутид в течение 72 недель получали пациенты с СД 2-го типа и подтвержденным биопсией НАСГ. Разрешение стеатогепатита было достигнуто у 59 % больных по сравнению с 17 % в группе плацебо. Значительного уменьшения фиброза не наблюдалось, тем не менее его прогрессирование оказалось значительно замедлено.

На основании этих данных текущие рекомендации ADA (2023) называют арГПП-1 или пиоглитазон в качестве наиболее подходящих препаратов для лечения гипергликемии у взрослых с СД 2-го типа и подтвержденным биопсией НАСГ или у пациентов с высоким риском МАЖБП

с клинически значимым фиброзом печени по результатам неинвазивных тестов.

Многообещающие результаты при МАЖБП продемонстрировали и другие препараты, такие как тирзепатид (двойной агонист рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и ГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Последние вызывают снижение массы тела и уменьшение стеатоза.

Были получены противоречивые результаты при изучении эффективности орлистата и сибутрамина для лечения коморбидности НАЖБП и ожирения. Поэтому данные препараты не рекомендованы в терапии МАЖБП. Тем не менее арГПП-1 с доказанной эффективностью в отношении МАЖБП могут быть назначены больным с ожирением без СД. В недавних работах бариатрическая операция при неэффективности консервативной терапии ожирения привела к регрессу гистологических изменений в печени и снижению уровня провоспалительных цитокинов.

— Можно ли снизить риск кардиологических заболеваний у больного с МАЖБП?

— ССЗ — ведущая причина смертности пациентов с МАЖБП. Статины в качестве препаратов первой линии минимизируют риск ССЗ путем снижения уровня ЛПНП и ТГ, предотвращая образование атеросклеротических бляшек. Однако использовать фибраты в комбинации со статинами для снижения риска ССЗ не рекомендуется. Комбинированная терапия эзетимибом со статинами способствует еще большему снижению уровня плохого холестерина и ТГ по сравнению с монотерапией статинами и оказывает более выраженный протективный эффект у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с СД 2-го типа. Блокаторы рецепторов ангиотензина, назначаемые для лечения гипертензии, также обладают потенциалом в терапии МАЖБП. В одном из недавних исследований лечение ими привело к увеличению уровня циркулирующего адипонектина, способного оказывать антифибротическое действие и замедлять прогрессирование МАЖБП и НАСГ.

— Как гепатопротекторная терапия влияет на течение МАЖБП?

— Учитывая общие патофизиологические механизмы МС, СД 2-го типа и МАЖБП, применение гепатопротекторов, ослабляющих выраженность оксидативного стресса и нормализующих липидный обмен, становится перспективной стратегией в терапии данных заболеваний, часто протекающих коморбидно. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с НАЖБП, разработанным специалистами Российского общества по изучению печени (2022), к таким препаратам относятся витамин Е, метаболиты ЖК (урсодезоксихолевая кислота), агонисты фарнеозидного X-рецептора (обетихолевова кислота), эссенциальные фосфолипиды и адеметионин. Применение этих средств целесообразно и при МАЖБП. Ⓜ

Александр Рылов, к.м.н.

**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 ОФЛАЙН

Реклама

Первичный гиперпаратиреоз: новые рекомендации диагностики и лечения

Опубликованные международные рекомендации по оценке и лечению первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) во многом привели к пониманию заболевания в его многочисленных клинических, патофизиологических и терапевтических аспектах. Были по-новому оценены эпидемиология, генетика, патофизиология, проявления, методы визуализации, диагностика и лечение.



Леонид
Юльевич
МОРГУНОВ

Д.м.н., заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения города Москвы профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

несомненных доказательств инвазивного роста или гиперплазии также включены в эту классификацию.

Нарушение регуляции функции ПТГ из-за клонально аномальной и сверхактивной ткани ПЩЖ приводит к гиперкальциемии — классической биохимической характеристике ПГПТ. У многих пациентов гиперкальциемическое состояние (обычно в пределах, превышающих на 1 мг/дл верхнюю границу нормы) остается стабильным в течение многих лет, однако у некоторых больных может наблюдаться быстрое повышение уровня кальция в сыворотке. К тому же ПГПТ может протекать и без гиперкальциемии.

выяснение генетических аномалий способно помочь в выборе стратегии и тактики лечения.

При редком аутономном заболевании — сочетании гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ) — показана ранняя паратиреоидэктомия из-за повышенного риска развития рака параситовидных желез. При синдроме множественных эндокринных неоплазий типа 1 или 2 (МЭН1 и МЭН2 соответственно) необходимо двустороннее исследование шеи, а селективная паратиреоидэктомия противопоказана из-за наличия мультигланулярного заболевания. Большинство пациентов с гипокальциурической гиперкальциемией операция противопопо-

рентный диапазон. Уровень сывороточного кальция следует рассматривать в соответствии с концентрацией сывороточного альбумина. Если его показатель ниже 4 г/дл, необходимо рассчитать корректировки. Поскольку кальций, связанный с альбумином, составляет приблизительно 50 % общей концентрации циркулирующего кальция, низкий уровень общего кальция не будет точно отражать уровень ионизированного. Определение ионизированного кальция еще более актуально, когда общий его уровень в сыворотке соответствует норме, но уровень ПТГ повышен.

Диагноз ПГПТ предполагает, что у пациента отсутствует терминальная стадия заболевания почек, при которой биохимические отклонения могут сигнализировать о наличии третичного гиперпаратиреоза. Крайне редко гиперкальциемия на фоне злокачественных опухолей ассоциируется с эктопической секрецией ПТГ. Гиперкальциемия в этой ситуации чаще всего обусловлена секрецией белка, связанного с ПТГ (ПТГрП). Поскольку анализы на ПТГрП и ПТГ не дают перекрестной реакции, гиперкальциемия, связанную с онкологией, редко путают с ПГПТ.

Результаты измерения уровня кальция в моче, скорее всего, не будут точными, если пациенты принимают препараты лития или тиазидные диуретики. Дефицит витамина D или хроническое заболевание почек также могут ассоциироваться с уменьшением экскреции кальция с мочой. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия должна учитываться при оценке пациентов, у которых гиперкальциемия сохраняется на протяжении всей жизни, если их возраст не превышает 30 лет или у них имеется семейный анамнез гиперкальциемии. Им показано генетическое тестирование.

Прием препаратов лития или тиазидных диуретиков может ассоциироваться с гиперкальциемией и уровнем ПТГ выше нормы. Чаще всего анализ результатов приема этих препаратов приводит к диагностике ПГПТ. После отмены лекарства и повторных исследований уровня сывороточного кальция несколько месяцев спустя гиперкальциемия, вероятно, все еще будет присутствовать. ПГПТ, ассоциированный с приемом препаратов лития, может также характеризоваться дисфункцией щитовидной железы и нарушением функции почек.

А ЧТО В АНАЛИЗАХ?

Различие между ПГПТ и вторичным гиперпаратиреозом, обусловленным хронической болезнью почек 3–5-й стадии, дефицитом витамина D, мальабсорбцией кальция, использованием бисфосфонатов или деносумаба, достаточно четкое, поскольку сывороточный кальций при вторичном гиперпаратиреозе обычно в норме или низкий. Если концентрация сывороточного кальция низкая, как это наблюдается при вторичном гиперпаратиреозе, нормокальциемический вариант ПГПТ исключается. Также при дифференциальной диагностике

Окончание на с. 8 >>>

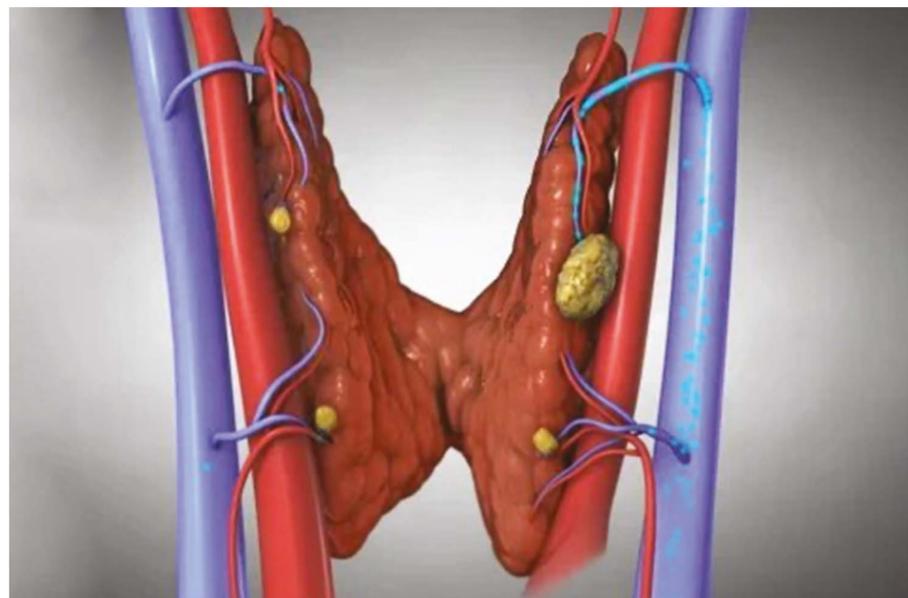
ПРОБЛЕМА В ЦИФРАХ

Показатели заболеваемости и распространенности ПГПТ в США и Европе выросли с появлением автоматизированных панелей для определения концентрации кальция в сыворотке. Последние оценки распространенности с поправкой на возраст продемонстрировали значения 233 и 85 на 100 тысяч женщин и мужчин соответственно. В странах, где скрининг становится более рутинным, заболеваемость ожидаемо выросла.

Как известно, тяжелый классический ПГПТ связан с повышенной смертностью. До 1970 года такое осложнение ПГПТ, как гиперкальциемический криз, приводило к летальному исходу в 60 % случаев, но потом этот показатель снизился в 10 раз. Влияние менее тяжелых форм ПГПТ (с бессимптомным течением) на выживаемость пока не ясно. В некоторых отчетах даже при небольшом повышении уровня кальция в сыворотке отмечалось увеличение смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но другие исследования это не подтверждают. К предполагаемым факторам риска, ни один из которых не был четко ассоциирован со смертностью, относят гиперкальциемия, тяжесть заболевания или размер железы, уровень паратормона (ПТГ) и возраст.

Являясь протектором от гипокальциемии, ПТГ стимулирует почечную реабсорбцию кальция и подавляет реабсорбцию фосфора, увеличивает резорбцию костей, повышая кишечную абсорбцию кальция за счет увеличения продукции 1,25(OH)2D в проксимальных почечных канальцах. Микробиота кишечника также может влиять на способность ПТГ стимулировать метаболизм костной ткани. Сбой любого из этих физиологических процессов вносит вклад в патофизиологию ПГПТ.

Спорадический ПГПТ чаще всего (85 % случаев) вызывается единичной доброкачественной аденомой паращитовидной железы (ПЩЖ), реже — множественным поражением (гиперплазия), еще реже синхронными или асинхронными аденомами (15 %) и крайне редко — карциномой паращитовидной железы (< 1 %). Атипичные аденомы ПЩЖ с гистологическими признаками злокачественности при отсутствии



Наиболее распространенную доброкачественную аденому паращитовидной железы после идентификации удаляют. Паратиреоидэктомия хорошо переносится пациентами, осложнения после нее редки

Увеличение резорбции кости при ПГПТ приводит к потере костной массы в дистальном отделе лучевой кости и области бедра. Риск переломов объясняется воздействием в кортикальных участках, а также более тонкими аномалиями в трабекулярной кости. Чрезмерная стимуляция почечной 1-альфа-гидроксилазы способствует к увеличению продукции 1,25(OH)2D, что частично объясняет гиперкальциурию, когда облегчается всасывание кальция из желудочно-кишечного тракта. Возрастающая гиперкальциурия подвергает пациентов риску развития нефролитиаза и нефрокальциноза.

ЗАГЛЯДЫВАЯ В ГЕНЫ

Более 10 % пациентов с ПГПТ имеют мутацию в одном из 10 вовлеченных генов. Тестирование на мутации может облегчить диагностику синдромной или несиндромной формы ПГПТ и помочь в клиническом ведении и лечении больных с этим диагнозом. Хотя его подтверждение не требует генетического тестирования и не должно быть критерием диагностики, тем не менее

зана. Генетическое тестирование помогает выявить группы риска среди родственников пациента (больные младше 30 лет с ПГПТ, полигланулярным заболеванием в анамнезе или при визуализации), случаи гиперкальциемии или синдромных заболеваний в семье (МЭН1, МЭН2А, МЭН4 или синдром НРТ-ЖТ), а также пациентов с атипичной аденомой или карциномой ПЩЖ.

Генетические факторы могут способствовать развитию нефролитиаза при ПГПТ, в частности, больные с гаплотипом AGQ CaSR подвержены большему риску развития мочекаменной болезни (МКБ) по сравнению с гаплотипом SRQ, у носителей которого вероятность МКБ ниже.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

При ПГПТ секреция ПТГ непропорционально высока по отношению к концентрации сывороточного кальция, но иногда уровень ПТГ находится в пределах референтного диапазона. Напротив, при нормокальциемическом ПГПТ уровень ПТГ постоянно превышает нормальный рефе-

Первичный гиперпаратиреоз: новые рекомендации диагностики и лечения

<<< Окончание, начало статьи на с. 6

гиперкальциемии и высоких уровнях ПТГ нельзя исключать возможность третичного гиперпаратиреоза, вызванного эволюцией давнего вторичного гиперпаратиреоза, синдрома мальабсорбции (активная целиакия, обширная резекция кишечника, шунтирование желудка) или почечной недостаточности в гиперкальциемическое состояние.

Среди причин гиперкальциемии следует отметить таковую при ЗНО, вызванную остеолитическими метастазами или опухолями, продуцирующими избыточное количество ПТГрП или 1,25(OH)2D. Саркоидоз и туберкулез могут также вызывать гиперкальциемию за счет продукции 1,25(OH)2D. Все эти гиперкальциемические состояния характеризуются подавленными уровнями ПТГ. Таким образом, дифференциальная диагностика гиперкальциемии во многом зависит от измерения ПТГ, и только при подавлении ПТГ поиск причин в этом списке становится актуальным.

До разработки в 1970-х годах стандартизированных панелей биохимических анализов крови, включавших сывороточный кальций, врачи обращали внимание на уровень ПТГ, когда у пациентов наблюдался комплекс осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата и почек, включавший боль в костях из-за фиброзно-кистозного остеита и переломы, ХБП вследствие нефрокальциноза и почечную колику из-за нефролитиаза. Также как следствие ПГПТ широко диагностировалась проксимальная миопатия. К другим осложнениям относятся панкреатит, паратиреотоксический криз и редко — гематома шеи вследствие спонтанного разрыва аденомы ПЩЗ.

Большинство пациентов с ПГПТ попадают в поле зрения клиницистов при случайном обнаружении гиперкальциемии во время планового обследования. Если уровень ПТГ оказывается высоким или даже в пределах нормы, наиболее вероятным диагнозом будет бессимптомный гиперкальциемический ПГПТ. Обнаружение низкой плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) или нефролитиаза при УЗИ свидетельствует о поражении органов-мишеней.

Нормокальциемический вариант ПГПТ (НПГПТ) характеризуется нормальными уровнями общего и ионизированного сывороточного кальция с поправкой на альбумин и при этом повышенными уровнями ПТГ по крайней мере в двух последовательных измерениях в промежутке от 3 до 6 месяцев. Учитывая, что такие пациенты часто выявляются при обследовании по поводу нефролитиаза или низкой плотности костной ткани, смещение отбора может сделать подобные оценки неточными. У пациентов с НПГПТ могут присутствовать признаки поражения как скелета, так и почек (например, остеопороз и нефролитиаз).

После постановки диагноза рекомендуется провести дополнительные анализы сыворотки и мочи. Уровень витамина D измеряется для выявления пациентов, у которых ПГПТ может сопровождаться эффектами дополнительной стимуляции секреции ПТГ при низком его уровне (если на ПГПТ накладывается вторичный гиперпаратиреоз). Стандартной частью оценки должны стать определение функции почек по СКФ или клиренсу креатинина, а также 24-часового содержания кальция в моче.

У пациентов с ПГПТ возрастает риск переломов позвонков и переломов иных локализаций. В соответствии с эффектами ПТГ низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) при тестировании ее плотности (DXA) чаще наблюдается в локализациях с кортикальным типом костной ткани (дистальная треть лучевой кости). Поясничный отдел позвоночника, в основном состоящий из трабекулярной кости, при ПГПТ обычно сохраняется лучше. Снижение минеральной плотности кортикальной кости является классической денситометрической характеристикой ПГПТ.

Пороговое значение клиренса креатинина, ниже которого возникают пагубные эффекты влияния ПГПТ на функцию почек, точно не определено. Также не до конца понятно, вызвано снижение функции почек у пациентов с ПГПТ самим заболеванием или независимыми факторами. Предполагаемое пороговое значение составляет 60 мл/мин и исходит в первую очередь из наблюдений пациентов после проведенной паратиреоидэктомии. У оперированных с клиренсом креатинина



<60 мл/мин в динамике стабилизировалась функция почек, тогда как у больных, которым хирургическое вмешательство не выполнялось, наблюдалось дальнейшее ее снижение. Нефролитиаз или нефрокальциноз, как и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, могут способствовать ухудшению функции почек.

Гиперкальциурия является фактором риска нефролитиаза, но только ею высокий риск образования камней в почках пациентов с ПГПТ объяснить нельзя. Есть и другие факторы риска (гиперурикозурия, гипомагнийурия, гипероксалурия, гипонатриурия). Тем не менее уровень кальция в суточной моче выше у пациентов с ПГПТ и нефролитиазом по сравнению с больными без этих патологий.

Выраженная гиперкальциурия наблюдается примерно у одной трети пациентов с ПГПТ и нефролитиазом. В целом пороговые значения для гиперкальциурии составляют >250 мг/день для женщин и >300 мг/день для мужчин. ПГПТ не обязательно является этиологическим фактором нефролитиаза. Поскольку клинически бессимптомный нефролитиаз наблюдается у 22 % пациентов с бессимптомным ПГПТ, им рекомендуется визуализация почек при помощи спиральной компьютерной томографии, УЗИ или рентгенографии брюшной полости.

НЕЙРОКОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Одно из наиболее частых и при этом неклассических проявлений ПГПТ связано с нейрокогнитивной дисфункцией (НКД). Хотя нет сомнений, что симптоматический ПГПТ с тяжелой гиперкаль-

циемией может изменять психический статус, вопрос в том, вызваны ли более тонкие проявления НКД конкретно ПГПТ, если уровень кальция в сыворотке повышен незначительно. Пока нет четких доказательств связи бессимптомного ПГПТ с НКД, не имеет смысла рекомендовать больному нейрокогнитивное или нейропсихиатрическое тестирование.

Бессимптомный ПГПТ способствует развитию депрессии и снижению качества жизни. Американская ассоциация эндокринных хирургов рекомендует оценивать нейропсихиатрические симптомы у всех пациентов с ПГПТ, рассматривая их как относительное показание к паратиреоидэктомии. Однако рандомизированное контролируемое проспективное десятилетнее клиническое исследование не подтвердило предполагаемую связь между НКД и ПГПТ. Исследование включало перенесших успешную операцию на паращитовидных железах. Если и существуют механизмы, лежащие в основе нейрокогнитивных нарушений при ПГПТ, методология их изучения недостаточно разработана, а результаты исследований не выявляют четкой или последовательной обратимости симптомов после паратиреоидэктомии. После нее также не происходит доказанного улучшения по линии выявляемых у пациентов с ПГПТ симптомов артериальной гипер-

сти, если пациент соответствует хотя бы одному показанию к хирургическому вмешательству при отсутствии противопоказаний. При этом операция не может выполняться для улучшения нейрокогнитивной функции, качества жизни и/или сердечно-сосудистых параметров, поскольку имеющиеся доказательства неубедительны.

Паратиреоидэктомия безопасна и хорошо переносится. Доброкачественная аденома одной железы — наиболее распространенная аномалия — легко удаляется после ее идентификации. Сложнее, когда речь идет о патологии нескольких желез, требующих другого оперативного подхода. Билатеральные исследования шеи ассоциируются с показателем успеха 95 %, а появление передовых методов визуализации (например, ультразвуковое исследование шеи высокого разрешения, субтракционная скintiграфия с технецием-99m-сестамиби и/или четырехмерная КТ с контрастным усилением) еще больше облегчило подход к операции.

При нормокальциемическом варианте ценность предоперационной визуализации не так очевидна, как при гиперкальциемическом. Это может быть связано с большей частотой поражения нескольких желез и меньшим размером аденом. При всех формах ПГПТ методы визуализации должны применяться исключительно для пациентов, согласившихся на операцию, и не использоваться лишь в диагностических целях.

Основной тип операции, селективная паратиреоидэктомия, выполняется в сочетании с интраоперационным мониторингом ПТГ с использованием структурированного протокола, минимально инвазивные вмешательства успешны в 95–97 %. Потенциальные преимущества селективного подхода включают более короткое время операции, меньшее рубцевание тканей, низкий риск для окружающих структур и снижение расходов на госпитализацию. Как при двустороннем, так и при селективном подходе разрезы обычно небольшие и могут выполняться под общей или местной анестезией. Восстановление, как правило, проходит легко, часто с небольшим дискомфортом в горле и несколькими днями послеоперационной усталости. Большинство пациентов выписываются в день операции.

Хирургические осложнения после паратиреоидэктомии чрезвычайно редки: не более 1 % случаев повреждения возвратного гортанного нерва, 2–5 % риска персистирующего или рецидивирующего заболевания и 0,5 % — гематомы шеи. Послеоперационный гипопаратиреоз встречается у менее чем 10 % пациентов, перенесших множественные резекции желез. После операции МПКТ возрастает, несмотря на сохранение других факторов, которые также могут способствовать потере костной массы. А частота образования камней в почках снижается до уровня контрольной группы через 10 лет после операции.

Паратиреоидэктомия должна быть рекомендована всем пациентам с симптомами ПГПТ. При бессимптомном течении рекомендуемое показание — уровень кальция, при превышении которого возрастает вероятность осложнений, например, показатель кальция более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы. Любое поражение скелета, определенное с помощью DXA, или морфометрический перелом позвоночника на рентгенограмме уже служат показаниями к операции. Данные литературы говорят об улучшении МПКТ после успешной паратиреоидэктомии.

тонии (АГ), гипертрофии левого желудочка, артериальной ригидности и нарушения диастолической функции. Аналогичным образом и инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR) не всегда имеет тенденцию к стабилизации после паратиреоидэктомии.

Классические желудочно-кишечные проявления при симптоматическом ПГПТ включают боль в животе, запор, тошноту, рвоту, язвенную и желчнокаменную болезни, а также панкреатит. Однако исследования не подтверждают, что все это связано с классическими формами ПГПТ, а также нормокальциемическом его вариантом. Единственным исключением являются пациенты с синдромами МЭН 1 и Золлингера — Эллисона, при которых желудочно-кишечная симптоматика широко распространена и патофизиологически связана с ПГПТ.

ОПЕРАТИВНОЕ РЕШЕНИЕ

Ключевое решение, которое необходимо принять при ПГПТ, заключается в необходимости операции. В систематическом обзоре доказано улучшение состояния больных с бессимптомным ПГПТ после ее успешного проведения. В обзор включили исследования, в которых пациентов с бессимптомным ПГПТ рандомизировали в группы хирургического вмешательства с медикаментозной терапией или без нее или в группы лечения без операции с медикаментозным лечением или без него. Доля пациентов с бессимптомным ПГПТ, достигших излечения хирургическим путем, составила 97,8 %. Операция приводит к выздоровлению, без этого излечение не наступает. Ее необходимо прове-

Оптимальный контроль гликемии

Сахарный диабет (СД) 2-го типа: все ли мы делаем для оптимального контроля? Этому вопросу было посвящено одно из пленарных заседаний XIV межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» под председательством профессора М.Б. Анциферова. С докладом «Терапия семаглутидом пациентов с СД 2-го типа: данные реальной клинической практики» выступила кандидат медицинских наук О.М. Котешкова.



Ольга Михайловна КОТЕШКОВА

К.м.н., эндокринолог высшей квалификационной категории, заведующая отделением обучения и лечения диабета ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения города Москвы

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) длительного действия, к которым относится семаглутид, снижают уровень глюкозы натощак преимущественно за счет повышения секреции и улучшения действия инсулина, а также уменьшения секреции глюкагона, с потенциальными дополнительными прямыми ингибирующими эффектами на выработку глюкозы печенью. Кроме того, существуют дополнительные плейотропные эффекты, позволяющие приводить в норму уровень сахара не только натощак, но и в постпрандиальном периоде. Очень важно, что среди линейки аналогов арГПП-1 появились отечественные препараты — в частности, семаглутид под торговым названием Семавик, продукт высокотехнологичного химического синтеза. Препарат производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма пивных или пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* с последующей очисткой.

Ольга Михайловна отметила, что структура молекулы препарата Семавик и вспомогательные компоненты в составе его раствора практически идентичны таковым у оригинального Оземпика. Семавик обладает высокой биодоступностью: при подкожном введении в переднюю брюшную стенку, бедро или плечо 89 % препарата попадает в кровотоки и начинает активно работать, на 99 % связываясь с альбумином плазмы крови. Треть метаболитов введенного семаглутида элиминируются через кишечник, две трети — почками (причем 3 % дозы препарата выводятся ими в неизменном виде). С учетом полупериода выведения, составляющего одну неделю, следы препарата будут сохраняться в общем кровотоке около пяти недель после последней инъекции.

Учитывая множество точек приложения действия арГПП-1 (головной мозг, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, почки, сердце, жировая ткань), семаглутид оказывает множественные эффекты, приводящие к снижению уровня глюкозы плазмы крови, а также к кардионефропротекции, крайне важной для больного СД, особенно 2-го типа. В последних рекомендациях Американской диабетологической ассоциации (ADA, 2024) по выбору сахароснижающей терапии (ССТ) у взрослых пациентов с СД 2-го типа на первом месте стоит метформин. В качестве дополнения к нему может использоваться любой сахароснижающий препарат (ССП), преимущественно из группы арГПП-1, у пациентов:

- с уже состоявшимися атеросклеротическими событиями или входящих в группу риска по их развитию;

- с хронической сердечной недостаточностью, особенно с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ);
- с хронической болезнью почек (ХБП);
- с избыточной массой тела и нарушениями углеводного обмена.

При этом приоритетным препаратом из числа арГПП-1 в рекомендациях ADA заявлен семаглутид как наиболее мощный в своей группе.

По данным глобального проспективного наблюдательного исследования DISCOVER, выполнявшегося при участии 14 668 пациентов с СД 2-го типа из 38 стран и длившегося 3 года, комбинация метформина с аналогом арГПП-1 занимает пока очень скромные 1,3 % среди всех комбинаций ССП в качестве второй линии терапии в мире. Поэтому в литературе накоплено еще не так много информации о влиянии данной комбинации на контроль гликемии у пациентов с СД 2-го типа. При назначении семаглутида необходимо придерживаться инструкции, в которой указана важность титрации дозы для минимизации побочных эффектов, возможных у препаратов данной группы, начиная с 0,25 мг в неделю в течение месяца, затем 0,5 мг и 1 мг раз в неделю. Ольга Михайловна привела в качестве примера несколько историй болезни, чтобы продемонстрировать, насколько мощно работает семаглутид у пациентов с СД 2-го типа. Приводим ниже одну из них.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Анамнез. Пациентка 59 лет, рост — 170 см, вес — 108,7 кг. Жаловалась на плохое самочувствие и набор массы тела. Длительность заболевания с момента диагностики СД 2-го типа составила один год (с июня 2023 г.). Выявлена диабетическая полинейропатия (сенсомоторная форма, дистальный тип). Из сопутствующих заболеваний наблюдались гипертоническая болезнь 2-й стадии, риск 3, гиперлипидемия, ожирение 2-й степени, ХБП (С2, А2), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), компенсированный гипотиреоз, глаукома, подагра. Пациентка вела малоподвижный образ жизни, осуществляла самоконтроль глюкозы раз в неделю. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) равнялся 8,7 % (2023 г.), глюкоза плазмы натощак (ГПН) — 10,5 ммоль/л, постпрандиальная гликемия (ППГ) — 10,1 ммоль/л. **Коррекция лечения.** К ССТ метформин (2000 мг в сутки) был добавлен семаглутид: 0,25 мг в неделю в течение первых четырех месяцев, затем 0,5 мг раз в неделю на протяжении еще одного месяца, после чего дозу препарата повысили до 1 мг раз в неделю постоянно. Остальные назначения остались прежними: гипотензивная терапия прендаприлом и бисопрололом (по 5 мг), коррекция дислипидемии аторвастатином (20 мг), гипотиреоза — левотироксином натрия (100 мкг), лечение подагры аллопуринолом (100 мг).

Результаты терапии через 3 месяца свидетельствовали о высокой эффективности добавления семаглутида к метформину. Масса тела пациентки уменьшилась на 13,7 кг (со 108,7 до 95 кг), а объем талии — на 10 см. Гликемический контроль был практически идеальным: HbA_{1c} снизился на 1,7 % (с 7,7 до 6 %), уровень глюкозы плазмы — на 4,5 ммоль/л (с 10,13

до 5,57 ммоль/л), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) — на 3,92 (с 8,04 до 4,12). Это значит, что семаглутид оказал мощный метаболический эффект в данном клиническом случае. Снизились также артериальное давление (АД) — на 15 мм рт. ст. по систолическому АД (со 115/60 до 100/60 мм рт. ст.), а показатель мочевой кислоты уменьшился на 56,7 мкмоль/л (с 424,6 до 368,9 мкмоль/л).

Мнение о препарате. Пациентка сообщила о существенном повышении качества жизни благодаря результатам терапии семаглутидом: стало легче двигаться, появились бодрость и уверенность в себе, все заметили, как она похудела, и ей это приятно. Уменьшилось желание есть жирную и жареную пищу. Пациентка призналась, что периодически ей очень хочется сладкого, ведь она сладкоежка, однако даже после употребления сладкой пищи не происходит повышения сахара в крови на фоне лечения.

В заключении своего доклада Ольга Михайловна заявила о необходимости комплексного подхода к терапии СД с учетом эффективности, безопасности и совместимости современных ССП, возможности их назначения при сопутствующих заболеваниях согласно инструкции. Спикер также напомнила, что задача врача — правильно иници-

ировать терапию семаглутидом, рассказав пациенту о способе введения препарата Семавик: подкожные инъекции в живот, бедро или плечо производят раз в неделю в любое время независимо от приема пищи. Правильность выполнения инъекций пациентом врачу необходимо контролировать, проверяя места введения семаглутида при каждом визите больного, чтобы тот не допускал ошибок при использовании такого эффективного препарата.

Если нужно, день еженедельного введения препарата можно менять — при условии, что интервал между двумя инъекциями составляет не менее трех суток (больше 72 часов). Очень важны плавный старт и постепенная интенсификация введения препарата для минимизации побочных эффектов. Начальная доза препарата Семавик (семаглутид) — 0,25 мг один раз в неделю. После четырех недель применения дозу можно увеличить до 0,5 мг раз в неделю и далее до 1 мг. Ольга Михайловна отметила, что в исследовании эффективности и безопасности семаглутида, возглавляемом профессором М.Б. Анциферовым, практически не зарегистрировано побочных эффектов, потому что участвующие в нем врачи четко придерживаются инструкции к применению препарата.

Иван Белокрылов




Семавик® — единый кардиометаболический подход к лечению СД2

MACE*
↓26%¹



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородская ул., д. 9
Тел. (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

*MACE or major adverse cardiac events – большие сердечно-сосудистые события
1. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481-1486.

Эволюция подходов к ведению пациентов с эндогенным гиперкортицизмом

В прошлом году исполнилось сто лет с первой публикации клинического описания синдрома эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) отечественным неврологом Николаем Михайловичем Иценко (1889–1954). В декабре 2024 года на XIV межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» в докладе А.В. Андреевой шла речь об эволюции взглядов на эту проблему и подходов к ведению пациентов. Публикуем отрывок из доклада Анны Владимировны, касающийся истории исследований ЭГ, эпидемиологии и трудностей диагностики этой патологии.

ИСТОРИЧЕСКИЙ МОМЕНТ

Историческая статья Н.М. Иценко «Опухоль гипофиза с полигландулярным симптомокомплексом» вышла в 1924 году в «Юго-восточном вестнике общественного здравоохранения». Хотя отдельные симптомы данного синдрома были известны задолго до его официального открытия, периодически возникая в медицинских источниках 1912–1915 годов, именно Н.М. Иценко свел воедино разрозненную симптоматику и морфологическую картину ЭГ. А спустя 12 лет вышла в свет работа американского нейрохирурга Харви Кушинга (1869–1939) «Базофильные аденомы гипофиза и их клинические проявления (гипофизарный базофилизм)». Фамилиями обоих ученых принято называть болезнь Иценко — Кушинга (БИК) в нашей стране.

В течение буквально 10 лет активное изучение гипоталамо-гипофизарных связей привело к прорывным результатам. К 1933 году была описана связь функции надпочечников с гипофизом и открыт адренокортикотропный гормон (АКТГ), еще через 3 года — активные формы гормонов коры надпочечников и этапы их

Большинство симптомов ЭГ неспецифичны (общая и мышечная слабость, набор веса, головная боль, головокружение, перепады настроения, сонливость, мраморность кожи), что затрудняет диагностику. Специфические симптомы (отложение жира в типичных местах, стрии, гирсутизм, матронизм, пигментация) обнаруживаются у одного из шести-семи пациентов

биосинтеза. Сосредоточение научного поиска на гиперфункции надпочечников привело даже к трехлетней отмене хирургических вмешательств на гипофизе.

В 1963 году произошел технологический прорыв в нейрохирургии: с появлением операционного микроскопа стало возможным удаление микроаденом. В 1980-е для лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области была внедрена лучевая терапия (ЛТ), которая активно комбинируется с различными вариантами фармакологического лечения и продолжает применяться по соответствующим показаниям.

В 2000 году золотым стандартом лечения БИК стала эндоскопическая трансфеноидальная аденомэктомия (ТСАЭ). Только в 2009 году в терапии БИК начали использовать аналоги соматостатина, оказавшиеся первыми зарегистрированными препаратами для лечения БИК. Но сегодня на фармакологической арене появляются новые ингибиторы стероидогенеза.

ПРОБЛЕМА В ЦИФРАХ

Симптомокомплекс ЭГ, возникающий в результате метаболических изменений, обусловленных гиперсекрецией кортизола, может иметь различное происхождение. Согласно классификации, ЭГ принято разделять на:

- АКТГ-независимый вариант**, связанный с доброкачественной (аденома надпочечника — 85 % случаев) или злокачественной (аденокортикальный рак или аденокарцинома — 10 %) кортизол-продуцирующей опухолью коры надпочечника, а также микро- и макроадюлярными двусторонними гиперплазиями надпочечников (5 %). Вся эта патология составляет около 20 % случаев ЭГ и раньше именовалась синдромом Иценко — Кушинга.
- АКТГ-зависимый вариант** возникает в двух ситуациях:
 - при вторичной стимуляции коры интактного надпочечника АКТГ на фоне аденомы гипофиза (это и есть БИК, встречающаяся в 75–80 % случаев);
 - при АКТГ-эктопированном синдроме (5–15 %), то есть опухоли внегипофизарной локализации, секретирующей АКТГ-подобные пептиды, что уже относится к компетенции онкологов.

Распространенность БИК составляет 40 случаев, а заболеваемость — 0,7–2,4 случая на миллион, соотношение женщин и мужчин — 8:1, средний возраст манифестации заболевания — от 20 до 40 лет, пятилетняя выживаемость без лечения — 50 %, а на фоне терапии — 86 %. Сегодня в РФ выявлено не более тысячи пациентов с БИК, а ожидаемое их число — более 5000 человек.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика ЭГ сложна в связи с широким спектром его проявлений и жалоб больных. В среднем до постановки диагноза проходит 3,8 года (а еще 10 лет назад — 6,5–7,5 года), в течение которых больной успевает посетить примерно четырех врачей разного профиля.

83 % пациентов приходят к терапевту с жалобами на увеличение массы тела (33,6 %), высокое артериальное давление — АД (26,5 %), астению (13,6 %), плохое общее состояние (12 %).

49,4 % просят эндокринолога уточнить уровни гормонов (13,8 %), выяснить причину набора веса, проверить, нет ли БИК (6,6 %) или какого-то отличного от нее гормонального заболевания (6,6 %).

46 % пациенток жалуются гинекологу на нарушение менструального цикла (32,2 %), набор веса (6,3 %), потерю либидо (2,1 %) и тоже просят проверить уровни гормонов.

31,3 % направляются к ортопеду-травматологу с болью в суставах и мышцах (19,8 %), остеопоротическими переломами (9,6 %), артритами (1,8 %), бычьим горбом — скоплением жировой ткани в области 7-го шейного позвонка (1,2 %).

27,8 % наносят визит неврологу с болью (8,4 %), неврологическим дефицитом (7,8 %) и психическими симптомами (7,2 %).

26,1 % обращаются к дерматологу по поводу изменений кожи (11,4 %), повышенного оволосения и/или алопеции (5,4 %), акне и абсцессов (2,4 %), микоза (1,8 %), тонкой и сухой кожи (1,8 %).

19,3 % записываются к кардиологу с повышенным АД (12 %), отеками, сосудистыми (4,2 %) и сердечными (6 %) проблемами.

16,5 % спешат к психиатру с депрессией (9 %), психозом (3,6 %), тревогой (1,8 %) и нарушениями сна (1,2 %).

Клиническая картина БИК складывается как пазл из ряда фрагментов, которые нуждаются не в симптоматическом лечении по отдельности, а в сведении воедино для определения причины такого множества симптомов и выбора варианта патогенетической терапии. Большинство симптомов ЭГ не являются специфичными (общая и мышечная слабость, набор веса, головная боль, головокружение, перепады настроения, сонливость, мраморность кожи и т.д.), отсюда и трудности диагностики. Более или менее специфические симптомы ЭГ (отложение жира в типичных для БИК местах, стрии, гирсутизм, матронизм, пигментация кожи) обнаруживаются у одного из 6–7 пациентов.

Важно оценивать ассоциированные клинические состояния и нозологические формы как фактические осложнения ЭГ. Самые частые из них — это болезни цивилизации: ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, остеопороз и нарушения углеводного обмена — сахарный диабет (СД) или предиабетические состояния. К ключевым осложнениям ЭГ относятся также психические расстройства, импотенция и аменорея, мочекаменная болезнь. У больных ЭГ многократно возрастает риск инфаркта, инсульта, тромботических и инфекционных осложнений, причем летальные исходы наступают в результате острых сердечно-сосудистых событий или присоединения инфекций на фоне коморбидного статуса. 📌

АБВ ПРЕСС НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО — СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ abvpress.ru medvedomosti.media netoncology.ru

ЖУРНАЛЫ

- ОНКОУРОЛОГИЯ
- Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
- САРКОМЫ
- ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
- ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
- УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
- Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
- ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
- НЕЙРОХИРУРГИЯ
- Российский Биотерапевтический Журнал
- ОНКО ПАТОЛОГИЯ
- ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ
- Хирургия и ОНКОЛОГИЯ
- НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ
- MD-ONCO

ГАЗЕТЫ

- Онкология Сегодня
- Урология сегодня
- СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
- Акушерство и гинекология
- НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
- Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Реклама  

Болезнь Иценко — Кушинга: что нового?

Доклад заместителя главного врача по медицинской части ГКБ им. В.В. Вересаева А.В. Андреевой «Эволюция подходов к ведению пациентов с болезнью Иценко — Кушинга (БИК)» на XIV межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» был посвящен новым опциям диагностики и лечения БИК.



Анна Владимировна АНДРЕЕВА

Эндокринолог высшей категории, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения города Москвы

ГРУППЫ СКРИНИНГА

1. Молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (остеопороз, СД, ожирение, АГ, аменорея у женщин, снижение полового влечения у мужчин).
2. Характерные изменения внешности и классические проявления гиперкортицизма.
3. Дети с задержкой роста и избытком веса.
4. Пациенты со случайно выявленными новообразованиями надпочечников.
5. Люди любого возраста с плохо контролируемым СД и (или) АГ в сочетании с быстрым набором веса или ожирением.
6. Женщины с гирсутизмом.

К тестам первой линии на ЭГ относятся исследования на свободный кортизол слюны в 23.00; утренний кортизол крови после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23.00;

целью на третьем этапе для подтверждения БИК выполняют МРТ гипофиза с контрастированием, проводят дополнительные лабораторные тесты с дексаметазоновым подавлением уровня кортизола крови. Золотым стандартом дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ является селективный забор из нижних кавернозных синусов. При поиске очага АКТГ-продукции при АКТГ-эктопированном синдроме подключают все методы визуализации: КТ с контрастированием органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, МРТ малого таза с контрастированием.

ОПЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

Неконтролируемое прогрессирование ЭГ связано с повышенным риском смерти, особенно при персистирующем течении заболевания. Ретроспективный анализ показал значимо более высокую летальность пациентов с БИК: при неадекватном лечении риск смерти у них может быть в 3,5–5,2 раза выше, чем в общей популяции. В «Руководстве Международного эндокринологического общества по оптимальному ведению пациентов с ЭГ» (2021) определены основные цели лечения: нормализация уровня кортизола, улучшение клинических симптомов и повышение качества жизни, связанного со здоровьем. При АКТГ-независимом варианте после визуализации надпочечников производят одностороннюю адреналэктомию. При АКТГ-зависимом гиперкортицизме

наличия потенциально опасных для жизни метаболических, психиатрических, инфекционных, сердечно-сосудистых или тромбозообразующих осложнений, при высоком риске осложнений анестезии и у больных с инвазивными макроаденомами.

Медикаментозная терапия БИК достаточно разнообразна, хотя и не все препараты доступны в нашей стране. На гипофиз воздействуют агонистами дофамина (off label применяется каберголин с эффективностью 40 % и эффектом ускользания дозы в 25 % случаев) и аналогами соматостатина (пасиротид, у которого есть неприятный побочный эффект — способность провоцировать декомпенсацию СД). Оба препарата оказывают антисекреторное и антипролиферативное действие, поэтому могут использоваться для воздействия на нативную опухоль или остаточную ткань, которая способна поддаваться медикаментозному влиянию.

На уровне надпочечников работают ингибиторы стероидогенеза метирапон (в 1961 году разрешен FDA как диагностическое средство и только в 1979 году EMA — как терапевтическое), этomidат, митоган и кетоконазол. Последний изначально был зарегистрирован в 1980 году в Европе как противогрибковое средство, но в 2012–2013 годах получил разрешение на применение при ЭГ в качестве препарата off label. При эффективности терапии

не более 65 % кетоконазол оказывает токсическое воздействие на печень и другие побочные эффекты (до 37 %), а ведь в ряде случаев медикаментозная терапия пациенту с БИК назначается надолго, практически пожизненно, и он должен хорошо переносить ее.

Одним из инновационных препаратов, одобренных FDA и EMA в 2020 году, стал осилодростат, который ингибирует 11 β -гидроксилазу (CYP11B1), катализирующую конечную стадию биосинтеза эндогенного кортизола. Ингибирование CYP11B1 сопровождается накоплением предшественников кортизола (11-дезоксикортизол) и ускорением биосинтеза в надпочечниках (в том числе андрогенов). Препарат обладает достойным профилем безопасности (18 %) и практически максимальной эффективностью в своей нише — от 70 до 95 %, приводя к быстрой и действенной нормализации уровня кортизола, и потому сегодня занимает лидирующие позиции среди блокаторов стероидогенеза для лечения гиперкортицизма в международных рекомендациях и консенсусах — например, в «Консенсусе по диагностике и лечению болезни Кушинга» (обновленная версия 2021 года актуальна и в настоящий момент). Осилодростат одобрен FDA и EMA для лечения БИК, входит в консенсусы и международные рекомендации, его регистрация в России, по нашим данным, ожидается в текущем 2025 году. 🌟

Ирина Ковалева

Основные цели лечения болезни Иценко — Кушинга — это нормализация уровня кортизола, улучшение клинических симптомов и повышение качества жизни пациента, связанного со здоровьем



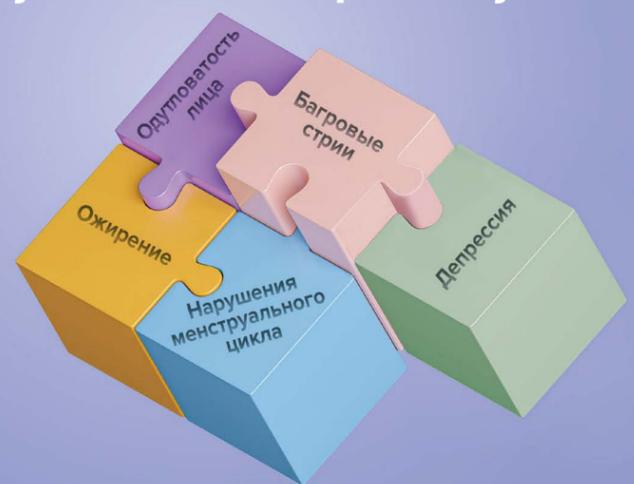
утренний свободный кортизол слюны после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23.00; свободный кортизол суточной мочи; кортизол крови в 23.00. Для верификации ЭГ необходимо как минимум два, а для стопроцентной специфичности и чувствительности — три теста первой линии. На втором этапе обследования измеряют уровень АКТГ, падение которого ниже 10 пг/мл свидетельствует об АКТГ-независимом гиперкортицизме и требует МСКТ надпочечников с контрастированием.

При АКТГ выше 10 пг/мл (в нормальных и превышающих норму значениях) не стоит прекращать поиски этиологии уже ранее подтвержденного ЭГ. Необходимо найти причину АКТГ-зависимого заболевания. С этой

гипофизарного генеза золотым стандартом терапии в качестве первой ее линии является первичное нейрохирургическое вмешательство (ТСАЭ). Таковы требования «Консенсуса по диагностике и лечению болезни Кушинга» (обновленная версия 2021 года).

Если ТСАЭ по каким-то причинам не проведена, выполнена не радикально либо оказалась неэффективной или последовал рецидив (наступающий у 35 % пациентов через 5–10 лет после аденомэктомии), необходимо активное наблюдение и альтернативное лечение пациента. В таких случаях показана терапия ингибиторами стероидогенеза/препаратами центрального действия, вариантом может быть ЛТ при неэффективности других методов лечения. В целом хирургия обеспечивает от 50 до 85 % эффективности терапии БИК (цифры выше при удалении микроаденомы). ЛТ, применяющаяся в качестве второй или третьей линии терапии после неудачных транссфеноидальных операций и/или при рецидиве опухоли, добавляет 30 %, а медикаментозная терапия — еще 20 % эффективности. Хотя в целом требуется от трех до десяти лет, чтобы эффект ЛТ стал заметным, а частота рецидивов после нее составляет 28–84 %. Проведение даже нерадикальной редуктивной операции с частичным удалением крупной или малодоступной опухоли необходимо, поскольку может улучшить последующий ответ на медикаментозную терапию. Последняя должна рассматриваться в качестве своеобразного мостика, будучи базовой на всех этапах лечения. Медикаментозная терапия может быть назначена, если операция откладывается из-за внешних факторов, а также рекомендована пациентам с тяжелой формой БИК при

Необычные симптомы? Задумайся о синдроме Кушинга!



Частота возникновения эндогенного синдрома Кушинга:

- 0,7–2,4 пациента на миллион в год¹⁻⁵
- 1,2–2,4 пациента на миллион в год^{6,7}
- ~ 40 случаев на миллион

у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин⁷

Слабость, депрессия, ожирение и багровые стрии — это только ряд симптомов синдрома Кушинга, редкого эндокринного синдрома, вызванного гиперпродукцией кортизола.

Ранняя диагностика важна^{1,2}

1. Nieman LK et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526-1540. 2. Kreitschmann-Andermahr I et al. Eur J Endocrinol. 2015;172(6):X1.doi:10.1530/EJE-14-0766e. 3. Sharma ST et al. Clin Epidemiol 2015;7:281. 4. Newell-Price J et al. Lancet 2006;367:1605. 5. Lindholm J et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:117. 6. Etxabe J & Vazquez JA. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;40:479. 7. Lonser RR et al. J Neurosurg 2017;126:404.

Диагноз на стыке эндокринологии и кардиологии

Ни одно другое заболевание не создает таких рисков для сердечно-сосудистой системы (ССС), как сахарный диабет (СД). Вопрос о том, как снизить их для пациентов, специалисты обсуждали на состоявшейся в прошлом году VI Всероссийской конференции «Кардиоэндокринология — 2024».



СЕРЬЕЗНАЯ УГРОЗА

Угрожающей назвала эпидемиологию СД 2-го типа в России Марина Владимировна Шестакова, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. По данным Росстата, в стране насчитывается 5,2 млн больных СД, но в действительности их вдвое больше, поскольку каждый второй пациент не знает о своем диагнозе, потому что он пока еще не выявлен. При этом каждый второй пациент с диагностированным СД имеет диабетические осложнения. Причиной смерти 53 % больных СД 2-го типа становятся сердечно-сосудистые осложнения (ССО), в частности, острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сердечная недостаточность (СН), острые сердечно-сосудистые нарушения — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы другой локализации, кардиогенный шок.

Среди факторов риска ССО лидирует артериальная гипертензия (АГ). В 2023 году были обновлены клинические рекомендации (КР) по лечению АГ при СД 2-го типа. Европейское общество кардиологов предложило использовать для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) при диабете шкалу систематической оценки вероятности развития ишемической болезни сердца (ИБС) при СД 2-го типа (Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Diabetes — SCORE 2-Diabetes). Подобная шкала давно уже применяется в кардиологической и общетерапевтической практике. Раньше диабетические риски анализировались недостаточно четко, посетовала эксперт, без учета некоторых важных показателей, например уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), поэтому оценить дополнительный вклад нарушенного метаболизма глюкозы в АГ у конкретного больного было достаточно трудно.

Новая шкала содержит следующие предикторы ССР: возраст, в котором диагностировали СД, курение, систолическое артериальное давление (САД), общий холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), HbA_{1c}, также впервые появился уровень расчетной скорости клубочковой филь-

трации (рСКФ). Помимо баллов, которые суммируются в зависимости от ответов пациента на вопросы, необходима поправка на региональный риск. Россия находится в зоне высокого риска, поэтому сумму баллов нужно оценивать по строчке, которая относится к соответствующим странам.

SCORE 2-Diabetes позволяет определить ключевые факторы риска (ФР), которые следует взять под контроль, чтобы избежать развития ССЗ. А как действовать, если давление превышает целевые уровни? Ответ на этот вопрос содержится в КР Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ), предполагающих ступенчатую стратегию медикаментозной терапии. Уже на самом начальном этапе монотерапия АГ оправдана лишь для пациентов с низким ССР или очень пожилых и ослабленных, с высокой вероятностью развития гипотонической реакции. В остальных случаях рекомендуется такая последовательность терапевтических действий:

- 1. Первый шаг** — начальная двойная комбинированная терапия: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА, сартаны) + антагонисты кальция или диуретик.
- 2. Второй шаг** — тройная комбинация: иАПФ или БРА + антагонисты кальция + диуретик.
- 3. Третий шаг** — тройная комбинация + спиронолактон или другой диуретик, альфа- или бета-блокатор. Бета-блокаторы могут быть назначены на любом этапе лечения при наличии особых показаний (СН, ОИМ в анамнезе, фибрилляция предсердий — ФП, беременность или ее планирование).

Аналогичная стратегия антигипертензивной терапии предусмотрена и в КР Российской ассоциации эндокринологов. Из блокаторов ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС), когда речь идет о СД и метаболических нарушениях, академик М.В. Шестакова рекомендовала назначать сартаны, позволяющие взять под контроль АД и воздействовать на метаболические процессы.

ТОЧКА ПЕРЕСЕЧЕНИЯ

Необходимость использования шкалы SCORE 2-Diabetes Юлия Валерьевна Жернакова, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.И. Чазова», объяснила появлением новых сахароснижающих препаратов (ССП), изменивших подходы к лечению пациентов с СД 2-го типа с акцентом на ССЗ. «Шкала — это по сути главная точка пересечения профессиональных интересов кардиологов и эндокринологов в терапии таких больных», — заявила спикер.

Являясь независимым фактором риска развития ССЗ, СД угрожает пациенту микро- (диабетическая ретинопатия, нефропатия, полиневропатия) и макрососудистыми осложнениями. Четвертая часть всех ишемических инсультов ассоциирована с СД, риск которых у больных диабетом повышен в 4–7 раз. Неслучайно именно ИБС служит ведущей причиной смертности больных СД. Риск развития ОИМ у них увеличен в 6–10 раз, атеросклероза периферических сосудов — в 5 раз, а ведь это ведущая причина нетравматической ампутации нижних конечностей.

В КР Европейского общества кардиологов (ESC — 2023) включены рекомендации по диагностике ССЗ у больных с СД 2-го типа (АГ, ИБС, ХСН, ФП, заболевания периферических артерий). Скрининг АГ предусматривает регулярное измерение АД у всех пациентов с СД для снижения ССР. Контроль АД — один из компонентов многофакторного подхода к профилактике кардиологических осложнений СД — предполагает назначение антигипертензивной терапии всем пациентам с СД при уровне АД выше 140/90 мм рт. ст. При этом необходим индивидуализированный подход к лечению АГ у таких больных. САД нужно снижать до 130 мм рт. ст. и меньше при хорошей переносимости данных цифр, но не ниже 120 мм рт. ст. Пациентам старше 65 лет рекомендовано поддерживать САД в диапазоне 130–139 мм рт. ст. САД менее 130 мм рт. ст. может быть целью терапии у больных с высоким ССР для профилактики инсульта.

В рекомендациях ESC указаны целевые значения АД у больных АГ с СД 2-го типа, основанные на результатах крупного рандомизированного контролируемого исследования. Они показали, что САД менее 135 мм рт. ст. по сравнению со 140 мм рт. ст. ассоциировалось со значительным снижением смертности от ССЗ и от всех причин. Авторы другой работы продемонстрировали, что снижение САД на фоне лечения со 135 до 121 мм рт. ст. не уменьшало смертность от ССЗ или от всех причин, но существенно минимизировало риск инсульта. При этом, по данным одного недавнего метаанализа, большая часть пользы, связанной со снижением АД, была получена при более высоких целевых показателях АД (<150, но не <140 мм рт. ст.). Результаты других крупных метаанализов подтвердили, что при СД 2-го типа сниже-

ние САД до уровня менее 140 мм рт. ст. связано с уменьшением частоты всех основных сердечно-сосудистых событий. Авторы еще двух метаанализов пришли к выводу, что общая польза от снижения АД у пациентов с СД 2-го типа (в отличие от больных без нарушений углеводного обмена) в значительной степени исчезает, когда САД падает до уровня менее 130/80 мм рт. ст., за исключением продолжающегося постепенного повышения АД.

При выборе целевых диапазонов АД есть спорные моменты: низкие цифры могут быть связаны с серьезными побочными эффектами (гипотония, обморок, электролитные нарушения, острое повреждение почки или острая почечная недостаточность), которые были выше в группе интенсивного лечения по сравнению со стандартной терапией. Нарастающая польза от снижения АД сокращается по мере уменьшения его целевых уровней. Сегодня менее 50 % пациентов, получающих антигипертензивную терапию, достигают целевого уровня САД <140 мм рт. ст. Доказательства пользы более низких целевых уровней АД менее убедительны в нескольких важных субпопуляциях пациентов с АГ (пожилых, с АД, ХБП, ИБС).

В КР ESC тактика лечения пациентов с АГ и СД включает контроль АД у всех пациентов с СД для выявления АГ, поскольку СД является частым сопутствующим заболеванием, связанным с увеличением ССР и риска почечных осложнений. У пациентов с СД часто обнаруживается недостаточное снижение или повышение АД в ночные часы, что требует суточного мониторинга АД (СМАД). Одновременно с инициацией гипотензивной терапии рекомендуется изменение образа жизни, особенно пациентам с СД 2-го типа при САД >140 и ДАД >90 мм рт. ст. Тактика медикаментозного лечения таких больных аналогична общепринятой, основная цель — снижение АД до уровня <130/80 мм рт. ст., но не менее 120/70 мм рт. ст.

Достижение целевых значений АД при СД — непростая задача, в связи с чем практически всем пациентам требуется комбинированное лечение. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) рекомендуются не только для сахароснижающей терапии, но и для уменьшения риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений, а также нормализации АД.

ГЛЮКОЗА И ДАВЛЕНИЕ

«Около трети взрослого населения в мире имеет повышенный уровень артериального давления — 31 % мужчин и 30 % женщин. Это значительно больше, чем было еще 10 лет назад, когда только четверть взрослого населения планеты страдала артериальной гипертензией», — отметила Ирина Евгеньевна Чазова, академик РАН, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

В некоторых категориях пациентов АГ еще более распространена, чем в популяции

Самоконтроль: больше, чем кажется

Доклад с таким названием профессор Е.В. Суркова представила на XIV межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний». Опираясь на публикации последних лет, Елена Викторовна рассказала о том, что самоконтроль гликемии (СКГ) сегодня быстро совершенствуется и с помощью цифровых технологий достиг нового уровня.



Елена
Викторовна
СУРКОВА

Д.м.н., профессор кафедры эндокринологии
№ 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ

В 2022 году был представлен метаанализ 22 рандомизированных исследований, включавших более 6000 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, не получающих инсулинотерапию. Особая ценность этой работы в том, что эффективность СКГ у этой категории пациентов, в отличие от больных СД 1-го типа, вызывала вопросы.

Оказалось, что при проведении СКГ уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) снижался более эффективно. Структурированный СКГ (с четким планом — то есть определенным временем и частотой измерений глюкозы) был более действенным, чем тестирование в спонтанном режиме. Достигнутый уровень HbA_{1c} оказался наилучшим при проведении СКГ 8–10 раз в неделю. Наиболее же эффективным в плане поддержания целевых уровней гликемии СКГ был у пациентов, корректирующих образ жизни в зависимости от результатов измерений гликемии.

В другом обзоре 2024 года обсуждались преимущества подхода к управлению диабетом с применением современных технологий (облачные хранилища данных, искусственный интеллект, программные приложения) и, с другой стороны, — с возможностью подключения множества ныне существующих медицинских устройств (глюкометры, смартфоны, часы фитнес-трекеры, тонометры, мониторы глюкозы и т.д.). Комплекс этих технологий позволяет генерировать данные, полезные для контроля и лечения СД. Акцент в обзоре был сделан на мобильные приложения, соединенные с глюкометрами, способные учитывать данные гликемии в динамике, в том числе за длительные периоды, и помогающие пациенту контролировать такие составляющие образа жизни, как питание, физическая активность, сон, а также соблюдение терапевтического режима.

— Очень важно, — подчеркнула Е.В. Суркова, — что доказано положительное влияние этих инновационных технологий не только на уровень HbA_{1c} , но и на частоту гипогликемий.

УМНЫЙ ГЛЮКОМЕТР

О том, как работают умные глюкометры с мобильным приложением и возможностью подключения к облачным технологиям, Елена Викторовна рассказала на примере глюкометра Контур Плюс Уан (Contour™ Plus One) — одной из послед-

них разработок международной компании Ascensia Diabetes Care.

Система Контур Плюс Уан состоит из глюкометра (с тест-полосками Контур Плюс (Contour Plus)), который интегрирован через функцию Bluetooth с мобильным приложением Контур Диабитис (Contour™ Diabetes). Неограниченное число результатов измерений уровня гликемии сохраняется в Облаке Контур (Contour™ Cloud). Достаточно однократно бесплатно скачать на смартфон приложение с платформ Apple или Android, чтобы оно автоматически синхронизировалось с глюкометром, а далее все данные будут также автоматически поступать в мобильное приложение.

Умная система Контур Плюс Уан помогает детализировать обстоятельства каждого измерения глюкозы. Можно делать пометки до или после еды, фиксировать данные о дозах введенного инсулина и физической нагрузке. Приложение позволяет представлять результаты измерений различным образом: в виде дневника самоконтроля, графиков, диаграмм. Существует возможность рассчитывать среднее значение за 7, 14, 30 и 90 дней, формировать отчеты и делиться ими с врачом или близкими.

Система позволяет установить индивидуальные целевые уровни гликемии до и после еды. Все получаемые показатели будут отмечены соответствующей цветовой индикацией начиная с этапа «Умной подсветки»

в момент измерения, а также во всех графических представлениях. Приложение оповестит больного о развитии гипогликемии и предложит необходимые действия, включая возможность звонка экстренным контактам.

Функция «Мои тенденции» помогает определить тренды уровня глюкозы крови и предлагает пациенту проанализировать возможные причины гипер- или гипогликемии, что позволяет избежать многих подобных ситуаций в будущем. Так формируется система принятия решений в планировании питания, физических нагрузок и других аспектов образа жизни.

Стоит также отметить полезную новинку, предусмотренную в глюкометре: технологию «Второй шанс». Она позволяет добавить кровь повторно на уже однократно использованную полоску. Если в первый раз было нанесено недостаточно крови, то в течение 60 секунд можно повторить забор биоматериала. Точность анализа от этого нисколько не пострадает.

Елена Викторовна сообщила о работе L. Fisher и соавт. (2024), в которой больные СД 2-го типа (объем выборки 461 человек) в течение 16 недель использовали для СКГ аналогичный по алгоритму представленному выше глюкометр компании «Асцензия» Contour™ Next One совместно с приложением Contour™ Diabetes. К шестой неделе исследования средний за неделю уровень гликемии в группе снизился с 9,4 до 8,13 ммоль/л и до конца наблюдения оставался примерно таким же. Таким образом, было достигнуто стабильное улучшение гликемического контроля независимо от пола, возраста пациентов, вида терапии и даже от частоты, интенсивности и продолжительности измерений гликемии.

Особенность исследования заключалась в том, что в нем оценивались также психологические характеристики пациентов:

- связанный с диабетом дистресс (шкалы дистресса терапевтического режима и эмоциональной нагрузки);
- качество жизни (шкала ВОЗ);
- приверженность лечению;
- шкалы отношения к гипогликемии и связанного с ней поведения, в частности уверенности, тревожности и избегания.

Между 6-й и 16-й неделями произошли значимые изменения в психоэмоциональных показателях: улучшилось качество жизни, снизилось беспокойство и тревога по поводу гипогликемии, а также уменьшилось эмоциональное бремя, обусловленное диабетом.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Далее Елена Викторовна привела рассуждения о возможных взаимосвязях улучшения гликемического контроля в представленном исследовании с динамикой психоэмоционального состояния пациентов. Благодаря тому, что пациент получает больше подробной и обобщенной информации о своем состоянии, мгновенные подсказки, а также понимает тренды и т.д., он приобретает инструмент контроля, познания, самообучения, развития компетенций, практики принятия клинических решений. А значит, усиливается мотивация к контролю и управлению заболеванием.

— В психологии существует понятие самоконтроля как личностно-мотивационного ресурса, — пояснила эксперт, ссылаясь на публикацию отечественных психологов Гордеевой Т.О. и соавт. (2016). — Это понятие соотносится с другими из той же категории — самоэффективностью, саморегуляцией — и означает способность индивида управлять своим поведением, эмоциями, обдуманно реагировать на происходящие события, воздерживаться от неадаптивного импульсивного поведения. Высокий уровень самоконтроля ассоциирован с меньшей подверженностью к стрессу, более позитивными межличностными отношениями, меньшей склонностью к зависимостям и агрессивному поведению, и даже с более приемлемым индексом массы тела.

— Побольше бы такого замечательного самоконтроля в широком, психологическом значении всем нам и нашим пациентам! — подытожила свое выступление Елена Викторовна. — И еще выскажу мнение, что в этот век новых технологий наша с вами ответственность, коллеги, возрастает в том, чтобы как можно больше таких технологий стало доступно нашим пациентам! 🙏

Роман Кириллов, к.м.н.



Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- 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., №РЗН 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

Диагноз на стыке эндокринологии и кардиологии

<<< Окончание, начало статьи на с.12

в среднем. Так, эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ, в котором изучалась распространенность гипертонии в зависимости от наличия у пациента метаболических нарушений или СД, показало, что если в целом в России АГ регистрируется в 43 % случаев, то у больных с метаболическим синдромом (МС) — уже в 74 %, а при СД — в 92 % случаев. Аналогичные результаты, но касающиеся сердечно-сосудистой смертности, были получены зарубежными коллегами еще в 2011 году: у пациентов с СД и АГ показатель смертности оказался в два раза выше, чем у больных диабетом без гипертонии.

О необходимости соблюдения целевых уровней АД говорится много. Однако достичь их у больных с АГ и МС вообще и СД 2-го типа в частности, к сожалению, очень трудно, посетовала Ирина Евгеньевна. Выбирая конкретный гипотензивный препарат для пациента с СД и АГ, необходимо отдавать предпочтение тем из них, которые как минимум не повышают риск развития метаболических нарушений и не провоцируют ухудшение течения СД.

Эксперт напомнила, что по результатам российских и зарубежных исследований РМОАГ разработала КР по ведению больных АГ с метаболическими нарушениями и СД 2-го типа. В соответствии с этим документом антигипертензивная терапия рекомендована всем пациентам с СД и АД > 140/90 мм рт. ст. К больным СД предусмотрен индивидуализированный подход в плане лечения АГ, целевой диапазон САД при этом составляет 130–139 мм рт. ст., при хорошей переносимости значения САД могут опускаться за 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст. Целевой диапазон для ДАД составляет 80–89 мм рт. ст., при хорошей переносимости может опускаться за 80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст.

Пациентам с СД и АГ рекомендован прием блокаторов РААС (иАПФ или БРА), особенно при наличии микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии или гипертрофии левого желудочка. Пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе или нарушенной гликемией натощак назначение блокаторов РААС (иАПФ или БРА) предпочтительнее, чем бета-блокаторов и диуретиков для снижения риска развития СД. Означает ли это, что врачи не должны вообще назначать мочегонные препараты и антагонисты кальция пациентам, имеющим АГ и СД? Отвечая на этот вопрос, академик И.Е. Чазова сказала: «Нет, конечно. Ведь у этих двух заболеваний есть общие патофизиологические механизмы. И если, применяя блокаторы РААС, мы сможем уменьшить активность ренин-ангиотензиновой системы и снизить симпатическую активность, то без бета-блокаторов нам никак не удастся убрать такой неприятный момент, как повышение тонуса периферических сосудов. А без диуретиков не получится повлиять на такой общий патофизиологический механизм, как задержка натрия и жидкости. Поэтому применение антагонистов кальция и диуретиков должно быть узаконено у таких больных».

ПОМОЩЬ ДИЕТОЛОГА

Современные подходы к диетотерапии ожирения представила профессор Антонина Владимировна Стародубова, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Как известно, люди с избыточной массой тела или ожирением подвержены повышенному риску развития СД 2-го типа, что диктует необходимость модификации образа жизни, в том числе отказ от вредных привычек и соблюдение диеты. Сегодня для лечения ожирения успешно используются бариатрическая хирургия и медикаментозная терапия, но при этом, к сожалению, оказались отодвинуты на задний план немедикаментозные методы, в том числе диетотерапия, которую нельзя игнорировать.

В РНИМУ сейчас активно внедряют (в том числе для пациентов с ожирением, СД, ССЗ) методы энтеральной нутритивной поддержки, которые позволяют в короткие сроки достигать эффекта у таких больных и поддерживать его. Данные методы необходимо применять в комплексном лечении и для профилактики осложнений и ассоциированных заболеваний, достижения оптимального уровня АД, хорошего метаболического контроля, нормализации ночного дыхания, предотвращения новых случаев СД и ССЗ.

Диетотерапия предусматривает снижение массы тела на 5–10 % за 3–6 месяцев и даже больше при индексе массы тела (ИМТ) свыше 35 кг/м². Немедикаментозное лечение основано на уменьшении энергетической ценности пищи на 500–700 ккал от физиологических потребностей, умеренных аэробных физических нагрузках более 150 минут в неделю с увеличением в дальнейшем их интенсивности и продолжительности до 200–300 минут в неделю, а также на диетотерапии ожирения путем применения сбалансированных рационов питания. Для снижения массы тела необходимо длительное низкокалорийное питание, не ухудшающее здоровье. Пациенту предлагается уменьшать калорийность рациона на 500 ккал в сутки или более, что позволяет сбрасывать приблизительно 0,5 кг в неделю в течение 12–24 недель.

Европейские рекомендации по диетотерапии СД (2023) содержат варианты рациона для начала снижения массы тела как

в режиме его полной замены на ограниченный срок, так и в режиме длительной замены одного-двух приемов пищи в сутки. В дальнейшем замена одного приема пищи в день или трех-шести в неделю может быть использована на долгосрочной основе для постепенного снижения массы тела.

Возможен и низкокалорийный рацион с полным замещением (840 ккал/сутки) на протяжении 12–20 недель, но под постоянным наблюдением врача в сочетании с динамической коррекцией медикаментозной терапии СД и АГ. Этот вариант может быть использован для быстрого снижения массы тела (10–15 %) для индукции ремиссии СД.

Профессор А.В. Стародубова напомнила также о важнейших для специалистов «Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп РФ». В последней редакции 2021 года в документе появилось новое определение словосочетания «добавленные сахара» — это все моно- и дисахариды, внесенные в пищевые продукты и напитки в процессе производства, приготовления и непосредственного употребления, в том числе столовый сахар из меда, сиропов, фруктовых и овощных соков и их концентратов.

В «Нормах» есть обновленные рекомендации:

- для добавленных сахаров — не более 10 % калорийности всего рациона для здорового населения и снижение до 5 % для людей с избыточной массой тела и ожирением;
- для натрия и пищевой соли — не более 2000 мг/день натрия и 5 г/день соли;
- для калия — не менее 3500 мг/день.

В Евразийских КР по профилактике ССЗ у детей и подростков (2023) также подчеркивается необходимость соблюдения принципов рационального питания, нормализации массы тела, надлежащего уровня физической активности. В документе четко прописано, что формирование стереотипа здорового питания направлено на профилактику и лечение ожирения как фактора риска ССЗ.

Римма Шевченко

ОСОБЫЙ СЛУЧАЙ

Когда артериальная гипертония у пациента бывает вторичной

Причина вторичной, или симптоматической, АГ (ВтАГ) состоит в поражении различных органов и систем, одним из симптомов которого и является повышение артериального давления. По данным ведущего научного сотрудника отдела гипертонии ФГБУ «НМИЦК имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России Новеллы Михайловны Чихладзе, доля ВтАГ среди АГ составляет 5–15 %, достигая 70–85 % у детей и подростков, при этом эндокринных АГ среди ВтАГ насчитывается 3–5 %.

В ПОИСКАХ ПРИЧИНЫ

Стойким повышением артериального давления у пациентов эндокринолога чаще всего сопровождаются:

- первичный гиперальдостеронизм;
- болезнь Иценко — Кушинга и другие формы эндогенного гиперкортицизма;
- аденомы и другие причины гиперпродукции дезоксикортикостерона;
- феохромоцитома (опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромаффинных клеток, продуцирующая катехоламины — адреналин, норадреналин и дофамин);
- параганглиома (опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромаффинной ткани симпатических паравертебральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза);
- акромегалия;
- заболевания щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз);
- заболевания паращитовидных желез (гиперпаратиреоз);
- первичный и вторичный гиперальдостеронизм;
- инсулинорезистентность.

ДИАГНОЗ ПО СИМПТОМАМ

Новелла Михайловна рекомендовала обращать внимание на следующие клинические признаки, которые могут свидетельствовать о возможной связи повышенного артериального давления с эндокринными ВтАГ:

- пациенты младше 40 лет с АГ 2-й степени или с развитием АГ любой степени в детском возрасте;
- резистентная к терапии АГ;
- тяжелая АГ (3-й степени) или экстренное состояние, обусловленное АГ, требующее госпитализации в отделение неотложной терапии;
- выраженное поражение органов-мишеней;
- клинические или биохимические признаки, свидетельствующие о наличии эндокринной формы АГ.

Основная задача в диагностике эндокринных АГ на начальном этапе — это проведение скрининга среди пациентов с высоким риском их развития на основании клинических симптомов заболевания, которые могут указывать на необходимость дальнейшего углубленного исследования.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Н.М. Чихладзе сослалась на Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертонии (2022), согласно которым тактика терапии эндокринных ВтАГ может включать медикаментозное (антигипертензивное, патогенетическое, направленное на терапию сопутствующих заболеваний) и хирургическое лечение.

Касаясь рекомендаций по целевым значениям артериального давления при проведении антигипертензивной терапии, докладчик напомнила, что большинству пациентов моложе 65 лет рекомендовано снижение АД < 140/90 мм рт. ст. При условии хорошей переносимости значения АД могут опускаться ниже 130/80, но не ниже 120/70 мм рт. ст. Пациентам с АГ старше 65 лет рекомендовано поддерживать САД в диапазоне 130–139 мм рт. ст.

Поскольку эндокринные формы артериальной гипертонии ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, скрининг среди категорий пациентов высокого риска развития подобной патологии способствует своевременной целенаправленной диагностике, дифференцированному лечению, предотвращению резистентности к антигипертензивной терапии и осложненного течения АГ.



Международный консенсус экспертов по диагностике и лечению дефицита витамина В₁₂

Дефицит витамина В₁₂ способен проявляться широким спектром симптомов с потенциально серьезными последствиями для пациента, которые без своевременного лечения могут стать необратимыми. Несмотря на широкую распространенность данной проблемы, дефицит витамина В₁₂ все еще диагностируется недостаточно, и такое положение дел нельзя оставлять без внимания.

ЕДИНОЕ МНЕНИЕ

Ситуация усугубляется отсутствием руководств, основанных на научных доказательствах, в результате чего клинические рекомендации по диагностике и лечению дефицита витамина В₁₂ значительно различаются в разных странах. А значит, давно уже назрела необходимость в разработке единого, признанного во всем мире и ориентированного на практических врачей консенсуса по диагностике и лечению дефицита данного витамина, что и было сделано.

Для создания такого консенсуса сначала подвергли анализу научную литературу за последние 20 лет, чтобы обнаружить вопросы, в которых мнения ученых сходятся, а также те, что все еще остаются открытыми. Затем консенсусное заключение по открытым вопросам было согласовано 42 международными экспертами в ходе голосования по методу принятия решений Дельфи (анонимный сбор мнений группы специалистов).

ПЯТЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Представляем вашему вниманию обзор пяти наиболее важных рекомендаций по лечению дефицита витамина В₁₂, содержащихся в консенсусном заявлении, разработанном международной группой экспертов.

1. Клинические симптомы являются основой диагностики. Дефицит витамина В₁₂ может оказывать влияние на различные системы органов, особенно на костный мозг, нарушая кроветворение, а также приблизительно в 30–50 % случаев — на центральную (подавленное настроение и когнитивная дисфункция) и периферическую нервную систему. Вызываемые дефицитом витамина В₁₂ симптомы очень разнообразны и в основном неспецифичны, из-за чего диагностика этого патологического состояния нередко запаздывает. Проще всего распознать мегалобластную анемию с помощью стандартных лабораторных исследований, но все дело в том, что характерные гематологические сдвиги наблюдаются не у всех пациентов. А нейропсихиатрические симптомы, несмотря на их более высокую частоту, в силу неспецифичности труднее всего связать с дефицитом витамина В₁₂ на практике.

Эксперты рекомендуют уделять данным симптомам повышенное внимание в группах риска и начинать соответствующую диагностику при подозрении на дефицит витамина В₁₂. В целом же его проявления в порядке уменьшения очевидности их связи с данной проблемой выглядят следующим образом:

- эмоциональное выгорание, утомляемость, тревога, депрессия, когнитивные нарушения, деменция, психоз;
- неустойчивость при стоянии и ходьбе, скованность нижних конечностей, спастичность, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, проблемы со зрением;
- невыраженные либо болезненные и (или) раздражающие сенсорные симптомы, частые падения;
- мышечная слабость;

- снижение аппетита, потеря массы тела;
- ортостатическая гипотензия;
- болезненность языка, других структур полости рта, заеды, гиперпигментация кожи и слизистых оболочек;
- миалгия, фибромиалгия;
- анемия, лейкопения, тромбоцитопения и связанные с ними симптомы.

2. Концентрация витамина В₁₂ в сыворотке — лабораторный маркер, приемлемый для скрининга, хотя и не лишенный недостатков. Все дело в том, что содержание холотранскобаламина служит более надежным диагностическим показателем, чем общий уровень витамина В₁₂ в сыворотке, однако измерение последнего является более экономичным, а потому и широко распространенным методом диагностики. Важно помнить, что у 30–40 % людей с неврологическими или гематологическими симптомами дефицита витамина В₁₂ его концентрация может находиться в пределах нормы. В качестве дополнительных диагностических критериев в сомнительных случаях можно использовать уровни метилмалоновой кислоты или гомоцистеина. Однако нормализация этих маркеров в процессе лечения не всегда согласуется с клинической картиной. В таких случаях эксперты рекомендуют ориентироваться прежде всего на клинические симптомы.

3. Клиническое обследование и сбор анамнеза дают ценную информацию о возможных причинах дефицита. В процессе диагностики нужно учитывать анамнез пациента, образ жизни и принимаемые лекарственные препараты. Причиной дефицита нередко оказывается недостаточное поступление витамина В₁₂ с пищей у тех, кто придерживается вегетарианской или веганской диеты. Но все же наиболее частой причиной клинически выраженного дефицита у взрослых является нарушение всасывания витамина В₁₂ вследствие, например, атрофического гастрита, болезни Крона, недостаточности внутреннего фактора Касла при пернициозной анемии.

Некоторые препараты также могут препятствовать всасыванию витамина В₁₂ в кишечнике. К ним относятся ингибиторы протонной помпы (ИПП) и метформин. Исследования показывают дозозависимую связь между ежедневным приемом метформина, снижением уровня витамина В₁₂ и повышением риска нейропатий у больных сахарным диабетом, которым обычно назначается этот препарат для длительного, зачастую пожизненного применения. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями или члены одной семьи, страдающие пернициозной анемией, также подвержены риску дефицита витамина В₁₂. Его частота особенно высока у людей пожилого и старческого возраста. Во-первых, у них насчитывается больше хронических заболеваний, а во-вторых, они длительно принимают препараты, которые могут ухудшать всасывание витамина В₁₂.

Наконец, нельзя забывать о возможности мальабсорбции витамина В₁₂, не связанной ни с одной из вышеперечисленных причин.

4. Терапия зависит от тяжести и причин дефицита. Препараты витамина В₁₂ назначают внутрь в высоких дозах или вводят парентерально. В клинических исследованиях доказано, что обе формы выпуска обладают сопоставимой эффективностью. Однако в тяжелых и острых случаях, по крайней мере на начальном этапе, следует отдавать предпочтение парентеральной терапии. Высокодозное пероральное лечение, в свою очередь, хорошо подходит для длительного применения. Его также выбирают при наличии противопоказаний к инъекционной терапии (сопутствующее использование антикоагулянтов). При выборе терапии следует учитывать предпочтение пациента.

Как правило, при клинически выраженном дефиците или нарушениях всасывания в ЖКТ витамин В₁₂ можно назначать в терапевтических дозах от 1000 до 2000 мкг в сутки внутрь или 1000 мкг парентерально (сначала ежедневно, затем

еженедельно, а после ежемесячно в качестве поддерживающей терапии). Более низкие дозы (в том числе содержащиеся в пищевых добавках) недостаточны для лечения дефицита. Добавки могут использоваться с профилактической целью в некоторых группах пациентов высокого риска.

5. Успех терапии зависит от тяжести и продолжительности симптомов. Обычно улучшение наступает в промежутке от нескольких недель до года после начала терапии. Как правило, неврологические симптомы исчезают позже гематологических и могут сохраняться даже после нормализации показателей анализа крови. При несвоевременном начале лечения последствия могут стать необратимыми, поэтому к терапии дефицита нужно приступать в максимально ранние сроки. При отсутствии положительной динамики анемии в течение 4–8 недель и неврологических симптомов в течение 6–12 месяцев необходимо пересмотреть тип и дозу препаратов, а также оценить другие возможные причины имеющихся симптомов.

Ирина Ковалева, невролог

В₁₂ АНКЕРМАНН

Простая и эффективная рекомендация при дефиците витамина В₁₂



Легко принимать



Удобно 1 раз в день



Выбор пациентов



Единственный в России*

В₁₂ Анкерманн
Цианокобаламин 1 мг
Суоксикалбамин 1 мг
Таблетки, покрытые оболочкой

88 таблеток, покрытых оболочкой

Краткая характеристика лекарственного препарата В₁₂ Анкерманн, 1 мг, таблетки, покрытые оболочкой / Действующее вещество: цианокобаламин. Показания к применению: Препарат В₁₂ Анкерманн показан к применению у взрослых для лечения дефицита витамина В₁₂ при его недостаточном поступлении с пищей, длительным нарушением сбалансированности питания (например, при строгом вегетарианском диете), при нарушении его всасывания вследствие синдрома мальабсорбции (вследствие недостаточной выработки внутреннего фактора), атрофии слизистой желудочно-кишечного тракта, применения некоторых лекарственных препаратов (например, ингибиторов протонной помпы, блокаторов Н₂-гистаминовых рецепторов, метформина), при заболеваниях терминального отдела подвздошной кишки (например, целиакии), синдроме слепой кишки, после гастрэктомии или операции шунтирования желудка, при гиперхромной мегалобластной макроцитарной анемии, пернициозной анемии, а также других формах макроцитарной анемии. Режим дозирования и способ применения: Взрослым: По 1 таблетке (1 мг цианокобаламина) в день. При тяжелых гематологических и неврологических симптомах лечение рекомендуется начинать с парентерального введения витамина В₁₂ до нормализации его уровня в крови. В случае хорошей переносимости продолжительное лечение не ограничено. Терапевтический эффект препарата должен подтверждаться регулярными обследованиями. Таблетки принимают внутрь, заливая небольшим количеством воды, не разжевывая, предпочтительно утром натощак. Противопоказания: гиперчувствительность к цианокобаламину или к любому из вспомогательных веществ; нарушение зрения, вызванное курением или употреблением алкоголя (табачно-алкогольная амблиопия), или воспаление зрительного нерва (ретробульбарная неврит) вследствие пернициозной анемии; дегенерация зрительного нерва; состояние, требующее детоксикации цианида (в этом случае следует принимать другие производные кобаламина). Особые указания и меры предосторожности: необходим контроль эффективности парентеральной терапии. У пациентов с почечной недостаточностью регулярно определять концентрацию витамина В₁₂ в сыворотке крови и корректировать режим лечения. Следует соблюдать осторожность у пациентов с сопутствующим недостатком фолиевой кислоты. Препарат В₁₂ Анкерманн содержит лактозу и сахарозу. Данная дозировка цианокобаламина (1 мг) не предназначена для применения в период беременности и лактации. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: см. общую характеристику лекарственного препарата. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами: Препарат В₁₂ Анкерманн не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нежелательные реакции: Нечасто: тяжелые реакции гиперчувствительности, которые могут проявляться в виде крапивницы, сыпи или зуде на больших участках тела. *Частота неизвестна: угревидная сыпь на коже; лихорадка (см. общую характеристику лекарственного препарата). Передозировка: Витамин В₁₂ имеет широкий терапевтический диапазон. Симптомы отравления или передозировки неизвестны. При случайной передозировке при необходимости следует проводить симптоматическое лечение. Фармакологические свойства: Фармакофармакологическая группа: антианемические препараты; витамин В₁₂ (цианокобаламин и его аналоги). Код АТХ: B03BA01. В организме человека витамин В₁₂ не синтезируется и поступает только с пищей. Витамин В₁₂ всасывается в основном, в тонкой кишке. Известны два механизма всасывания: активный, при котором витамин В₁₂ связывается с внутренним фактором, после чего происходит всасывание, и пассивный путь, обеспечивающий всасывание высоких доз перорально принимаемого витамина В₁₂ в случае недостатка внутреннего фактора. При приеме высоких доз (1 мг/день и более) всасывание в достаточном количестве происходит даже у пациентов с отсутствием внутреннего фактора. С увеличением дозы повышается общее количество всасываемого витамина В₁₂ в абсолютном выражении. Витамин В₁₂ выводится преимущественно с желчью, и до 1 мкг реабсорбируется энтерогастральным путем. Если из-за применения высоких доз, в особенности после парентерального введения, поступление витамина В₁₂ превышает способность организма к его реабсорбции, его избыток выводится с мочой. Признаки дефицита: Гематологическим проявлением недостаточности является мегалобластная анемия. Неврологическая манифестация недостаточности витамина В₁₂ — расстройства периферической и центральной нервной системы. Ранними признаками дефицита могут быть неспецифические симптомы, например слабость, бледность, парестезии рук и ног, нарушения походки, снижение физической силы. Срок годности: 3 года. Хранить при температуре не выше 25 °С. Перед применением необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата! С полной характеристикой лекарственного препарата можно ознакомиться на сайте www.woerwagpharma.ru

* В. Анкерманн — единственный в России лекарственный препарат с дозировкой витамина В₁₂ 1000 мкг в таблетках по данным аналитической базы данных IQVIA, 4 кв. 2022 г.
1. Bolaman Z, et al. Clin Ther. 2003; 25: 3124-3134. 2. Andres et al. 2018. Austin J Nutr Metab - Volume 5 Issue 2 - 2018.
3. Melchak et al. Swiss Med Wkly 2017; 147: w14241. 4. Kwong et al. BMC Fam Pract 2005 Feb 21; 6(1).
В. Анкерманн РУ № ЛП-№(000075) - (Р-РУ)

Дистрибутор в РФ и организация, принимающая претензии потребителей:
000 «Верага Фарма» 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3, корп. 4.
Тел.: +7 (495) 382-85-56 www.woerwagpharma.ru



Сладкая болезнь Фаины Георгиевны Раневской

Гениальная Фаина Раневская (1896–1984) во второй половине жизни страдала сахарным диабетом (СД) 2-го типа, находясь на инсулинотерапии. И хотя препараты инсулина в то время были не такие продвинутые, как в наши дни, и средств для самоконтроля гликемии не существовало, это не помешало ей прожить долгую — почти 88 лет! — и активную жизнь. В 86 лет Фаина Георгиевна все еще выходила на сцену.



ЛИШНИЙ ВЕС И СТРЕСС

Написанной лечащим врачом истории болезни Фаины Георгиевны, к сожалению, не сохранилось. Но, поскольку обстоятельства ее жизни широко известны, составить перечень хотя бы некоторых факторов риска (ФР), спровоцировавших развитие болезни, не составит труда. Избыточный вес, например. Точные цифры массы тела пациентки неизвестны, но фотографии актрисы в возрасте 40+ говорят сами за себя.

НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Не секрет, что Раневская дымилась как паровоз. Курила так много, что врачи отказывались понимать, как и чем она дышит, и спрашивали об этом у своей пациентки. Она отвечала: «Я дышу Пушкиным». Современные данные свидетельствуют о том, что регулярное курение является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с СД. При этом роль курения и влияние отказа

Раневская не выносила диет, устраивала умопомрачительные застолья для гостей, где подавались горы мяса с картошкой. На завтрак часто жарила ломтики белого хлеба на огне газовой плиты, насаживая их на вилку. Когда кусочки подрумянивались и слегка поджаривались, она быстро намазывала их маслом, чтобы горячий хлеб поскорее пропитался. От всего этого пришлось отказаться из-за диабета. «Когда я говорю, что пью чай без сахара, на меня смотрят, будто я что-то украли или скопидомничаю», — вздыхала актриса.

из кефира. Ей его рекомендовал употреблять доктор. «Ешьте, вы мало едите, — уговаривала она меня. — Хотите, я вас научу делать творог? Он страшно полезный. Я сама его делаю. Если бы вы знали, как он мне надоел! Не ешьте творог, ешьте нормальную пищу».

ИНЪЕКЦИИ ИНСУЛИНА

С 1976 по 1982 год Раневской помогала по хозяйству актриса Бронислава Захарова, которая часто бывала у Фаины Георгиевны в больнице, куда та попала с гипергликемией, а потом, после ее возвращения домой, какое-то время жила у нее. И даже научилась вводить инсулин, хотя и неизвестно, в какой дозе и с какой периодичностью. «Правда, — вспоминает Бронислава Ивановна, — у меня тут же появились соперницы: участковые врачи приходили каждое утро делать уколы, только бы пообщаться с Раневской. Принимала она врачей по-царски: кофе, чай, шоколад. Очень любила беседовать с ними и не только на медицинские темы. Часто вспоминала о докторгах, которых знала еще по городу своего детства — Таганрогу, в котором родилась.

Будучи одинокой, она почти 30 лет прожила с семьей своей учительницы и лучшей подруги — актрисы Павлы Леонтьевны Вульф. Поэтому внук Павлы Вульф — Алексей Щеглов — стал для Раневской родным человеком. Со свойственным ей чувством юмором Фаина Георгиевна называла его «эрзац-внуком». Вот как он рассказывал о неудачных попытках своей «эрзац-бабушки» придерживаться рекомендованного врачами рациона: «Иногда Фаина Георгиевна садилась на вегетарианскую диету и тогда становилась особенно чувствительна. В эти мучительные дни она спрашивала трагическим голосом: "Мне кажется, в этом борще чего-то не хватает?" Ей отвечали: "Все правильно, Фаина Георгиевна, не хватает мяса"». Его ограничили в связи с повышенным уровнем

Величественная, даже великая, она сидела за столом и вспоминала Ахматову и то, как любила она произведения Бабеля в исполнении Раневской, в особенности "Закат". Тогда я услышала в ее гениальном исполнении "Раввина" Бабеля. Она так читала этот рассказ, что мурашки бегали по коже. Я впервые услышала мелодию еврейского языка на русском. Потом она была задумчивой, сосредоточенной; в нормальном состоянии возвращал ее Мальчик, который, казалось, тоже был увлечен ее чтением: "Мальчик, родной мой! Я и не заметила, как родила собаку. Скажите правду, Бронислава, он похож на меня?" — спрашивала Раневская, лаская Мальчика.

По утрам, когда врачи сообщали, что сегодня не могут прийти, она просила меня: "Если приласкаешь Мальчика, то разреши тебе вколоть инсулин". Об атеросклеротических осложнениях Фаина Георгиевна высказывалась так: «Склероз нельзя вылечить, но о нем можно забыть». А на вопрос о том, чем занимается, бодро отвечала: «Симулирую здоровье». На вопрос же о состоянии здоровья заявляла со вздохом: «Ни состояния, ни здоровья». Но все же Раневскую можно приводить в пример как комплаентную пациентку: сказали перестать курить — послушалась, сестра на диету — тоже, инсулинотерапии не избегала. Потому и прожила долго. 🍏



А еще стрессы: в жизни актрисы их было через край! Расставание с родителями, братьями и сестрой, которые после революции эмигрировали в Прагу. Война и эвакуация. Потеря любимого человека — маршала Федора Ивановича Толбухина, который внезапно умер в 55 лет от сосудистых осложнений СД 2-го типа на фоне рака легких. В 1949 году, когда это случилось, самой Раневской было 53 года — возраст повышенного риска развития СД. Да и каждый выход на сцену — серьезная встряска для нервной системы.

У предрасположенных к СД людей на фоне стресса возникает преходящее повышение уровня гликемии до 7,3–7,4 ммоль/л. Видимо, так было и у Фаины Георгиевны. Смягчало разрушительное действие жизненных невзгод знаменитое чувство юмора актрисы. Запомнившуюся всей стране фразу ее киногероини «Муля, не нервничай меня!» сама Раневская переадресовала своей болезни: «Диабет, не нервничай меня!» А секрет собственного долголетия объясняла так: «Если больной очень хочет жить, врачи бессильны!»

от сигарет на сосудистые осложнения до конца не изучены.

Курящий пациент с диабетом может представлять собой отдельный фенотип с особым гликемическим и метаболическим профилем, ускоренным повреждением сосудов, различной степенью прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений и низкой эффективностью лечения. Однако есть и такие работы, в которых показано, что отказ от курения больного с длительным стажем этой вредной привычки негативно влияет на массу тела, гликемический контроль и повышает риск развития СД. Раневской пришлось отказаться от сигарет после тридцатилетнего срока курения. К декомпсации СД это не привело, а даже наоборот: возможно, помогло прожить дольше.

ЛЮБОВЬ К УГЛЕВОДАМ

Фаина Георгиевна была неравнодушна к сладкому и вообще любила вкусно и сытно поесть. Благо, амплу характерной актрисы не требовало от нее диетических подвигов ради сохранения фигуры.



мочевой кислоты, нарушением метаболизма которой с развитием хронической болезни почек нередко сопровождается СД 2-го типа.

А актер Сергей Юрский оставил такие воспоминания об этом периоде жизни Раневской: «Фаина Георгиевна была вегетарианкой, поэтому все невегетарианское доставалось тем, кто к ней приходил. Меня она угощала творогом, который делала