

Разработка и внедрение вспомогательных программ, направленных на информирование беременных женщин о проблеме ГСД, помощь в организации самоконтроля повышает комплаентность пациенток, что во многом позволяет уменьшить вероятность нежелательных исходов беременности для матери и плода.

Внедрение нового клинического протокола лечения ГСД позволяет унифицировать подходы к ведению данной категории пациентов, однако многие вопросы, связанные с фактической распространённостью, качеством диагностики, стратегией лечения и выбора оптимальной тактики, родоразрешения по-прежнему остаются в открытом дискуссионном поле.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурумкулова, Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 10. – С. 109–115.
2. Валеева, Ф. В. Ведение пациенток с гестационным сахарным диабетом / Ф. В. Валеева, З. Р. Алиметова // Терапия. – 2015. – № 4. – С. 79–83.
3. Внедрение федерального клинического протокола «Гестационный сахарный диабет» в Ярославской области / Д. Л. Гурьев [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. – № 7 (124). – С. 61–66.
4. Гестационный диабет. Современные критерии диагностики / З. А. Махтибекова [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 150–158.
5. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение / И. И. Дедов [и др.] // Клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2013. – 18 с.
6. Древаль, А. В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области) / А. В. Древаль, Т. П. Шестакова, И. В. Бунак // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 44 (4). – С. 406–413.
7. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 2017. – № 8.
8. Ларькин Д. М. Оптимизация акушерских и перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. М. Ларькин. – Челябинск, 2016.

## КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРЕПАРАТАМИ МЕЛАТОНИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

*С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, А. С. Саласюк,  
В. О. Смирнова, Е. А. Попова, В. Ю. Дворянинова, Р. В. Палашкин*

**Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ**

Вопросы профилактики, диагностики и лечения метаболического синдрома (МС) представляют собой актуальную медико-социальную проблему последних десятилетий. В настоящее время появляется все больше данных эпидемиологических исследований, свидетельствующих о том, что в патогенезе МС играет важную роль десинхроноз, формирующийся вследствие нарушений цикла «сон-бодрствование» и, как следствие, снижения синтеза мелатонина в ночные часы [12]. При этом отмечается связь между уменьшением среднестатистической продолжительности сна

и ростом распространенности метаболических нарушений в популяции [10].

Многочисленные проспективные и перекрестные исследования показали, что кратковременный и некачественный сон способствует развитию сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и ожирения, поскольку расстройства нормального циркадного ритма приводят к глобальным перестройкам в нейротрансмиттерном механизме регуляции насыщения, патологическому повышению голода, и как следствие, нарушениям углеводного и липидного обмена [6, 7].

Артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, СД 2-го типа связаны с сосудистой эндотелиальной дисфункцией, характеризующейся измененной секреторной активностью эндотелиальных клеток. В норме деятельность сердечно-сосудистой системы подчинена строгому суточному периодизму, основным контролером и маркером которого в организме является мелатонин. Однако при АГ, особенно в сочетании с МС, происходит нарушение циркадных амплитудно-частотных показателей вплоть до полной их инверсии со сдвигом акрофазы циркадного ритма или же рассогласование отдельных ритмов между собой [1]. Поражения эндотелия при сочетании АГ и МС также выражены гораздо сильнее, чем при изолированной патологии, в связи с чем до сих пор остается актуальной проблема поиска фармакотерапевтических подходов и вмешательств, которые были бы эффективны в отношении восстановления эндотелиальной функции, в частности, способствовали бы увеличению выработки NO эндотелием, снижали бы образование свободных радикалов и предотвращали прогрессирование неинфекционного воспаления.

Внимание исследователей в этом плане уже давно привлек эпифизарный гормон мелатонин, обладающий рядом эндотелий-протективных свойств: он увеличивает биодоступность NO, активирует антиоксидантные защитные ферменты, является акцептором свободных радикалов, нормализует липидный обмен и профиль АД. Защита от эндотелиального повреждения, вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и лейкоцитарной инфильтрации обуславливают благоприятное действие мелатонина против ишемического повреждения стенки сосудов [11]. Не остается сомнений в том, что мелатонин обладает эндотелий-протективным потенциалом в рассматриваемых патологических состояниях, тем не менее, все еще не установлено, способен ли мелатонин корректировать уже установившуюся эндотелиальную дисфункцию при данных заболеваниях.

В настоящее время имеется довольно обширная доказательная база (Reiter, et al., 2010;

Tengattini, et al., 2008) благотворного влияния экзогенного мелатонина на сердечно-сосудистую систему. Мелатонин, а также его предшественники и метаболиты, оказывают атеропротективное влияние, действуя на различных этапах атерогенеза: он ингибирует образование эндотелиальных молекул адгезии, уменьшает жировую инфильтрацию эндотелия, нейтрализует свободные радикалы, уменьшает перекисное окисление липидов, модулирует клиренс холестерина и предотвращает утечку электронов из дыхательной цепи митохондрий (Pita, et al., 2002; Reiter, et al., 2010; Rodella, et al., 2013; Tengattini, et al., 2008). Кроме того, доказаны антиоксидантный и гиполипидемический эффекты синтетических аналогов мелатонина [2].

Для изучения эффективности мелатонина в плане коррекции различных компонентов МС у лиц с нарушениями сна нами было проведено исследование в параллельных группах, в котором оценивался эффект добавления препарата мелатонина (Мт) пролонгированного действия к стандартной терапии метформин (Мф).

#### Методика исследования

В исследование были включены 238 человек [131 женщина и 107 мужчин; средний возраст  $49,0 \pm 5,9$  лет], у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF 2005 г. было выявлено наличие МС, диагностирована артериальная гипертензия (АГ) 1–2-й степени, отмечались расстройства цикла «сон – бодрствование» в анамнезе и зафиксированы нарушения сомнологического статуса по данным анкетирования (суммарный балл менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна) (Вейн А. М., Левин Я. И., 1998).

Исследование было открытым проспективным сравнительным контролируемым рандомизированным в параллельных группах – комбинированная терапия Мф и Мт в сравнении с монотерапией Мф и коррекцией образа жизни у пациентов с МС и наличием клинических проявлений десинхроноза (рис. 1).

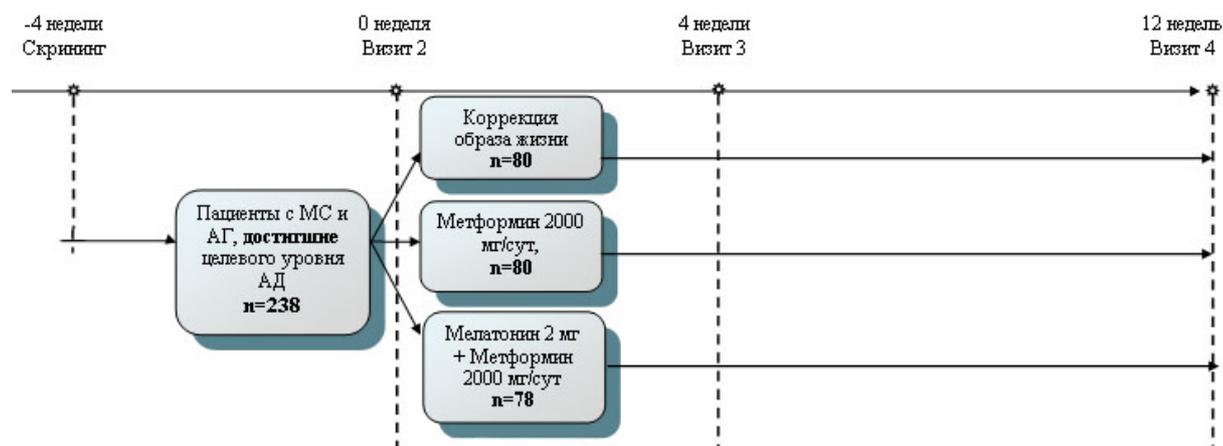


Рис. 1. Дизайн исследования

Пациенты включались в исследование при соблюдении правил надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и при условии подписания ими информированного согласия. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет, наличие верифицированного диагноза МС (IDF 2005 г.), АГ 1–2-й степени, кроме того, обязательным условием участия в исследовании было наличие суммарного балла менее 19 по результатам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна (Вейн А. М., Левин Я. И., 1998).

Из исследования исключались пациенты, имеющие непереносимость Мт, Мф, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (острый инфаркт миокарда, стенокардия напряжения ФК 3–4, нестабильная стенокардия, нарушение мозгового кровообращения, с клинически значимыми изменениями ЭКГ, требующими терапии); с заболеваниями, нарушающими кишечную проходимость и/или абсорбцию; СД 2; вторичными гипертензиями, хронической почечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции печени.

Всем включенным в исследование пациентам назначалась гипокалорийная диета с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров. Все участники исследования получили инструкции относительно физической активности, гигиены сна и коррекции образа жизни.

Пациентам 1-й группы [80 человек, средний возраст  $49,0 \pm 6,7$  лет] на визите рандоми-

зации был назначен метформин 1000 мг/сут., с последующей титрацией дозы до 2000 мг/сут. в течение 1-й недели приема препарата. Больные из группы 2 [78 человек, средний возраст  $(48,4 \pm 5,4)$  лет] в дополнение к терапии метформинном по аналогичной схеме, получали пролонгированный мелатонин в дозе 2 мг за 2 часа до сна. Все пациенты были проинструктированы о необходимости избегать пребывания в ярко освещенном помещении после приема препарата.

Пациенты, у которых коррекцию МС проводили путем изменения образа жизни [80 человек, средний возраст  $(50,3 \pm 6,3)$  лет], составили контрольную группу.

До лечения и спустя 12 недель терапии у всех участников исследования определялись антропометрические и метаболические параметры, оценивалась динамика адипоцитокитов, проводилось исследование качества сна. Оценка эндотелиальной функции проводилась посредством исследования скорости поток-зависимой вазодилатации на плечевой артерии. Эластичность сосудов оценивали посредством измерения скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, измерения уровня центрального артериального давления и аугментационного индекса (Alx) в аорте методом аппланационной тонометрии. Суточное мониторирование АД проводили с помощью BR-102 plus фирмы Schiller AG, Швейцария. Время отхода ко сну и время пробуждения при

выполнении СМАД регистрировались пациентами самостоятельно.

Кроме того, для выявления циркадианных нарушений, связанных с диссомнией, выполняли подсчет циркадного индекса (ЦИ) после проведения суточного мониторинга электрокардиограмм пациентов с помощью комплекса «Миокард-Холтер». Вычисление сосудистого возраста проводилось по модифицированной таблице SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска.

Для выявления нарушений сна и количественной оценки степени выраженности инсомнии использовали стандартную анкету качества сна (А. М. Вейн, Я. И. Левин, 1998 г.). Оценивался также психологический статус больных с помощью шкалы HADS [13] и пищевое поведение пациентов посредством анализа пищевых дневников.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета Statistica SPSS 12.0 для Windows.

Для оценки значимости межгрупповых различий использовался метод Пирсона.

При проверке гипотез за критический уровень значимости  $p$  принято значение 0,05.

Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты исследования и их обсуждение

После процедуры рандомизации исследуемые группы оказались сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам, все пациенты имели нарушения сна по данным анкетирования (см. табл.).

#### Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Мф (n = 80)	Мф + Мт (n = 78)	Группа контроля (n = 80)
Возраст, годы	49,0 ± 6,7	48,4 ± 5,4	50,3 ± 6,3
Масса тела, кг	101,3 ± 12,3	99,6 ± 16,8	99,7 ± 15,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7 ± 3,5	35,1 ± 5,0	33,5 ± 3,9
ОТ, см	111,5 ± 29,7	107,3 ± 22,0	110,2 ± 19,0
% жировой массы	32,7 ± 6,5	34,5 ± 5,6	31,6 ± 5,9
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, баллы	16,4 ± 2,0	16,3 ± 2,2	16,2 ± 2,4

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, Мф – метформин, Мт – мелатонин.

В группе Мф через 12 недель терапии масса тела достоверно уменьшилась в среднем 5,5 %, в группе Мф+Мт на 6,2 % ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе уменьшение массы тела в среднем составило 1,8 %, но было статистически незначимым. Во всех группах снижение массы тела сопровождалось статистически недостоверным уменьшением ОТ и ОБ. Анализ данных импедансометрии выявил снижение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на 3,8 % в группе 2 ( $p < 0,05$ ). В группе Мф и группе контроля уменьшение этого показателя было незначительным и не достигло уровня статистической значимости.

Наряду с улучшением антропометрических параметров, через 12 недель терапии были отмечены позитивные сдвиги и в метаболи-

ческом профиле исследуемых групп пациентов. У пациентов всех исследуемых групп произошли положительные изменения в липидном спектре. Однако статистически значимое уменьшение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 8,8 % и повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 16,7 % было зафиксировано только в группе Мф+Мт ( $p < 0,05$ ). Во всех группах отмечалось достоверное снижение уровня триглицеридов (ТГ) ( $p < 0,05$ ), однако в группах активной терапии оно было более выраженным: на 13,6 % в группе Мф и на 17,6 % в группе 2 по сравнению с 6,7 % в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Повышенный расчетный индекс НОМА-IR выявил наличие инсулинорезистентности

у пациентов всех групп до начала терапии. Через 12 недель терапии в группах Мф и Мф+Мт этот параметр достоверно снизился на 15,3 и 18 % соответственно ( $p < 0,05$ ), в отличие от контрольной группы, где было выявлено недостоверное снижение индекса НОМА-IR на 3,1 %. Его нормальные значения регистрировались в конце исследования у 10 % пациентов группы Мф и 20 % пациентов группы Мф+Мт.

Оценка изменений уровней маркеров ожирения обнаружила статистически значимое снижение уровней лептина и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в группах с активной терапией. Уровень лептина снизился на 14,4 и 16,8 % в группах Мф и Мф+Мт соответственно, а уровень вчСРБ на 5,3 и 20 % ( $p < 0,05$ ). В группе Мф+Мт к тому же было отмечено достоверное повышение адипонектина на 11,3 % ( $p < 0,05$ ).

Анализ изменений гемодинамических параметров выявил незначительное снижение

уровней офисного САД на 6,3 % и ДАД на 5,2 % в группе 2 через 12 недель терапии ( $p < 0,05$ ), динамика данных параметров в других исследуемых группах была недостоверной.

В группе терапии с добавлением Мт к моменту завершения исследования скорость ПЗВД на плечевой артерии, характеризующая функцию эндотелия, возросла на 9,4 % ( $p < 0,05$ ), что достоверно превосходило увеличение данного параметра в группе монотерапии Мф, составившее 5,8 % ( $p < 0,05$ ). При исследовании динамики показателей жесткости сосудов при различных вариантах лечения обнаружено достоверное снижение СПВ КФ на 10,3 % ( $p < 0,05$ ) в группе терапии комбинацией Мф с Мт. Показатели эластичности сосудов амортизирующего типа также улучшились, что выразилось снижением индекса аугментации на 17 % ( $p < 0,05$ ) в группе Мф с Мт против 9,4 % в группе монотерапии Мф ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

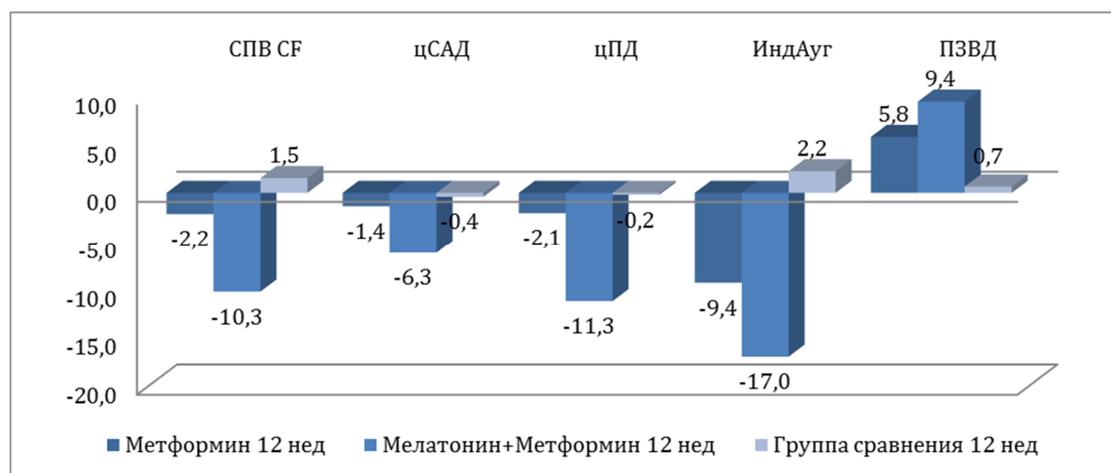


Рис. 2. Динамика показателей сосудистой жесткости и функции эндотелия через 12 недель терапии в исследуемых группах

При включении пациентов в исследование во всех трех исследуемых группах сосудистый возраст (СВ) превосходил календарный. Через 12 недель терапии у пациентов отмечалось снижение данного показателя, причем в группе комбинированной терапии оно оказалось максимальным, составив 7,7 % ( $p < 0,05$ ), в группе же монотерапии этот параметр достоверно уменьшился на 6 % ( $p < 0,05$ ). Снижение СВ в контрольной группе было статистически незначимым.

Наблюдалось отчетливое положительное влияние комбинированной терапии Мф и Мт на среднедневные и средненочные значения САД и ДАД при сопоставлении с ранее достигнутым уровнем на фоне получаемой гипотензивной терапии. Индексы времени САД и ДАД, показатели «нагрузки давлением», которые более точно, нежели средние значения АД, характеризуют влияние повышенного АД на органы-мишени, также достоверно снизились в группе комбинированной терапии ( $p < 0,05$ ).

Меньшее, но также отчетливое положительное влияние на среднесуточные значения САД и ДАД при сопоставлении с ранее достигнутым уровнем отмечалось и в группе терапии Мф.

На фоне 12-недельной комплексной терапии МС с добавлением Мт отмечен статистически значимый прирост числа «дипперов» с 15,8 до 57,9 % в общей структуре группы ( $p < 0,05$ ). Количество «нон-дипперов», напротив, снизилось с 57,9 % до 31,5 %, как и число «найтпикеров» – с 23,7 до 5,3 % ( $p < 0,05$ ). В группе монотерапии Мф и группе контроля статистически достоверных изменений в структуре ночного снижения АД не произошло.

На этапе скрининга у всех включенных в исследование пациентов, помимо анамнестических данных, свидетельствующих о наличии десинхроноза, были выявлены нарушения сна по результатам оценки субъективных характеристик сна. Через 12 недель терапии у группы пациентов, получавших Мт в дополнение к стандартному лечению МС, улучшились субъективные характеристики сна: сократилась длительность засыпания, уменьшилось количество ночных пробуждений, что привело к статистически значимому увеличению суммарной балльной оценки на 29 % ( $p < 0,05$ ), причем этот показатель достиг нижней границы уровня здоровых людей и составил в среднем ( $21,1 \pm 2,6$ ) балла. В группе, получавшей комбинированную терапию Мф и Мт, отмечено достоверное повышение значения ЦИ с  $1,22 \pm 0,13$  до  $1,27 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует в пользу положительного влияния данного режима терапии на циркадные ритмы пациентов с МС и нарушениями сна. В остальных группах статистически значимого увеличения данных параметров не зарегистрировано.

Анализ пищевых дневников выявил не только превышение калорийности суточного рациона, но и нарушения режима питания, связанные с нарушениями ритма «сон – бодрствование». Пациенты, получавшие комбинированную терапию, отметили положительное влияние Мт на пищевое поведение. По их мнению, прием препарата способствовал тщательному следованию диетическим рекомендациям.

Динамика параметров эмоционального состояния пациентов показала статистически достоверное уменьшение клинически значимой тревоги на 5 % и депрессии на 8 % по соответствующим шкалам опросника HADS в группе комбинированной терапии ( $p < 0,05$ ). В группе монотерапии Мф было отмечено незначительное, однако статистически достоверное, уменьшение клинически значимой тревожности и депрессии по соответствующим шкалам ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе, несмотря на небольшое уменьшение в структуре психоэмоциональных расстройств доли субклинических тревоги и депрессии, клинически значимая тревожность не уменьшилась, а депрессия даже возросла на 5 %.

Общая частота нежелательных явлений в нашем исследовании была сравнимой в группах комбинированной терапии и монотерапии Мф. Не было отмечено ухудшения побочных эффектов Мф при добавлении к терапии Мт. Частота нежелательных явлений не увеличивалась с продолжительностью терапии, и их нельзя было отнести к категории «серьезные». Усугубления побочных эффектов Мф при добавлении к терапии Мт не зафиксировано.

Внимание ученых уже давно привлек тот факт, что для МС в сочетании с АГ характерна высокая частота распространения среди людей с нарушениями сна [3, 4].

В условиях десинхроноза происходит извращение физиологического суточного ритма биосинтеза Мт. Это проявляется снижением пиковой и ночной секреции Мт при увеличении его дневной продукции, что приводит к повышению выработки инсулина и лептина, усилению оксидативного стресса, в конечном счете приводя к формированию инсулинорезистентности – ключевого звена в развитии МС [7]. Высокая эффективность Мт как естественного регулятора цикл «сон – бодрствование» в лечении расстройств сна и десинхронозов неоднократно доказана многочисленными клиническими исследованиями [14].

В связи с чем в настоящее время многочисленными исследователями (Nishida S., 2005; Korkmaz A., 2009; Cardinali D. P., et al., 2011; Рапопорт С. И. с соавт., 2013) МС рассматривается как состояние, при котором

показано применение препаратов мелатонина, а высокая распространенность среди таких пациентов нарушений эндотелиальной функции и актуальность их коррекции с точки зрения патогенеза заболевания обуславливают важность понимания эффектов мелатонина на данный показатель.

В недавнем исследовании испанских ученых из университета Гранады было доказано, что Мт стимулирует рост «бежевой жировой ткани», которая способствует интенсивному термогенезу в условиях физической активности за счет экспрессии митохондриями «бежевых» адипоцитов белка UCP1, ответственного за сжигание калорий и генерацию тепла [9]. С данной особенностью Мт, вероятно, можно связать более выраженную положительную динамику массы тела и его композиционного состава у пациентов, получавших Мт в нашем исследовании.

За счет нормализации липидного спектра и снижения уровня офисного САД пациенты всех исследуемых групп имели через 12 недель лечения снижение показателя СВ, однако применение пролонгированного мелатонина в комплексном лечении больных МС привело к более выраженному снижению сосудистого возраста, что в целом свидетельствует об общем уменьшении сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов. По данным исследований, СВ тесно коррелирует с уровнем ПД и параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования, в большей степени отражая состояние магистральных сосудов эластического типа [2].

Среди известных в настоящее время эффектов Мт важным является его способность регулировать циркадианный ритм синтеза и секреции тропных гормонов аденогипофиза, в том числе соматотропного гормона (СТГ), который в организме взрослого человека не только обладает анаболическим эффектом, но и потенцирует антиинсулиновые эффекты в отношении регуляции углеводного и жирового обмена посредством влияния на синтез инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), оказывает воздействие на иммунную систему [8]. Нормализация циркадного ритма секреции СТГ с помощью препаратов Мт является одним из возможных механизмов позитивного влияния комбинированной терапии на метаболические параметры.

### Заключение

Проведенное нами исследование доказало высокую эффективность, безопасность и удобство применения комбинации мелатонина и метформина у лиц с МС и нарушениями сна.

Терапия способствует выраженному улучшению функции эндотелия. Механизмами данного эффекта можно считать как положительное влияние на массу тела, артериальное давление, липидный спектр, показатели углеводного обмена, так и прямые эффекты мелатонина.

С учетом благоприятного профиля фармакологической безопасности, мелатонин обладает большим потенциалом применения в клинической практике в качестве дополнительного компонента в терапии больных МС и АГ с диссомнией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян, Э. Б. Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и ее фармакологической регуляции / Э. Б. Арушанян, О. А. Мастягина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – № 71 (3). – Р. 65–71.
2. Рапопорт С. И. Мелатонин: перспективы применения в клинике / С. И. Рапопорт. – 2014.
3. Akerstedt, T. Sleep as restitution: an introduction / T. Akerstedt, P. M. Nilsson // Journal of internal medicine. – 2003. – № 254 (1). – Р. 6–12.
4. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin / S. Tengattini [et al.] // Journal of pineal research. – 2008. – № 44 (1). – Р. 16–25.
5. Cuende, J. I. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation / J. I. Cuende, N. Cuende, J. Calaveras-Lagartos // European heart journal. – 2010. – № 31 (19). – Р. 2351–2358.
6. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk / K. Spiegel [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. – 2009. – № 5 (5). – Р. 253–261.
7. Knutson, K. L. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes / K. L. Knutson, E. Van Cauter // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2008. – № 1129 (1). – Р. 287–304.

8. Mayo, K. E. Growth hormone-releasing hormone: synthesis and signaling. Recent Progress in Hormone Research-Volume 50: Proceedings of the 1993 Laurentian Hormone Conference / K. E. Mayo, P. A. Godfrey, S. T. Suhr // Academic Press. – 2013. – № 35.
9. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats / A. Jiménez-Aranda [et al.] // Journal of pineal research. – 2013. – № 55 (4). – P. 416–423.
10. National Center for Health Statistics. Quick-Stats: percentage of adults who reported an average of  $\leq 6$  hours of sleep per 24-hour period, by sex and age group—United States, 1985 and 2004 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2005. – № 54. – P. 933.
11. The effects of melatonin on Ca(2+) homeostasis in endothelial cells / L. Pogan [et al.] // J. Pineal Res. – 2002. – № 33. – P. 37–47.
12. The metabolic consequences of sleep deprivation / K. L. Knutson [et al.] // Sleep medicine reviews. – 2007. – № 11 (3). – P. 163–178.
13. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – № 67 (6). – P. 361–370.
14. Zisapel N. Drugs for insomnia / N. Zisapel // Expert opinion on emerging drugs. – 2012. – № 17 (3). – P. 299–317.

## АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

*М. В. Левкина, Е. А. Бондаренко, Л. Н. Шилова*

### Кафедра госпитальной терапии, ВПТ с курсом клинической ревматологии ВолГМУ

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) – достаточно редко встречающаяся аутоиммунная патология, представляющая собой поражение нескольких эндокринных желез, приводящее к их недостаточности, которое может сочетаться с неэндокринными аутоиммунными заболеваниями (соединительной ткани, гематологическими, желудочно-кишечными и другими поражениями) [5].

Впервые АПС был описан в 1855 г. английским врачом эндокринологом Т. Аддисоном. Он представил клинический случай пациента с надпочечниковой недостаточностью, у которого было так же выявлено витилиго, пернициозная анемия. Позже были описаны комбинации различных аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Синдром Шмидта – это сочетание болезни Аддисона и хронического лимфоцитарного тиреоидита – M. Schmidt [6] в 1926 г. Классическая триада: гипопаратиреоз, кожно-слизистый кандидоз и первичная надпочечниковая недостаточность, являющиеся классическим портретом АПС 1-го типа, в 1946 г. изучили Уитакер и соавт.

Сочетание болезни Аддисона и сахарного диабета (СД) 1-го типа было опубликовано учеными D. Beaven и соавт. [2] в 1959 г., а C. Carpenter [2, 9] описал сочетание синдрома

Шмидта с СД 1. Наличие у пациента болезни Аддисона, АИЗ щитовидной железы (ЩЖ) и СД 1-го типа получила название синдрома Карпентера [2].

**Классификация АПС** была представлена впервые Neufeld и Blizzard в 1980 г. На основании клинических данных в ней выделяли 4 типа АПС (см. табл.).

Модифицированная классификация 2001 г. C. Betterle и R. Zenchette [1, 2, 6, 8] используется по настоящее время.

**АПС 1-го типа** представляет собой моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, манифестирующее в детском возрасте и связан с мутациями AIRE и характеризуется наличием хронического кандидоза, первичного гипопаратиреоза и первичной надпочечниковой недостаточности [6, 11].

**АПС 2-го типа** характеризуется наличием в 100 % случаев хронической первичной надпочечниковой недостаточности в сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы. Другими более редкими компонентами этого синдрома являются гипергонадотропный гипогонадизм, витилиго, алоpecia, целиакия, миастения, стеаторея, пернициозная анемия [2, 6, 7, 11].