

Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



Разумная альтернатива известным западным брендам

NEW



Капсулы, 120 мг, № 42, № 84

Орлистат-Акрихин

МНН: орлистат

Фармакотерапевтическая группа:
ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта

Показания к применению: длительная терапия пациентов с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) или пациентов с избыточной массой тела (индекс массы тела ≥ 28 кг/м²), имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой*.

Форма выпуска:
капсулы 120 мг № 42, № 84

NEW



Капсулы, 60 мг, № 42

Орлистат (Акрихин)

МНН: орлистат

Фармакотерапевтическая группа:
ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта

Показания к применению:
снижение избыточной массы тела (ИМТ ≥ 28 кг/м²) при применении в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой с низким содержанием жиров*.

Форма выпуска:
капсулы 60 мг № 42

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛЮКОМЕТР КОНТУР ПЛЮС – ТОЧНОСТЬ, СРАВНИМАЯ С ЛАБОРАТОРНОЙ*



Горячая линия: 8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

РУ № РЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г., № РЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.

 **ASCENSIA**
Diabetes Care

Contour
plus
КОНТУР ПЛЮС

Реклама

*Система Контур Плюс превосходит требования нового стандарта ISO 15197:2013, предъявляемые к точности. Caswell M, et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015; 3: 152–158.



Горячая линия:
8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

Высокая точность системы мониторинга гликемии Contour plus (Контур Плюс) помогает Вам принимать более правильные решения для корректного дозирования инсулина



Технология «Без кодирования» – тест-полоска сама кодирует глюкометр



Технология Второй Шанс

Технология «Второй шанс» – возможность дополнительного нанесения капли крови на ту же тест-полоску



Большой экран и настройка звуковых напоминаний об измерении после еды

ASCENSIA
Diabetes Care

Contour plus
Контур Плюс

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

метформин
Сиофор®

500 мг · 850 мг · 1000 мг

В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹

1. Инструкции по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПН013673/01-191015, препарата Сиофор®850 №ПН013674/01-211015 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412
2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа»

* В монотерапии

Краткая информация по медицинскому применению
Торговое название: Сиофор®. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для контроля концентрации глюкозы в плазме крови. У взрослых препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома; почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин); печеночная недостаточность, период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгеновских исследований с введением йод-содержащих контрастных веществ; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения хирургических вмешательств; острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; острые или хронические заболевания, способные вызвать транзиторную гипогликемию, например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок, печеночная недостаточность, лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в период грудного вскармливания; в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор® можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, «металлический» привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, гиперемию, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности печеночных трансаминаз, или гепатит, происходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности). **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПН013673/01-191015, препарата Сиофор®850 №ПН013674/01-211015 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412. Информация для специалистов здравоохранения.

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
http://www.berlin-chemie.ru

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

● Диагностика диабетической полинейропатии (ДПН)

Полиморфизм клинических проявлений и частота бессимптомного течения – одна из проблем ДПН. Часто пациенты обращаются к врачу, уже на поздних стадиях заболевания, что затрудняет терапию.

СТАДИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ¹

- N0** ● Пациент с сахарным диабетом, симптомы и признаки ДПН отсутствуют
- N1** ● Жалоб нет. При неврологическом осмотре выявляются изменения (например, снижение ахилловых рефлексов, снижение чувствительности в дистальных отделах ног)
- N2a** ● Есть жалобы (боль, онемение). При неврологическом осмотре выявляются изменения (снижение ахилловых рефлексов, снижение чувствительности в дистальных отделах ног)
- N2b** ● Есть жалобы, при неврологическом осмотре выявляются изменения (снижение ахилловых рефлексов, снижение чувствительности в дистальных отделах ног, а также мышечная слабость в мышцах – разгибателях стопы)
- N3** ● Стадия инвалидизации: пациент испытывает трудности при ходьбе из-за выраженной сенситивной атаксии или слабости в ногах, ограничение трудоспособности в руках из-за онемения, выраженная невропатическая боль, наличие автономной невропатии



Кроме контроля гликемии и устранения симптомов ДПН, патогенетически обосновано назначение комбинированных препаратов витаминов группы В, в том числе в виде инъекций^{2,3}.

● Роль витаминов группы В в терапии ДПН

- ▶ **Тиамин** оказывает нейротропное действие, участвуя в проведении нервного импульса и процессах регенерации нервной ткани². Также он является синергистом α-липоевой кислоты и оказывает антиоксидантное действие. Снижает уровень глюкозы и лептина у пациентов с диабетом⁴.
- ▶ **Пиридоксин** влияет на структурно-функциональное состояние нервной ткани и участвует в синтезе ключевых нейромедиаторов. Способствует ускорению регенерации периферических нервов². Кроме того, пиридоксин может способствовать снижению отека сетчатки и повышению светочувствительности у пациентов с диабетом⁴.
- ▶ **Цианокобаламин** способен восстанавливать структуру миелиновой оболочки, ускорять регенерацию нервов и уменьшать невропатическую боль. Дефицит витамина В₁₂ встречается при применении сахароснижающих препаратов и повышает риск развития диабетических осложнений, особенно полинейропатии⁴.

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ дополняют действие друг друга в биохимических процессах, увеличивая эффективность терапии диабетической полинейропатии⁵



- способствуют нормализации рефлекторных реакций⁶
- устраняют нарушения чувствительности⁶
- повышают скорость проведения по нервным волокнам⁶
- оказывают умеренное анальгетическое действие⁶.

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ назначают при болевых синдромах как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ КОМПЛЕКСОВ ВОЗМОЖНО В ДВА ЭТАПА

- 1** ● Ежедневные инъекции (5–10 дней)
- 2** ● Более редкие инъекции (2–3 раза в неделю в течение 2–3 недель)

Для профилактики прогрессирования ДПН целесообразно проведение повторных курсов терапии, назначаемых через 6–12 месяцев после первичного, в зависимости от степени тяжести осложнения на фоне максимально возможной компенсации метаболических нарушений.

1. Ахмеджанова Л.Т. Диабетическая полинейропатия: от многообразия клинических форм к лечению // Неврология и психиатрия, 2015. №3. С. 56–61. 2. Манушарова Р.А. Применение Нейромультивита при диабетической периферической полинейропатии // Медицинский совет, 2011. №1-2. С. 68–71. 3. Морозова О.Г. Современные подходы к патогенетической терапии диабетической полинейропатии с позиции невролога // Ліки України, 2010. № 10–1(146). 4. Roxana Valdés-Ramos et al. Vitamins and Type 2 Diabetes Mellitus // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2015 Mar; 15(1): 54–63. 5. Шавловская О.А. Витамины группы В в неврологической практике // Русский медицинский журнал, 2013. №30. С.1582. 6. Шавловская О.А. Полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии // Медицинский совет, 2013. № 12. С. 38–42.

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕЙРОМУЛЬТИВИТ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-004102

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Нейромультивит

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутримышечного введения

СОСТАВ. 1 ампула содержит: действующие вещества: тиамин гидрохлорид – 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид – 100,00 мг; цианокобаламин – 1,00 мг; вспомогательные вещества: диэтанолламин – 5,0 мг, вода для инъекций до 2,0 мл

ОПИСАНИЕ: Прозрачная жидкость красного цвета с характерным запахом

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Витамины группы В

КОД АТХ: A11EA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Фармакодинамика: фармакологическое действие определяется свойствами витаминов, входящих в состав препарата. Препарат содержит витамины В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин), дефицит которых может приводить к неврологическим расстройствам, главным образом, со стороны периферической нервной системы. Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы. Тиамин является кофактором ферментов, переносящих двухуглеродные группы в реакциях декарбоксилирования, играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиамин пирофосфат) и АТФ (аденозин трифосфат). Пиридоксин является кофактором трансаминаз, участвует в метаболизме протеина и частично в метаболизме углеводов и жиров. Физиологической функцией обоих витаминов является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нейромышечную и сердечно-сосудистую системы. Препарат быстро восполняет дефицит указанных витаминов. Цианокобаламин является кофактором в реакциях переноса одноуглеродных групп, участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нулеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты. **Фармакокинетика:** после внутримышечного введения тиамин быстро абсорбируется из места инъекции и поступает в кровь (484 нг/мл через 15 мин в первый день введения дозы в 50 мг) и распределяется неравномерно в организме при содержании его в лейкоцитах 15%, эритроцитах 75% и в плазме 10%. Тиамин проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и обнаруживается в материнском молоке. Тиамин выводится с мочой в альфа-фазе через 0,15 часа, в бета-фазе – через 1 час и в терминальной фазе – в течение 2 дней. Основными метаболитами являются: тиаминкарбоновая кислота, пирамин и некоторые неизвестные метаболиты. Из всех витаминов тиамин сохраняется в организме в наименьших количествах. Организм взрослого человека содержит около 30 мг тиамин в виде 80% тиаминпирофосфата, 10% тиаминтрифосфата и остальное количество в виде тиаминмонофосфата. После внутримышечного введения пиридоксин быстро абсорбируется в кровяное русло и распределяется в организме, выполняя роль коэнзима после фосфорилирования группы СН₂ОН, в 5-м положении образует метаболически активный пиридоксальфосфат. Около 80% витамина связывается с белками плазмы крови. Пиридоксин распределяется во всем организме и пересекает плаценту и обнаруживается в материнском молоке, депонируется в печени и окисляется до 4-пиридоксеновой кислоты, которая экскретируется с мочой, максимум через 2–5 часов после абсорбции. В организме человека содержится 40–150 мг витамина В₆, и его ежедневная скорость элиминации около 1,7–3,6 мг при скорости восполнения 2,2–2,4%. После парентерального введения цианокобаламин образует комплексы с транспортным белком транскобаламином, которые быстро абсорбируются печенью, костным мозгом и другими органами. Цианокобаламин экскретируется в желчь и принимает участие в кишечно-печеночной циркуляции. Проникает через плаценту. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** В комплексной терапии следующих неврологических заболеваний, сопровождающихся дефицитом витаминов группы В: полинейропатии (диабетической, алкогольной); межреберной невралгии; невралгии тройничного нерва; неврита лицевого нерва; корешкового синдрома, вызванного дегенеративными изменениями позвоночника; шейного синдрома; плече-лопаточного синдрома; поясничного синдрома; люмбоишалгии. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата. Тяжелые и острые формы декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Беременность: применение в период беременности и грудного вскармливания противопоказано.

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ — ПРЕИМУЩЕСТВА УБЕЖДАЮТ

В12

В1

В6

3 ВИТАМИНА
БЕЗ ЛИДОКАИНА



14 ДНЕЙ
БЕЗ ХОЛОДИЛЬНИКА



ОБЪЕМ 2 МЛ



ПРОИЗВЕДЕНО
В АВСТРИИ



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

* Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата

Нейромультивит раствор для в/м введения. Рег. уд.: ЛП-004102 от 25.01.2017

RUS-GPS-NMV-NON-10-2017-885

реклама

VALEANT

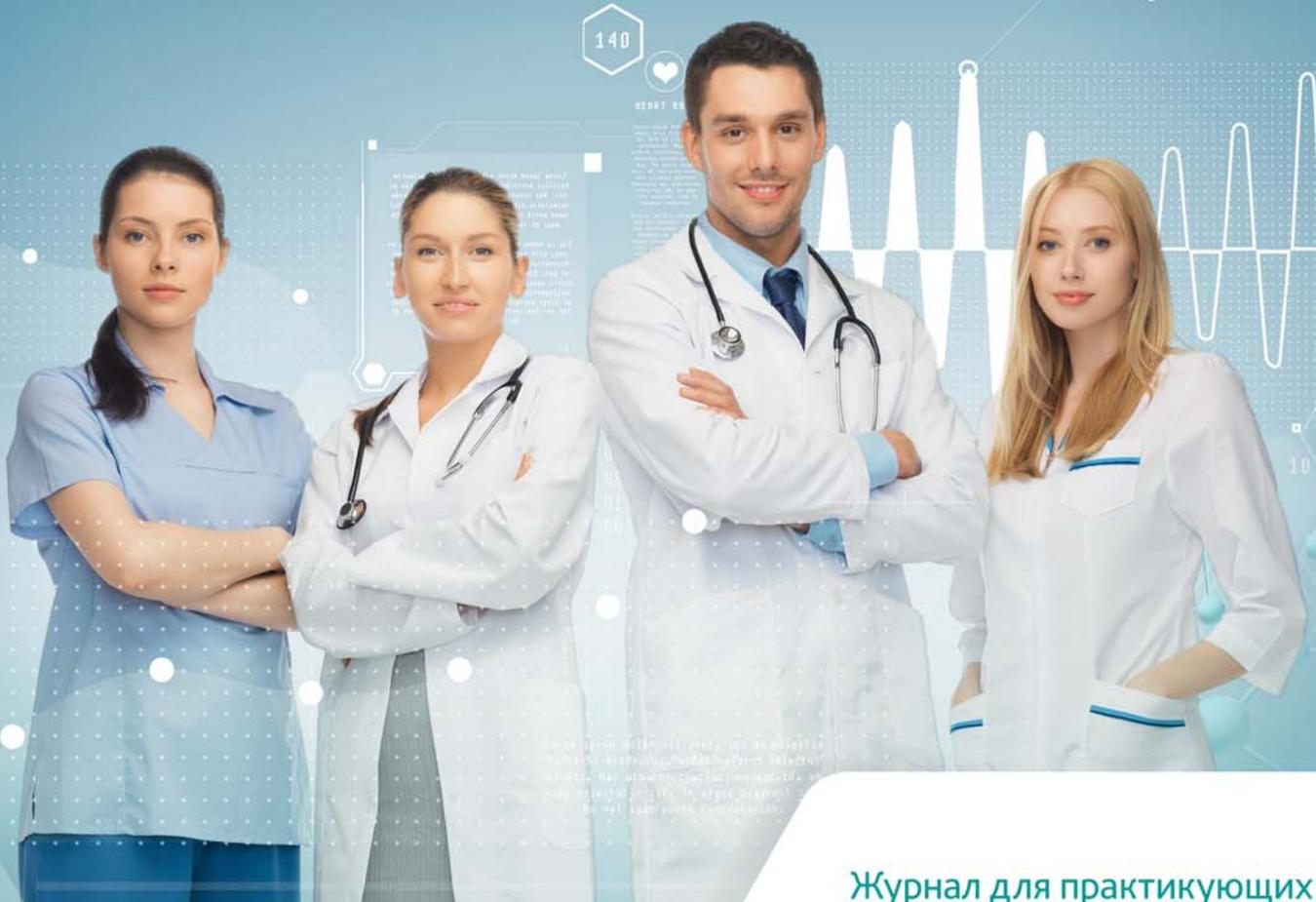
но. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Режим дозирования: при выраженном болевом синдроме лечение начинают с внутримышечного введения (глубоко) 2 мл препарата ежедневно в течение 5–10 дней и далее, с переходом на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю) в течение 2–3 недель. Рекомендуется осуществлять еженедельное медицинское наблюдение. Рекомендуется как можно раньше перейти на прием внутрь препаратом Нейромультивит в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой». Внутривенное введение не допускается. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Применяются следующие понятия и частоты: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/10000); очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). **Со стороны иммунной системы:** редко: аллергические реакции (крапивница, зуд, ангионевротический отек, затрудненное дыхание, анафилактический шок). **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** в отдельных случаях: тошнота, рвота. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** в отдельных случаях: тахикардия, повышенное потоотделение. **Со стороны кожи и подкожных тканей:** очень редко: повышенное потоотделение, акне. **Со стороны нервной системы:** очень редко: головноекружение, спутанность сознания. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** в отдельных случаях: может возникнуть раздражение в месте введения препарата; при быстром введении (например, вследствие непреднамеренного внутрисосудистого введения или введения в ткани с богатым кровоснабжением) или при превышении дозы могут развиваться системные реакции: спутанность сознания, рвота, брадикардия, аритмия, головокружение, судороги. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Симптомы передозировки: спутанность сознания, рвота, брадикардия, аритмия, головноекружение, судороги. Лечение симптоматическое. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** в присутствии сульфитсодержащих растворов тиамин полностью распадается. В присутствии продуктов распада витамина В₁, другие витамины могут подвергаться инактивации. Тиамин несовместим с окисляющим и восстанавливающим соединениями, в том числе: йодидами, карбонатами, ацетатами, таниновой кислотой, аммония железа цитратом, фенобарбиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой, дисульфитами. Медь ускоряет разрушение тиамин; кроме того, тиамин утрачивает свою эффективность при увеличении значений pH (более 3). Терапевтические дозы витамина В₆ могут снижать действие леводопы при одновременном приеме. Возможно взаимодействие с циклоспорином, пеницилламином, изониазидом, эпинефрином, норэпинефрином, сульфонамидами. Цианокобаламин несовместим с солями тяжелых металлов. Рибофлавин также оказывает деструктивное действие, особенно при одновременном воздействии света; никотинамид ускоряет фотолиз, в то время как антиоксиданты оказывают ингибирующее действие. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** препарат следует вводить исключительно внутримышечно и не допускать попадания в сосудистое русло. При непреднамеренном внутривенном введении необходимо осуществлять медицинское наблюдение (например, в стационарных условиях) в зависимости от тяжести возникших симптомов. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. **Информация о предостережении относительно применения препарата Нейромультивит водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами, отсутствует.** **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для внутримышечного введения. По 2 мл препарата в ампулу светозащитного стекла со светло-голубой точкой разлома и кольцом светлого-голубого цвета. По 5 ампул в ПВХ-блистер, покрытый прозрачной пленкой; по 1, или 2, или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. **Для пациентов:** допускается хранение препарата при температуре не выше 25 °С в течение 14 дней. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпуск по рецепту. **ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** ООО «ВАЛЕАНТ», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, ФАСОВЩИК, УПАКОВЩИК:** «Г.Л. Фарма ГмбХ», Арнетгассе 3, 1160 Вена, Австрия **Упаковщик (вторичная упаковка):** 1. «Г.Л. Фарма ГмбХ», Индустриштрассе 1, 8502, Ланнах, Австрия 2. «Г.Л. Фарма ГмбХ», Арнетгассе 3, 1160, Вена, Австрия **КОМПАНИЯ, ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА:** «Г.Л. Фарма ГмбХ», Шлоссплатц 1, 8502, Ланнах, Австрия **Претензии потребителей направлять в ООО «ВАЛЕАНТ»:** 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия Тел./факс: +7 (495) 510-28-79

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



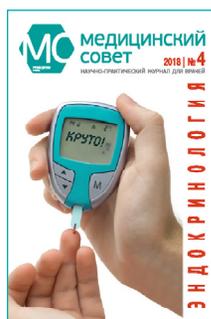
- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
www.remEDIUM.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro



№4 2018

АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ**МАРИНА ШЕСТАКОВА**

«Мы счастливы, что к нам пришли эти препараты и технологии»

9

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**Е.В. БИРЮКОВА**

Лечение сахарного диабета 2-го типа: вопросы выбора сахароснижающего препарата

12

Т.Б. МОРГУНОВА, В.В. ФАДЕЕВ

Современные подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа

17

А.М. МКРТУМЯН

Метформин – общепризнанный препарат первого выбора у больных сахарным диабетом 2-го типа

20

Л.А. РУЯТКИНА, Д.С. РУЯТКИН

Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3с: современное состояние проблемы

28

А.С. ПОГОРЕЛОВА, В.В. ФАДЕЕВ

Эффективность и безопасность дулаглутида – нового аналога ГПП-1 для введения один раз в неделю

36

А.Е. ЮЖАКОВА, А.А. НЕЛАЕВА, Ю.В. ХАСАНОВА

Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии

42

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА**Е.В. БИРЮКОВА**

Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую нейропатию

48

С.А. УРАЗГИЛЬДЕЕВА

Статины в лечении больных сахарным диабетом: место аторвастатина

54

Н.Г. МОКРЫШЕВА, И.С. МАГАНЕВА

Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные возможности кардио- и нефропротекции

60

ACTUAL INTERVIEW**MARINA SHESTAKOVA**

«We are happy that these drugs and technologies have come to us»

DIABETES**E.V. BIRYUKOVA**

Management of type 2 diabetes mellitus: selecting the right of antihyperglycemic medication

T.B. MORGUNOVA, V.V. FADEEV

Modern approaches to the treatment of type 2 diabetes mellitus

A.M. MKRTUMYAN

Metformin is the most recognized first choice drug for patients with type 2 diabetes mellitus

L.A. RUIATKINA, D.S. RUIATKIN

Pancreatogenic diabetes / type 3C diabetes: status update on the problem

A.S. POGORELOVA, V.V. FADEEV

Efficacy and safety of dulaglutide: a novel once-weekly glucagon-like peptide-1 analogue

A.E. YUZHAKOVA, A.A. NELAeva, Yu.V. KHASANOVA

Development of carbohydrate metabolism disorder from the perspective of chronobiology

COMPLICATIONS OF DIABETES**E.V. BIRYUKOVA**

Complications in diabetes mellitus: diabetic neuropathy focus

S.A. URAZGILDEEVA

Statins in treatment of patients with diabetes mellitus: niche of atorvastatine

N.G. MOKRYSHEVA, I.S. MAGANEVA

Mineral-bone disorders in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus: the real possibilities of cardio and nephroprotection

ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

М.Ю. ЮКИНА, Н.Ф. НУРАЛИЕВА, Е.А. ТРОШИНА, Н.С. КУЗНЕЦОВ, Н.М. ПЛАТОНОВА
Генетически детерминированные причины гипогликемического синдрома у взрослых пациентов без сахарного диабета

66

Г.Р. ВАГАПОВА
Вопросы дифференциальной диагностики и лечения центрального несахарного диабета

74

А.М. МКРТУМЯН
Ожирение – глобальная проблема современного мира. Возможные терапевтические подходы к лечению

81

К.А. КОМШИЛОВА, Е.А. ТРОШИНА
Эффективность терапии лираглутидом 3 мг при лечении ожирения и ассоциированных с ним заболеваний

86

В.В. САЛУХОВ, Е.А. КОВАЛЕВСКАЯ, В.В. КУРБАНОВА
Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита

90

А.А. ФАТЕЕВА, Н.С. МАРТИРОСЯН, Н.А. ПЕТУНИНА
Клинико-функциональные особенности патологии щитовидной железы при сочетании с метаболическим синдромом

100

ПРАКТИКА

Л.Л. БОЛОТСКАЯ, И.Н. УЛЬЯНОВА, Л.В. САВЕЛЬЕВА
Использование новых технологий для контроля гликемии у пациенток с различными нарушениями углеводного обмена во время беременности

106

Ю.А. СОРОКИНА, О.В. ЗАНОЗИНА, Л.В. ЛОВЦОВА, В.В. СТОЛЯРОВА, К.А. БОРИСОВА, И.А. ЖУКОВ
Гипогликемия и гипергликемия: потенциальные риски полипрагмазии при сахарном диабете 2-го типа в госпитальных условиях

112

ДИССЕРТАНТ

А.А. ФАТЕЕВА, Н.С. МАРТИРОСЯН, Н.А. ПЕТУНИНА
Иммуногенетические особенности патологии щитовидной железы при сочетании с метаболическим синдромом

116

OTHER PROBLEMS OF ENDOCRINOLOGY

M.Yu. YUKINA, N.F. NURALIEVA, E.A. TROSHINA, N.M. PLATONOVA, N.S. KUZNETSOV
Genetically determined causes of hypoglycemic syndrome in adults without diabetes

G.R. VAGAPOVA
Issues of differential diagnosis and management of central diabetes insipidus / differential diagnosis and management of central diabetes insipidus

A.M. MKRTUMYAN
OBESITY: A CONTEMPORARY WORLD ISSUE. AN OVERVIEW OF POSSIBLE THERAPEUTIC APPROACHES TO THERAPY

K.A. KOMSHILOVA, E.A. TROSHINA
Efficacy of liraglutide 3 mg therapy in obesity and associated diseases

V.V. SALUKHOV, E.A. KOVALEVSKAYA, V.V. KURBANOVA
Osteal and extraosteal effects of vitamin d and its opportunities of medication correction of its deficiency

A.A. FATEEVA, N.A. MARTIROSYAN, N.A. PETUNINA
Clinical and functional features of thyroid gland dysfunction combined with metabolic syndrome

PRACTICE

L.L. BOLOTSKAYA, I.N. ULYANOVA, L.V. SAVELYEVA
Use of new technologies for the management of glycemia in patients with various carbohydrate metabolism disorders during pregnancy

Yu.A. SOROKINA, O.V. ZANOZINA, L.V. LOVTSOVA, V.V. STOLYAROVA, K.A. BORISOVA, I.A. ZHUKOV
Hypoglycemia and hyperglycemia: potential risks of polypragmasia in type 2 diabetes in hospital settings

DISSERTATOR

A.A. FATEEVA, N.A. MARTIROSYAN, N.A. PETUNINA
Immunogenetic features of thyroid gland dysfunction combined with metabolic syndrome



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: М.В. ШЕСТАКОВА, академик РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Королева И.А., д.м.н., профессор, кафедра клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз», Самара

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Леонова М.В., чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Маев И.В., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилеская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Рычкова О.А., д.м.н., главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения администрации г. Тюмени, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Явелов И.С., д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова,

Наталья Марченко, Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Кчаева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X.

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 26 марта 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018



FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief of the Journal: M.V. SHESTAKOVA, Acad. of RAS

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Alekseeva LI, MD, Prof, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Antsiferov MB, Acad. of RAS, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

Apolikhina IA, MD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation of the FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology B.I. of the RF Ministry of Health, Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Bogachev VYu, MD, Prof, Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blokhin BM, MD, Prof, Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Garashchenko TI, MD, Prof, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Gasilina ES, MD, Head of the Department of Paediatric Infections, GBOU VPO Samara State Medical University of the RF Ministry of Health

Goncharova OV, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. The Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Zaplatnikov AL, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, the Department of Paediatrics

Zakharova IN, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Ilina NI, MD, Prof, Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Centre, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov AA, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Director General of FSUE Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. Federal Agency for Scientific Organizations

Koroleva IA, MD, Prof., Postgraduate Clinical Medicine Department of Reaviz Medical University, Samara

Kryukov AI, MD, Prof, Director of GBUZ Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute Л.И. of the Moscow Health Department

Leonova MV, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Maev IV, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology **Melnikova IYu**, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnichenko GA, Acad. of RAS, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University I.M. Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, FGBU Endocrinology Research Centre of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin ON, MD, Prof, Head of the Department of Gastroenterology of the Central State Medical Academy of the Administration of the RF President

Mkrtumyan AM, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Dialectology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov EL, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina IL, MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, FGBU V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre of RF Ministry of Health, St. Petersburg

Nikiforov VS, MD, Prof, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health

Nedogoda SV, MD, Prof, Head of the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volga State Medical University

Parfenov VA, MD, Prof, Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Prilepskaya VN, MD, Prof, Deputy Director for Research, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Rachin AP, MD, Prof, Head of the Department of Evolutionary Neurology and Neurophysiology of the Russian Research Centre for Medical Rehabilitation and Balneology at the RF Ministry of Health

Rusakov IG, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Rychkova OA, MD, Chief External Expert, Allergist-Immunologist, Department of Health of Tyumen Administration, Head of the Department of Children's Diseases of the Faculty of Medicine and Course in Immunology and Allergology, FGBU VO Tyumen State Medical University of the RF Ministry of Health

Ryazantsev SV, MD, Prof., Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svistushkin VM, MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Semiglazov VF, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FBGU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Serov VN, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, Acad. of RAS, MD, Prof, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Sukhikh GT, Acad. of RAS, MD, Prof, Director of FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Taranushenko TE, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Shestakova MV, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Dialectology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director of FGBU Endocrinology Research Center of the RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, FGBU ERC

Shlyakhto EV, Acad. of RAS, MD, Prof, Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yavelov IS, MD, FGBU State Research Centre for Preventive Medicine of RF Ministry of Health

Editor in Chief: Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editorial Office: REMEDIUM LLC

Director General: Tatiana Kosareva

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Natalia Marchenko, Irina Filippova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Promotions: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Correctors and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No. ФЦ77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those

of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed,

resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office. The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising. The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2018

УЧЕНЫЕ ВЫЯВИЛИ, ЧТО НЕРВНАЯ СИСТЕМА МОЖЕТ ОСТАНОВИТЬ ВОСПАЛЕНИЕ

В ходе исследования, проведенного американскими исследователями, было установлено, что клетки нервной системы способны остановить иммунную реакцию на инфекции в кишечнике и легких с целью предотвращения чрезмерного воспаления. Результаты исследования могут привести к разработке новых методов лечения заболеваний, таких как астма или воспалительные заболевания кишечника. Ученые изучили коммуникацию между нервной и иммунной системами в ходе воспалительной реакции, которая была запущена аллергенами или инфекцией, вызванной гельминтами. Воздействие данных агентов вызывает выработку иммунными клетками, названными врожденными лимфоидными клетками 2-й группы цитокинов. Данные молекулы воспаления способствуют повышенной выработке слизи и возникновению мышечных сокращений, что помогает очистить организм от аллергенов и паразитов. Однако длительное воспаление может нанести вред организму. Врожденные лимфоидные клетки имеют на своей поверхности $\beta 2$ -адренергические рецепторы ($\beta 2AR$), которые взаимодействуют с норэпинефрином, вырабатываемым нервными клетками. Данные рецепторы дают нервным клеткам возможность взаимодействовать друг с другом и воздействовать на иммунную реакцию. Для того чтобы определить роль $\beta 2AR$ в коммуникации между двумя системами, ученые использовали мышей, у которых отсутствовал данный рецептор, и затем инфицировали их гельминтами. У грызунов наблюдалась чрезмерная иммунная реакция на инфекцию и быстрое очищение организма от паразитов. При лечении нормальных мышей с использованием препаратов, стимулирующих $\beta 2AR$, иммунная реакция была остановлена и состояние ухудшилось. Ученым удалось выявить, что данные бета-адренергические рецепторы контролировали пролиферацию врожденных лимфоидных клеток. Если данные результаты будут подтверждены в ходе исследований на человеке, они будут иметь значительные последствия для пациентов с астмой и аллергическими реакциями.



КОНТРОЛЬ НАД РЕАКЦИЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ ДАЕТ ВОЗМОЖНОСТЬ БОРОТЬСЯ С ОЖИРЕНИЕМ

Несколько воспалительных процессов могут объяснить, почему диета не всегда способствует снижению массы тела.

Ученые из Калифорнийского университета в Сан-Диего выявили, почему препарат для лечения астмы может помочь сжечь калории. Его эффективность при диабете 2-го типа и ожирении связана с воспалительными процессами.

Группа ученых определила, что фермент ТВК1 (TANK-связывающая киназа 1) играет важную роль в контроле сжигания калорий при ожирении и во время диеты.

Противоастматический препарат ингибирует ТВК1, что повышает способность сжигать жир. Исследователи обнаружили два цикла обратной связи с участием ТВК1, первый из которых вызывает воспаление, активируя определенные гены, включая ген, который вырабатывает ТВК1. Тот, в свою очередь, ингибирует фермент АМРК, что препятствует сжиганию калорий и способствует хранению жировой ткани. Во втором цикле ТВК1 ингибирует генетический путь, который изначально активировал его выработку, что вызывает усиление воспалительного процесса.

Во время диеты АМРК реагирует на изменения в уровне энергии и передает сигнал жировым клеткам о необходимости сжигания жиров для восполнения потери энергии. Но проблема состоит в том, что диета активирует ТВК1, который значительно усложняет процесс сжигания жиров. Это естественный путь организма выжить в условиях голода.

Ученые полагают, что результаты исследования дают основу для разработки препаратов, которые ингибируют ТВК1 и другие ферменты, участвующие в процессе обмена веществ.



МИНЗДРАВОМ РОССИИ БЫЛ ВЫСТАВЛЕН НА ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБСУЖДЕНИЕ ПРОЕКТ ВЕДОМСТВЕННОГО ПРИКАЗА «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ»

Проект приказа в Правила ОМС вносит изменения, которые уточняют Порядок информационного сопровождения застрахованных лиц на всех этапах оказания им медпомощи. Для этого министерство планирует обязать медицинские организации предоставлять страховым медорганизациям всю необходимую информацию для того, чтобы последние могли исполнить полномочия по информированию застрахованных лиц и их законных представителей о прохождении профилактического медосмотра и диспансеризации.

Также будут внесены изменения, в соответствии с которыми в многофункциональных центрах по предоставлению государственных и муниципальных услуг планируется организовать прием заявлений о замене или выборе страховой медицинской организации. Кроме того, на основании договоров, заключенных со страховыми медорганизациями, в МФЦ будет производиться выдача оформленных полисов ОМС либо временных свидетельств.

Проектом приказа также вносятся корреспондирующие изменения в Правила ОМС, касающиеся расчета размера неоплаты или неполной оплаты затрат медицинских организаций на оказание медицинской помощи и размера штрафа, который применяется к медицинским организациям в случае неоказания, несвоевременного оказания либо оказания медицинских услуг ненадлежащего качества по результатам контроля сроков, объемов, условий и качества предоставления медицинской помощи.

В пояснительной записке указано, что данные изменения имеют своей целью сохранение финансовых средств в медорганизациях и направление их на повышение заработной платы медицинских работников и финансовое обеспечение оказания медицинской помощи путем уменьшения финансовой нагрузки на медицинские организации.



«ОТКРЫТАЯ ОНКОЛОГИЯ» – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В БОРЬБЕ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

В марте состоялась научная конференция на тему «Роль медицинской науки в формировании национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями» с участием министра здравоохранения В.И. Скворцовой, президента РАН А.М. Сергеева, а также ведущих ученых в области онкологии. По словам Скворцовой, ключевыми целями, которые необходимо достигнуть, должны стать увеличение показателей ранней выявляемости онкологических заболеваний и 5-летней выживаемости пациентов после лечения до 70%. Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России А.Д. Каприн в своем выступлении выделил приоритеты в рамках общенациональной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями, в частности принцип регион-специфического подхода к алгоритмам ранней диагностики, лечебным программам и профилактике онкологических заболеваний. В связи с этим в НМИЦ радиологии начата реализация проекта «Открытая онкология», в рамках которого предполагается создание новых программ обучения специалистов через развитие телемедицинских технологий, объединение усилий в развитии полноценного канцер-регистра как базовой платформы национальной системы персонифицированной медицины, создание особой социальной инфраструктуры для врачей и др. Проект «Открытая онкология» должен стать приоритетным для всей страны, объединяющим все процессы, касающиеся злокачественных новообразований, и всех тех, кому эта проблема безразлична.



ПРИЕМ СТАТИНОВ МОЖЕТ ЗАЩИТИТЬ ПРОТИВ ОБРАЗОВАНИЯ КАМНЕЙ В ПОЧКАХ

Согласно новому исследованию, прием статинов способен защитить от камнеобразования в почках. Исследователи идентифицировали более 100 000 пациентов со свежес выявленной гиперлипидемией в период с 2009 по 2011 г., которые никогда не принимали статины. Наблюдение за данными пациентами велось до 2015 г. с целью определения воздействия приема статинов на риск развития нефролитиаза и оценки взаимосвязи между высоким уровнем липидов и риском образования камней. 47,8% пациентов, которые были значительно старше, был назначен прием статинов в течение всего периода исследования. Результаты исследования показали, что у пациентов, которые ранее не страдали мочекаменной болезнью и принимали статины, риск развития камней в почках был значительно ниже по сравнению с пациентами, которые не проходили лечение статинами. Данный защитный эффект был выше у пациентов, которые ранее уже страдали мочекаменной болезнью. Более того, у пациентов, которые принимали статины, наблюдался более низкий уровень ЛПНП, триглицеридов и холестерина. Результаты исследования демонстрируют, что прием статинов способен защитить от образования мочевых камней, однако ученые полагают, что основополагающий механизм данного процесса отличается от выявленного в ходе ранее проведенных исследований эффекта снижения уровня липидов, вызванного приемом статинов.





Для жизни с СД 1 и 2 типа*



Туджео

инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!

-  **Стабильный предсказуемый контроль гликемий 24 часа и более!^{1,3}**
-  **Меньший риск гипогликемии по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл^{4,6}**
-  **Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность гларгина^{1,5}**

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУС^{1,7}

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл

* Лечение сахарного диабета у взрослых.
 СД 1 типа: сахарный диабет 1-го типа; СД 2 типа: сахарный диабет 2-го типа.
 1. Инструкция по применению Туджео SoloStar[®]. 2. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243. 3. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637–643. 4. Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859–867. 5. Gerstein H. C. et al. New Eng. J. Med. 2012; 366(7): 319–328. 6. Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217–2225. 7. Инструкция по медицинскому применению Лантус[®] SoloStar[®].

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Туджео SoloStar[®]. Регистрационный номер: ЛП-0030653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar[®]. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинантного ДНК (базетный вид Escherichia coli) (штамм K12) и имеет некую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar[®] – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрилат (м-кризол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует 0,2 ЕД), глицерол (80 %) – 20 мг, натрия гидроксид – до pH 4,0, хлоридоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показания по применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: Единичный препарат Туджео SoloStar[®] (инсулина гларгин 300 ЕД/мл) относится только к препарату Туджео SoloStar[®] и не эквивалентен другим единицам, выражающим силу действия других аналогов инсулина. Туджео SoloStar[®] следует вводить подкожно в подкожно-жировую клетчатку живота, плечи или бедра 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время. При необходимости пациенты могут проводить инъекцию в течение 3 часов до или 3 часов после обычного для них времени ее проведения. С помощью шприц-ручки Туджео SoloStar[®] можно вводить дозы от 1 до 80 единиц, на инъекцию с шагом увеличения дозы в 1 единицу. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат Туджео SoloStar[®] должен применяться один раз в сутки в сочетании с инсулином, вводимым во время приема пищи, и требует индивидуальной коррекции дозы. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Туджео SoloStar[®] может применяться, как и в виде монолечения, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Комбинированная терапия начинается с дозы инсулина гларгина 0,2 ЕД/мл массы тела один раз в сутки и в последующем сила лечения корректируется индивидуально. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл и препарат Туджео SoloStar[®] не эквивалентны и непосредственно не взаимозаменяемы. Переход с инсулина гларгина 100 ЕД/мл на препарат Туджео SoloStar[®] может быть проведен по расчету единиц на единицу, но для достижения целевого диапазона концентраций глюкозы в плазме крови может потребоваться более высокая доза препарата Туджео SoloStar[®]. При переходе с применения препарата Туджео SoloStar[®] на инсулин гларгин 100 ЕД/мл для снижения риска развития гипогликемии доза должна быть уменьшена (приблизительно на 20 %) с последующей корректировкой дозы при необходимости. Во время периода на препарат Туджео SoloStar[®] и в течение нескольких недель после него рекомендуется проведение тщательного метаболического мониторинга. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar[®] нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином или раствором. Препарат Туджео SoloStar[®] не является инсулином выбора для лечения диабетического ketoacidosis, не предназначен для внутривенного введения и не предназначен для введения с помощью инсулиновой инфузионной помпы. Во избежание возможной передачи заболеваний, передающихся через кровь, инсулиновые шприц-ручки не должны использоваться более чем одним пациентом, даже при условии замены иглы. Срок использования препарата в однократной шприц-ручке Туджео SoloStar[®] после первого применения – 1 неделя. Противопоказания: Повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков). С осторожностью: У беременных женщин (возможность изменения потребности в инсулине в течение беременности и после родов), пациентам пожилого возраста; пациентам с вискоэластическими нарушениями (такими как гипотиреоз, недостаточность аденоипитuitarизма и коры надпочечников); при заболеваниях, сопровождающихся рвотой или диареей; при выраженном стенозе коронарных артерий или сосудов головного мозга; при пролиферативной ретинопатии (особенно если пациентом не проводилось фотодинамическое лечение); при тяжелой недостаточности; при тяжелой печеночной недостаточности. Нежелательные эффекты: Общее недомогание. Очень часто: гипогликемия. Органы зрения: Рядом: нарушение зрения, ретинопатия. У пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно на поздних стадиях лечения фотодинамическим лечением тяжелой гипогликемия могут приводить к развитию ретинопатии. Местные реакции: Рядом: системные аллергические реакции. Образование уплотнений к инсулину, аллергические реакции немедленного типа на инсулин Кона и подкожные ткани. Часто: лихорадочный (у 1–2 % пациентов). Нечасто: лихорадочный. Светло-мышечная и соединительная ткань. Очень редко: миалгия. Общее состояние: Часто: реакции в месте введения (3–4 %) (покраснение, боль, зуд, крапивница, стес или воспаление). Рядом: задержка натрия, отеки (особенно, если интенсифицированная инсулинотерапия приводит к учащению ранней недостаточного метаболического контроля). Профиль безопасности для детей и подростков: Возраст 18 лет на настоящий момент не установлен. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. По истечении срока годности препарат применять нельзя. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Кратковечное действие на ивек которого выдано регистрационное удостоверение: Санofi-Авентис, Дортмунд, ГФБФ, Германия.

Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

SANOFI DIABETES

В 2018 Г. НА 20% ВОЗРАСТЕТ ФИНАНСИРОВАНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩИ

С 2018 г. в отдаленных районах и сельской местности медицинская помощь будет оплачиваться по подушевому нормативу финансирования базовой программы ОМС. Ирина Соколова, заместитель председателя ФОМС, сообщила, что при сохранении нормативов объемов в 2018 г. из средств бюджета Фонда обязательного медицинского страхования будет увеличено финансирование амбулаторной помощи на 20%, помощи в дневных стационарах и скорой медицинской помощи – на 23%. Соколова отметила, что обеспечение первичной медико-санитарной помощи является приоритетом базовой программы ОМС. По словам Соколовой, в 2019 г. на 40% увеличится финансовое обеспечение медицинской реабилитации, а объемы в этой сфере возрастут на 23%. Она также добавила, что с 2018 г. медицинская помощь в учреждениях, которые находятся в отдаленных районах и сельской местности, будет оплачиваться по подушевому нормативу финансирования базовой программы ОМС. Зампред ФОМС заключила, что по сравнению с 2017 г. наблюдается очень значительный рост подушевого норматива. Размер подушевого норматива в 2018 г. составит 10812,7 руб., в 2019 г. – 11209,3 руб., а в 2020 г. – 11657,7 руб.



СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДАЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДИАБЕТЕ

Американские ученые обнаружили источник стволовых клеток поджелудочной железы, которые способны дифференцироваться в инсулин-продуцирующие бета-клетки. Исследователи указали расположение данных клеток-предшественников в поджелудочной железе и доказали, что они имеют способность развиваться в бета-клетки. Данные стволовые клетки могут быть идентифицированы с помощью их экспрессии белка PDX1 и клеточного рецептора ALK3 и расположены в протоках и железистых тканях поджелудочной железы. Исследователи выборочно извлекли данные клетки, культивировали их и затем использовали фактор роста – костный морфогенетический белок 7 (BMP-7), для того чтобы направить их развитие в сторону бета-клеток. Ученые отмечают, что исследование стволовых клеток поджелудочной железы в будущем может привести к разработке методов лечения пациентов с диабетом 1-го типа. Основной проблемой является предотвращение отторжения имплантированных стволовых клеток иммунной системой. Однако данный метод позволит восстанавливать выработку инсулина в поджелудочной железе без необходимости трансплантации инсулин-продуцирующих клеток.



УЧЕНЫЕ ОПРЕДЕЛИЛИ ПЯТЬ ПОДГРУПП ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ

Согласно исследованию, проведенному учеными из Швеции, реклассификация диабета в подгруппы демонстрирует различные причины прогрессирования заболевания и риска диабетических осложнений. Исследователи выявили пять подгрупп пациентов с диабетом на основе кластерного анализа данных 8 980 пациентов с впервые диагностированным диабетом. Классификация подгрупп была подтверждена в трех независимых когортах. Данные подгруппы значительно отличались по характеристикам пациентов и уровню риска диабетических осложнений. У пациентов в третьей группе, наиболее резистентных к инсулину, наблюдался значительно более высокий риск развития диабетической болезни почек по сравнению с пациентами в 4-й и 5-й подгруппах. Однако пациентам из 3-й подгруппы было назначено аналогичное лечение диабета. Наиболее высокий показатель риска ретинопатии был отмечен в подгруппе 2, у пациентов с недостатком инсулина. Генетические взаимосвязи в подгруппах отличались от тех, которые наблюдались в группе с традиционным диабетом 2-го типа. Новая субстратификация является первым шагом на пути к точной медицине в лечении диабета.



АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ И ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Роль чрескожной коронарной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования у пациентов с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца с множественным поражением коронарных артерий была установлена в ходе многих исследований, однако в них практически не участвовали пациенты с дисфункцией левого желудочка. Целью нового исследования стало определение того, может ли лечение с помощью чрескожной коронарной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования привести к улучшению результатов у пациентов с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца с множественным поражением коронарных артерий и дисфункцией левого желудочка. В ходе исследования было проведено сравнение исходов лечения пациентов с данными заболеваниями при помощи чрескожной коронарной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования в период с 2004 по 2016 г. Первичным результатом являлись главные нежелательные сердечно-сосудистые явления и цереброваскулярные нарушения. Вторичным результатом являлись индивидуальные компоненты первичных результатов. По сравнению с аортокоронарным шунтированием чрескожная коронарная ангиопластика связана с более высоким риском главных нежелательных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных явлений в когорте с фракцией выброса от 35 до 49% и <35%. Лечение с использованием чрескожной коронарной ангиопластики также связано с высоким риском смерти в обеих группах и высокими показателями инфаркта миокарда в когорте с фракцией выброса <35%. Повторная реваскуляризация чаще наблюдалась у пациентов, проходивших лечение с использованием чрескожной коронарной ангиопластики в обеих когортах. В ходе долгосрочного наблюдения пациенты с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца с множественным поражением коронарных артерий и дисфункцией левого желудочка, которым было проведено аортокоронарное шунтирование, демонстрировали значительно более низкое число случаев главных нежелательных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных явлений и лучшие показатели долгосрочного выживания без высокого риска инсульта.



МАРИНА ШЕСТАКОВА:

«МЫ СЧАСТЛИВЫ, ЧТО К НАМ ПРИШЛИ ЭТИ ПРЕПАРАТЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

В вышедшем в 2016 г. первом глобальном докладе ВОЗ по сахарному диабету это заболевание названо одним из четырех приоритетных неинфекционных эпидемий, принятие мер в отношении которых запланировано на уровне мировых лидеров. В докладе подчеркиваются огромные масштабы проблемы диабета и наличие потенциала для ее решения. О ситуации с заболеваемостью, возможностями лечения и профилактики сахарного диабета в России рассказывает Марина Владимировна Шестакова, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ.

– Марина Владимировна, распространенность диабета увеличивается во всем мире. Каково место России в этой печальной статистике?

– Заболеваемость сахарным диабетом продолжает нарастать в России, как и во всех странах мира, – тут статистика неумолима. Каждые 15 лет в 2 раза в мире увеличивается число больных диабетом. В России на сегодняшний день в базе данных Федерального регистра сахарного диабета зарегистрировано 4,5 млн пациентов. Это тоже в 2 раза больше, чем 15 лет назад. И эта цифра показывает только активно зарегистрированных пациентов. Истинное число больных диабетом в России примерно в 2 раза больше зарегистрированного. Причина тому – скрытое (бессимптомное) течение сахарного диабета 2-го типа на начальных этапах и, соответственно, позднее его выявление. Всероссийское эпидемиологическое исследование NATION, проведенное под эгидой Эндокринологического научного центра, показало, что распространенность сахарного диабета в России в возрасте от 20 до 79 лет составляет около 5,5% – это приблизительно 6,5 млн человек. Кроме того, исследованием Nation установлено, что примерно 20%, т. е. каждый пятый житель России, находится в группе риска по развитию сахарного диабета, т. е. около 30 млн жителей. По данным статистики, хорошо известно, что ежегодно примерно 7–10% людей с преддиабетом становятся больными явным диабетом.

– В чем все-таки причина столь бурного развития эпидемии сахарного диабета? В накоплении дефектных генов в популяции или резко изменившемся образе жизни и пищевых привычках современного человека? Все вместе или что-то совсем другое?

– Почему так происходит? К сожалению, у большинства современных людей есть гены предрасположенности к развитию сахарного диабета. Основной вопрос, почему у одних эти гены активизируются и оказывают свое вредоносное действие в виде инсулинорезистентности и накопления жира, а у других могут никогда в жизни не реализоваться? Больше шансов на «молчание» генов, ответственных за развитие нарушений метаболизма глюкозы, у тех, кто правильно питается, много двигает-



ся, занимается спортом. Поэтому так важно соблюдать разумный ЗОЖ, обращать внимание на количество полученных с пищей и потраченных на движение калорий. Спорт, плавание, фитнес-залы должны становиться потребностью смолоду, со школьной скамьи и даже раньше. И уроки физкультуры в школах не могут иметь вольный характер, они должны быть строго обязательными.

– Марина Владимировна, Вы говорите, что в Федеральном Регистре сахарного диабета сейчас состоит на учете 4,5 млн человек! Это огромная база данных. Как Вам удается работать с такими объемами?

– Да, это реально огромные цифры и огромный труд эндокринологов страны, которые в онлайн-режиме заполняют электронные формы о тех больных сахарным диабетом, которые стоят у них на учете. Но и информация, которую мы имеем из такой базы данных, бесценна. Она позволяет оценить не только количество больных в стране на сегодняшний день, но и их прирост в динамике, наличие осложнений, причины смертности, потребность в лекарственных препаратах, эффективность и качество оказания помощи и пр. Сведения о каждом заболевшем поступают в базу Федерального регистра. Получаемая информация анализируется нашими специалистами и служит основой для разработки программ дальнейших действий.

– Есть ли какие-либо отличия в распространении заболеваемости сахарным диабетом по российским регионам? С чем они могут быть связаны?

– Да, определенные тенденции географического распределения мы можем наблюдать как для СД 1-го типа, так и для СД 2-го типа. Так, сахарный диабет 1-го типа в большей степени распространяется с юга на север и с востока на запад. Максимальная заболеваемость приходится на Северо-Западный регион: Карелию, зоны, прилегающие к Финляндии, Вологодскую, Ленинградскую области, Санкт-Петербург. В Финляндии частота сахарного диабета выше, чем в любой другой стране мира. Видимо, наша географическая и социальная близость определила и комбинацию генетических факторов риска по диабету 1-го типа населения северо-запада нашей

страны. Что интересно, буряты и якуты практически не болеют сахарным диабетом 1-го типа. У них генотип не наполнен этими опасными генами.

Сахарный диабет 2-го типа не имеет столь очевидной концентрации распространенности. Наблюдается увеличение заболеваемости с востока на запад, которая достигает своего максимума в южной части России – Кавказ, ЮФО. В данном случае объяснение лежит преимущественно в области привычной диеты населения – калорийное жирное мясное питание.

– Марина Владимировна, позволяет ли регистр оценить успешность лечения сахарного диабета по регионам, продемонстрировать разницу в результатах в зависимости от лекарственного обеспечения?

– К сожалению, между регионами существует большая разнородность, зависящая от места региона в структуре экономики страны. Богатые регионы, добытчики ресурсов, имеют больше возможностей уделять внимание проблемам здравоохранения и лекарственного обеспечения всех категорий пациентов, в том числе с сахарным диабетом. Дотационные регионы, зависящие от федерального бюджета, в меньшей степени могут обеспечить пациентов всем необходимым. Практически все лекарства для лечения сахарного диабета и других эндокринных заболеваний входят в список ЖВНЛП, что позволяет регионам закупать эти лекарства для обеспечения своих больных. Однако не все регионы могут позволить себе закупать инновационные, а следовательно более дорогие, лекарства. Конечно, инсулин для всех нуждающихся больных во всех регионах выписывается бесплатно. В приоритете дети до 18 лет и беременные – они получают самые современные классы инсулинов – аналоги генно-инженерного инсулина человека. Вы спросите: «Чем аналоги инсулина человека лучше, чем обычный инсулин человека?» И те и другие хорошо снижают сахар! Но нам важны отдаленные результаты и частота развития осложнений. Мы провели ретроспективный анализ базы данных Федерального регистра сахарного диабета, где проследили судьбу больных СД 1-го типа в течение 10 лет. Мы выделили 2 группы больных: пациенты первой группы все 10 лет получали только обычные инсулины человека, а пациенты второй группы – только аналоги инсулинов человека. В итоге мы получили достоверную разницу не только в качестве контроля сахара крови, но и в частоте развития сосудистых осложнений: частота развития диабетической ретинопатии и нефропатии через 10 лет была в 2 и 1,5 раза соответственно ниже в группе больных на аналогах инсулина человека. То есть благодаря регистру мы смогли получить достоверные доказательства преимуществ применения аналогов инсулина в рутинной клинической практике. Помимо доказательств клинических преимуществ аналогов инсулина, полученные данные демонстрируют очевидную фармакоэкономическую выгоду применения аналогов инсулина. Самые необходимые таблетированные сахароснижающие препараты во всех регионах доступны, и их стоимость покрывается государ-

ством. Обеспеченность новейшими препаратами различается от региона к региону. Безусловно, не все пациенты нуждаются в новейших препаратах. Но всегда есть категории пациентов, которым показан перевод на эти средства. Диабетология стремительно развивается: каждые 2 года появляются новые препараты, а порой и новые классы препаратов, и они не только обладают мощным сахароснижающим действием, но и протекторными свойствами в отношении сердца, сосудов и почек. При этом не вызывают гипогликемических состояний. К ним относятся препараты инкретинового ряда (ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП), блокаторы обратной реабсорбции глюкозы в почках. Новейшие препараты позволяют большинству пациентов эффективно и безопасно регулировать заболевание.

– Все ли аналоговые инсулины одинаковые и есть ли какие-то существенные отличия между ними?

– Генно-инженерные аналоги инсулина человека были созданы для того, чтобы максимально полно имитировать профиль действия эндогенного инсулина: прандиальные аналоги имитируют быструю фазу секреции инсулина в ответ на прием пищи, а базальные аналоги – секрецию инсулина в течение дня между едой. Это, действительно, революция в инсулинотерапии. Но даже эти «продвинутые» инсулины не перестают совершенствоваться. Так, была задача сделать базальные аналоги инсулина совершенно беспиковыми, с минимальной вариабельностью действия для снижения опасности развития на них гипогликемии. И это получилось! Среди них стоит отметить такие препараты, как деглудек (Тресиба) и гларгин 300 ЕД/мл (Туджео), отличающиеся наименьшим риском развития гипогликемии в целом, и особенно в ночные часы. Инсулин деглудек приобрел эти достоинства вследствие особого преобразования мультигексамерной цепочки инсулина в подкожном депо с последующим медленным высвобождением до мономеров, а гларгин 300 ЕД/мл (Туджео) – вследствие увеличения концентрации инсулина гларгина в 3 раза. Ввиду того, что скорость высвобождения молекул инсулина гларгина из депо пропорциональна площади депо препарата, то меньший объем Туджео обеспечивает более медленное выделение инсулина гларгина в сравнении с гларгином 100 ЕД/мл (Лантусом). В результате этого применение Туджео сопровождается более контролируемым, постепенным высвобождением инсулина и, соответственно, более равномерным и длительным снижением концентрации глюкозы в крови. Проведенные клинические рандомизированные исследования доказали достоверное снижение ночных гипогликемий на этих препаратах инсулина.

– Эндокринология действительно отличается стремительным развитием и науки, и технологий. Что из новостей диабетологии Вам бы хотелось особо выделить?

– Новые препараты могут быть расчудесными и суперэффективными, но если человек сам не проверяет уровень сахара практически ежедневно по несколько

раз, то компенсировать сахарный диабет идеально не получится. Дозировка большинства препаратов зависит от текущих показателей сахара крови. Необходимы данные по гликемии практически в режиме реального времени, чтобы пациент мог осознанно увеличивать либо уменьшать дозу. В большей степени это относится к пациентам с сахарным диабетом 1-го типа на инсулинах и к пациентам с диабетом 2-го типа, получающим инсулинотерапию. Такие люди должны по 5 раз в день проверять уровень сахара – до еды, после еды, перед сном. Порой даже и ночью. У всех для этого есть глюкометры. Так было до сегодняшнего дня. Но мы живем в революционное, в хорошем смысле слова, время. Революция произошла в начале этого года, когда был зарегистрирован прибор, который позволяет проверять сахар крови без прокалывания пальца.

Это, конечно, спасение для пациентов, пальцы которых вообще перестают что-либо чувствовать. Для детей это еще и больно. Да и трудоемко. Новый прибор Фристайл Либрз Флэш-мониторинг позволяет поместить на плечо сенсор с тоненькой иголкой, которая попадает в подкожную интерстициальную жидкость. Сенсор мониторирует уровень глюкозы, а показания считываются с помощью специального сканера, который подносится к сенсору, установленному на плече. Сканер выглядит как мобильный телефон с экраном, на котором появляются текущее показание гликемии и график, показывающий изменение уровня глюкозы в течение суток. Частота измерения сахара сенсором составляет один раз в минуту. Прибор способен вычислить тренд к снижению или повышению уровня сахара, что дает возможность своевременно принять необходимые меры. Сенсор водостоек и надежен в креплении, с ним можно плавать, принимать душ, заниматься спортом. Один сенсор работает в течение 14 дней, затем его нужно заменить на новый. Замена сенсора – очень простая процедура, доступная самому

пациенту. Отклеивается старый, приклеивается новый, а считывающее устройство остается прежним. Еще раз хочу отметить, что это действительно революция в самоконтроле гликемии.

– Марина Владимировна, как Вы видите развитие эндокринологической службы в будущем?

– Я очень оптимистично смотрю в будущее и вижу возможности очень эффективного развития нашей службы. Огромную поддержку в этом плане оказывает Министерство здравоохранения РФ! В 2017 г. в стране Министерство здравоохранения выделило 20 национальных федеральных центров по различным областям медицины. Эндокринологический научный центр вошел в этот список и теперь носит название «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (НМИЦ эндокринологии)». Министерство возлагает большую ответственность на такие центры. В задачи Национального центра входит совершенствование эндокринологической службы в стране, повышение качества оказания эндокринологической помощи в каждом регионе, повышение качества подготовки специалистов-эндокринологов, развитие телемедицинской службы и консультирования, что позволит практически в круглосуточном режиме выходить на связь с регионами. Будут решаться проблемы подготовки кадров и образовательная политика. На базе центра уже организован Институт высшего и дополнительного образования, задачей которого является создание и внедрение единых образовательных программ и стандартов по клинической эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии.

Такие преобразования, безусловно, позволят повысить качество эндокринологической службы на более высокий уровень.



Беседовала Ирина Филиппова

ИНЪЕКЦИЯ МОЖЕТ ЗАМЕНИТЬ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО У ПАЦИЕНТОВ С АРТРИТОМ

При ухудшении состояния пациентов с остеоартритом операция по протезированию сустава является единственным вариантом решения проблемы. Несмотря на то что данные процедуры успешно проводятся в настоящее время, для некоторых пациентов, особенно это касается молодых пациентов, такое хирургическое вмешательство может привести к ограничению подвижности и необходимости проведения дополнительных операций. Группа американских ученых полагает, что возможно сократить необходимость в проведении данных операций с помощью инъекций.

Исследователи изучали новую небольшую молекулу, названную «регулятором роста и дифференциации хрящевой ткани» (RCGD 423). Разработанный препарат действует на рецептор гликопротеин 130, который получает два типа сигналов, которые способствуют развитию хрящевой ткани и запускают хроническое воспаление. RCGD 423 усиливает получение сигналов роста хрящевой ткани, блокируя воспалительные сигналы, которые ведут к дегенерации.

В ходе исследований в лабораторных условиях ученые обнаружили, что препарат помог клеткам хрящевой ткани суставов пролиферировать. Когда ученые сделали мышам инъекцию, наблюдалось улучшение восстановления поврежденных хрящевой ткани.

Исследователи отмечают, что инъекционная терапия не способна вылечить артрит, однако может задержать прогрессирование артрита до тех стадий заболевания, когда необходимо протезирование суставов.

Авторы исследования видят потенциал RCGD 423 не только в лечении артрита. Ученые полагают, что RCGD 423 может привести к разработке совершенно нового класса противовоспалительных препаратов.



ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА: ВОПРОСЫ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА

Заболеть сахарным диабетом (СД) неуклонно возрастает. В России, как и во многих странах, СД является социально значимым заболеванием, при этом пациенты с СД 2 типа составляют 85–90% от общего количества лиц с диабетом. Выработка тактики лечения больных СД 2 в настоящее время является одной из самых актуальных задач современной медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 и метформина.

E.V. BIRYUKOVA, MD, Prof.

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: SELECTING THE RIGHT OF ANTIHYPERGLYCEMIC MEDICATION

The incidence of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing. In Russia, as in many countries, diabetes is a socially significant disease, while patients with type 2 diabetes account for 85–90% of the total number of people with diabetes. The development of optimal treatment tactics for diabetes mellitus is now one of the most urgent tasks of modern medicine.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin.

При недостаточно эффективном лечении СД 2 может значительно ограничивать жизнь пациентов, приводить к ранней инвалидизации и преждевременной смертности из-за развития сосудистых осложнений, которые и определяют тяжесть недуга и ущерб, причиняемый обществу. Современная стратегия сахароснижающей терапии направлена на предупреждение прогрессирования заболевания и развития хронических осложнений, ведущей причиной чего является глюкозотоксичность.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 57 лет, обратилась с жалобами на прибавку массы тела, повышенный аппетит.

Анамнез заболевания: росла и развивалась нормально. В юности активно занималась спортом, с 45 лет отмечает постепенное увеличение массы тела. Два года назад при пробе с нагрузкой глюкозой выявлено НТГ, были даны рекомендации по модификации образа жизни. При очередном обследовании выявлено повышение глюкозы крови натощак до 9,0 ммоль/л, при повторном исследовании – 8,9 ммоль/л, был поставлен диагноз СД 2 типа и назначен метформин по 850 мг 2 р/сут, доза которого в дальнейшем была увеличена до 2000 мг/сут.

Анамнез жизни: образование – высшее (преподаватель). Не курит, алкоголь не употребляет; малоподвижный образ жизни. Наследственность отягощена СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): отец страдает СД 2, у матери был инфаркт миокарда (в 65 лет). Физиологическая менопауза с 49 лет. Перенесенные заболевания: детские инфекции, холецистэктомия, артериальная гипертензия (с 50 лет), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В настоящее время регулярно принимает метформин (2000 мг/сут), фозиноприл (40 мг/сут), индапамид ретард (1,5 мг/сут), урсодезоксихолевую кислоту (750 мг/сут).

При физикальном осмотре выявлено: рост – 162 см, вес – 85,5 кг, ИМТ – 32,6 кг/м², окружность талии – 91 см. Кожные покровы – обычной окраски и влажности; отеков нет. Аускультация легких – без особенностей; частота дыхания – 17 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2 тона на аорте; частота сердечных сокращений – 70 в 1 мин. АД – 140/82 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный; печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, безболезненна, однородной структуры.

При проведении лабораторных исследований получены следующие результаты:

- клинический анализ крови: в норме; клинический анализ мочи: в норме, за исключением глюкозурии (10,8 ммоль/л);
- биохимический анализ крови: общий белок – 70 г/л, гликемия – 9,4 ммоль/л, мочевины – 5,8 ммоль/л, креатинин – 87 мкмоль/л, АСТ – 38 е/л, АЛТ – 64 е/л, общий холестерин (ХС) – 6,5 ммоль/л, триглицериды – 2,1 ммоль/л; ХС ЛПНП – 3,0 ммоль/л; ХС ЛПВП – 1,2 ммоль/л, общий кальций – 2,3 ммоль/л, натрий – 138,0 ммоль/л; СКФ – 64 мл/мин/1,73 м²;
- HbA1c – 8,3%, постпрандиальная гликемия – 12,0 ммоль/л;
- ТТГ – 2,52 мМЕ/л.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 72 в 1 мин. Гипертрофия левого желудочка.

ЭхоКГ: синусовый ритм, ЧСС 88 в 1 мин, гипертрофия левого желудочка (толщина стенок – 1,4 см), зона локальной гипокинезии не выявлена, ФВ – 62%.

УЗИ органов брюшной полости: эхопризнаки НАЖБП. Консультация окулиста, заключение: ОУ – непролиферативная ретинопатия.

Таким образом, у нашей пациентки СД 2 на фоне ожирения 1 степени, артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии с существенным отличием отдельных

Таблица 1. Целевые показатели контроля липидного обмена (женщины)

Показатели	Целевые значения, ммоль/л
Общий холестерин	< 4,5
Холестерин ЛПНП	< 2,5*
Триглицериды	< 1,7
Холестерин ЛПВП	> 1,3

* – для лиц с ССЗ и/или ХБП С3а и более < 1,8 ммоль/л или снижение уровня холестерина ЛПНП на 50% и более от исходного

показателей от целевых уровней (табл. 1). Также у пациентки выявлены микроальбуминурия (МАУ) и незначительное снижение СКФ.

СД 2 проходит в своем развитии несколько стадий. Начальные нарушения углеводного обмена возникают за 6–8 лет до момента диагностики СД 2. При манифестации СД 2 секреция инсулина в среднем снижается на 50%, а чувствительность тканей к инсулину – на 70%. Именно этот период заболевания представляется наиболее значимым для предотвращения дальнейшей потери инсулиносекреторного потенциала β -клеток, от которой зависит результат терапии.

Окончательный диагноз СД 2 уточняется рядом лабораторных исследований, основанных на диагностических критериях ВОЗ (1999–2006) (табл. 2) [1].

Таблица 2. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2006)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 ч после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
Через 2 ч после ПГТТ	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Или случайное определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Нарушение толерантности к глюкозе		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
Через 2 ч после ПГТТ	$\geq 7,8$ и < 11,1	$\geq 7,8$ и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	$\geq 5,6$ и < 6,1	$\geq 6,1$ и < 7,0
Через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	< 7,8

Примечание. Натощак – уровень глюкозы утром после предварительного голодания не менее 8 ч и не более 14 ч. Случайное – уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

С 2011 г. для диагностики СД 2 одобрено использование уровня HbA1c – интегрального показателя, который отражает средний уровень гликемии за предшествующие 2–3 мес. (табл. 3).

Таблица 3. Уровень HbA1c в диагностике нарушений углеводного обмена

Уровень HbA1c, %	Характеристика состояния
<5,7	Норма
5,7–6,4	Высокий риск СД
$\geq 6,5$	СД

Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

Лечение СД 2 у коморбидной пациентки является сложной клинической задачей, ее решение в первую очередь заключается в персонализированном подходе к пациентке с определением индивидуального целевого уровня HbA1c – основы выбора стратегии фармакотерапии. Выбор индивидуальных целей лечения СД 2 зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (табл. 4).

Таблица 4. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%
ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни			

С учетом клинического профиля индивидуальный целевой уровень HbA1c для нашей пациентки – <7,0%.

Прежде чем переходить к вопросам фармакотерапии СД 2, следует подчеркнуть важность немедикаментозных подходов к лечению и проведения регулярного самоконтроля гликемии (СКГ), без которых любая фармакотерапия будет неэффективна.

Основная цель фармакотерапии СД 2 – снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений посредством достижения целевых параметров гликемического контроля. Сложная патофизиология СД 2 является обоснованием фармакотерапии с воздействием на различные патогенетические нарушения, которая обеспечит

большой сахароснижающий потенциал и поддержание оптимального контроля гликемии по мере прогрессирования заболевания

Согласно Российскому алгоритму специализированной медицинской помощи больным СД, предлагаются старт и интенсификация сахароснижающей терапии в зависимости от исходного уровня HbA1c с поэтапным включением сахароснижающих средств [1]. Современные тенденции фармакотерапии СД 2 заключаются в предпочтении подходов, направленных на замедление и предотвращение нарушения функции β -клеток, широкое применение комбинированной терапии, а также предотвращение клинической инерции [2].

В обсуждаемой клинической ситуации с учетом прогрессирующего характера заболевания, неудовлетворительного контроля гликемии на фоне метформина необходимо интенсифицировать сахароснижающую терапию. Приоритет должен быть отдан препаратам с минимальным риском гипогликемических состояний.

Возможности лечения заболевания значительно расширились с внедрением в клиническую практику фиксированных комбинаций (ФК), поскольку разнонаправленное действие составляющих ФК на патогенетические механизмы развития СД 2 приводит к усилению клинико-фармакологических эффектов и, соответственно, к улучшению клинических исходов [3]. Аргументом в пользу применения ФК является и решение проблемы низкой приверженности больных СД 2 лечению, повышение которой – один из наиболее реальных способов улучшения его результатов. Упрощение схемы фармакотерапии, простой и удобный режим дозирования представляют собой одну из эффективных стратегий лечения СД 2, ибо сокращают возможность отклонений от режима приема и соблюдения конкретных дозировок препаратов.

В этом плане интерес представляет первый масштабный метаанализ S. Han et al. [4], в котором сравнивалась эффективность контроля гликемии при использовании ФК и свободной комбинации. Он был основан на результатах 10 клинических исследований с участием 70 573 пациентов с СД 2. Применение ФК ассоциировалось с более низким уровнем HbA1c; средняя разница по данному показателю между группами составила -0,53% (95% ДИ: -0,78 -0,8; $p < 0,0001$).

В последние годы особое внимание клиницисты уделяют комбинации ингибитора ДПП-4 и метформина [5, 6]. Одновременное воздействие на различные патофизиологические нарушения обеспечивает большой сахароснижающий потенциал: согласно результатам исследований, снижение HbA1c может достигать 1,7% (рис. 1). Основной точкой приложения ингибиторов ДПП-4 является фермент ДПП-4, ингибирование которого замедляет деградацию эндогенных глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП), тем самым пролонгируя их взаимодействие с собственными рецепторами и физиологическое действие. Продлевающие активность эндогенных инкретинов ингибиторы ДПП-4 обладают глюкозозависимым механизмом действия, благодаря чему имеют высокую степень безопасности.

Механизм действия ингибиторов ДПП-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина, которые обусловлены несколькими механизмами, не связанными со стимуляцией секреции инсулина β -клетками. Это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей, хотя преобладающим является влияние на гепатическую продукцию глюкозы. За антигипергликемический эффект метформина ответственны несколько механизмов, причем основное его действие осуществляется

на уровне митохондрий гепатоцитов [7, 8]. Молекулярной мишенью действия метформина является аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК), ключевой фермент клеточного метаболизма и энергетического баланса. Опосредованная метформином активация АМФК приводит к восстановлению энергетического гомеостаза путем увеличения поглощения глюкозы в скелетных мышцах и подавления глюконеогенеза в печени. Кроме того, метформин модулирует активность инкретиновой оси и повышает уровень ГПП-1, что выступает как дополнительный довод в пользу применения комбинации метформина и ситаглиптина для лечения СД 2 [9].

Метформин быстрого высвобождения (БВ) требует двукратного приема в сутки. Использование лекарственной формы препарата медлен-

Рисунок 1. Стартовая комбинированная терапия ситаглиптином и метформином обеспечивает снижение уровня HbA1c на протяжении 104 недель

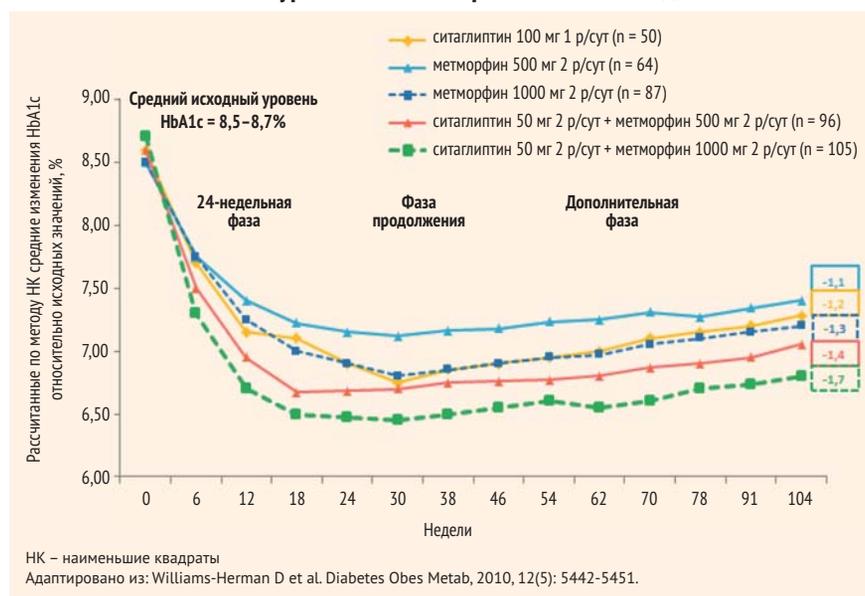
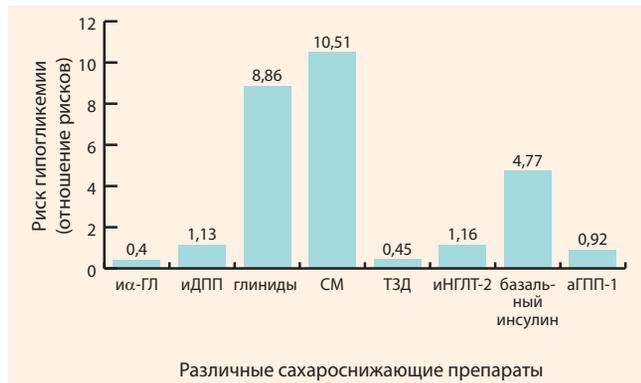


Рисунок 2. Риск гипогликемии по сравнению с плацебо при добавлении к метформину различных сахароснижающих препаратов [10, 11]



ного высвобождения (МВ), или Лонг (принимается один раз в день), позволяет обеспечить такую же эффективность, как и при лечении метформином БВ и важные преимущества в виде уменьшения нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, что в целом способствует улучшению переносимости и повышению приверженности лечению.

Важно, что такая комбинация характеризуется низким риском гипогликемий (рис. 2). Уместно напомнить, что применение метформина непосредственно не вызывает высвобождение инсулина, а в свою очередь иДПП-4

обладают глюкозозависимым сахароснижающим эффектом (т. е. оказывают влияние на β -клетки только при повышенном уровне гликемии). Безусловным преимуществом комбинации ситаглиптина и метформина в качестве сахароснижающей терапии является и нейтральное влияние на массу тела нашей пациентки с СД 2.

Идея сочетания двух сахароснижающих препаратов с наиболее безопасным профилем действия воплотилась в создании инновационной ФК ситаглиптина и метформина МВ – Янумет Лонг (ситаглиптин 50 мг + метформин 1000 мг), что расширяет возможности современной комбинированной терапии СД 2. Препарат применяют всего один раз в сутки, что положительно сказывается на приверженности больных СД 2 лечению. Важно, что каждый из компонентов в составе препарата Янумет Лонг давно используется в клинической практике и имеет большую доказательную базу [7, 8, 12, 13].

Таким образом, в обсуждаемом клиническом случае наиболее целесообразной представляется комбинация метформина и и-ДПП 4, которая обладает всеми преимуществами одновременного назначения препаратов этих 2-х групп – высокой эффективностью, низким риском гипогликемии и нейтральным влиянием на массу тела; а в случае применения ФК дополнительным достоинством – возможностью однократного суточного приема.

Наряду с рекомендациями по немедикаментозной терапии пациентке был назначен Янумет Лонг 50/1000 мг однократно вечером 2 табл., во время ужина. Одновре-

Янумет

- ✓ Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, эффективно снижает уровень HbA1c на 3,6%. Ситаглиптин обладает доказанной безопасностью с 10-летним опытом применения.^{1,2,7}
- ✓ Эффективная фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина. Ситаглиптин в комбинации с метформином не увеличивает риск развития гипогликемий и может приводить к снижению массы тела.^{3,4,5}
- ✓ Препарат выбора для стартовой терапии пациентам с СД 2 типа и уровнем HbA1c от 7,6-9,0%.³

Янувия первый партнер к метформину³

Реклама.

Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУВИЯ® (ситаглиптин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей младше 18 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность, панкреатит.

Основные побочные эффекты: гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея. В постригистрационных исследованиях (всё в препарате не установлено) – реакции гиперчувствительности, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, острый панкреатит, аневризм геморрагическую и мерцательную формы с летальным и без летального исхода. Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУМЕТ® (ситаглиптин + метформин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет 1 типа, заболевание почек или снижение функции почек, состояние гипоксии, острый или хронический метаболический ацидоз, проведение инсультотерапии после хирургических операций и травм, печеночная недостаточность, алкоголизм, беременность, лактоацидоз, период грудного вскармливания, применение в течение не менее чем 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: у пожилых.

Основные побочные эффекты: диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе.



Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией применения, предоставленной компанией-производителем.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компаниями способами, отличными от описанных в инструкции по применению.
Адрес: 000 «МД» Фармасьютикалс, Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, БЦ «Павловский»
Тел: +7 495 916-71-00; факс: +7 495 916-70-94; www.msd.ru БАВ-1173008-0008.02.2016

¹ по сравнению с комбинацией сульфонилмочевина + метформин.

1. Engel SS et al. Endocr Pract. 2013;19:751-757

2. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queyai.cfm>

3. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 7-й выпуск, 2015

4. Arachavaletta R et al. Diabetes Obes Metab. 2013;15:160-168

5. Valensi P et al. Diabetes & Metabolism 41 (2015) 231-238

6. Перечень ЖНВЛП. Распоряжение правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р, г. Москва, приложение № 1

7. <http://clinicaltrials.gov>

8. <http://galienfoundation.org/en/website/hall-of-fame/priz-galien-usa-winners>

Янумет®
(ситаглиптин/метформин, MSD)

1 раз в день
Янувия®
(ситаглиптин, MSD)

менно рекомендована терапия статинами – розувастатин 10 мг/сут, поскольку показатели липидного спектра крови не соответствовали целевым для больных СД 2. Рекомендовано продолжить антигипертензивную терапию (ИАПФ + тиазидоподобный диуретик), т. к. достигнут контроль уровня АД.

Оценка эффективности лечения через 3 мес. показала, что удалось добиться снижения уровня HbA1c до целевого – 6,8%, гликемии натощак и постпрандиальной – < 7 ммоль/л и 9 ммоль/л соответственно, уровень АД составил 136/80 мм рт. ст., концентрация ХС ЛПНП снизилась до 2,3 ммоль/л. При наблюдении за пациенткой на протяжении 2-х лет сохранялся достигнутый гликемический контроль.

Для нашей пациентки важен вопрос долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающей терапии. С учетом наличия кардиоваскулярных факторов риска (СД 2, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, микроальбуминурия) у нашей пациентки преимущество препарата Янумет Лонг также состоит в хорошем профиле безопасности каждого из компонентов ФК в отношении риска развития ССЗ.

В частности, в масштабном исследовании TECOS ситаглиптин показал высокую кардиоваскулярную безопасность, включая отсутствие повышения риска сердечной недостаточности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [14].

Собственно инсулинорезистентность (ИР), вне зависимости от других значимых факторов риска ангиопатий, включая гипергликемию, дислипидемию, курение, значимо увеличивает предрасположенность к развитию ССЗ, способствуют развитию их неблагоприятного прогноза [15]. Кроме того, степень ИР является независимым предиктором прогрессирования поражения почек [16].

В отношении метформина еще со времен исследования UKPDS была отмечена способность препарата предот-

вращать макроваскулярные осложнения СД 2, не повышая при этом гипогликемических рисков, не оказывая влияния на массу тела. В дальнейшем и другие исследования показали снижение сердечно-сосудистой и общей смертности среди больных СД 2, получавших метформин в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. В частности, результат Канадского ретроспективного анализа базы данных пациентов (Saskatchewan Health databases, n = 12 272) показал значительное сокращение общей и сердечно-сосудистой смертности на 40% и 36% соответственно [17]. В исследовании PRESTO (Prevention of Restenosis with Trilast and its Outcomes) применение метформина ассоциировалось с улучшением прогноза – снижением риска развития всех клинически значимых событий (28%), инфаркта миокарда (69%) и смертности от всех причин (61%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует возможность эффективного и безопасного контроля уровня глюкозы крови у пациентки с СД 2, начиная со старта сахароснижающей терапии. Сохраняя все известные достоинства ситаглиптина и метформина МВ (эффективный контроль гликемии, низкий риск гипогликемий, нейтральное влияние на массу тела, хороший профиль безопасности), новая форма – Янумет Лонг позволяет улучшить приверженность лечению СД 2. Применение ФК Янумет Лонг на различных этапах терапии заболевания делает достижение и поддержание безопасного долгосрочного гликемического контроля вполне реальной целью и имеет определяющее значение для улучшения прогноза СД 2. 

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 8-й выпуск. М., 2017/ Standards of specialized medical care in diabetes. Edited by Dedov II, Shestakova MV, 8th Issue. M., 2017.
2. Bianchi C, Daniele G, Dardano A, Miccoli R, Del Prato S. Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2 Diabetes. *Drugs*, 2017, 77(3): 247-264.
3. Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med*, 2010, 27(7): 739-743.
4. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2012, 8(6): 969-977.
5. Liu Y, Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(2): 111-117. doi: 10.1111/dom.12128. Epub 2013 Jun 3.
6. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(1): 30-37. doi: 10.1111/dom.12174. Epub 2013 Jul 16.
7. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2013, 5: 6. doi.org/10.1186/1758-5996-5-6.
8. Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, Mikiciuk-Olasik E, Sikora J. Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, 23: 1-19.
9. Shinmura K, Negoro T, Shimizu S et al. Metformin modulates GLP-1- and GIP-mediated intracellular signaling under normoglycemic conditions. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, 2013, 3: 263-270.
10. Liu S-C et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2012, 14: 810-820.
11. Zhang Q et al. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014 Sep, 105(3): 313-321. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.006. Epub 2014.
12. Ahren B. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2010, 3: 31-41.
13. Engel SS, Golin GT, Shapiro D et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013, 12(1): 3. www.cardiab.com/content/12/1/3.
14. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242.
15. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16(7): 419. doi: 10.1007/s11883-014-0419-z.
16. De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, Trischitta V. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28: 29-36.
17. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea Monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25: 2244-2248.
18. Kao J, Tobis J, McClelland RL. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 1347-1350. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.028.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Для достижения и удержания оптимального гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа необходимо сочетание изменения образа жизни и медикаментозной терапии. В настоящее время используются различные сахароснижающие препараты с разным механизмом действия – как таблетированные, так и инъекционные формы. В статье приведены данные о современных подходах к выбору сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, пероральные сахароснижающие препараты, гликированный гемоглобин.

T.B. MORGUNOVA, V.V. FADEEV, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Combination of lifestyle changes and drug therapy is necessary to achieve and maintain optimal glycemic control in type 2 diabetes. Currently, various hypoglycemic drugs of both tableted and injectable forms with different mechanisms of action are used. The article presents data on modern approaches to the selection of glucose reducing drugs for type 2 diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus type 2, treatment, oral hypoglycemic drugs, glycated hemoglobin.

Хорошо известно, что число больных сахарным диабетом (СД) неуклонно растет. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040 г. СД будет страдать 642 млн человек [1]. Предполагается, что число больных СД 2-го типа в течение следующих 20 лет удвоится, что обусловлено старением популяции, ростом числа людей с ожирением и увеличением этнических групп высокого риска развития диабета в мире [2].

При ведении пациентов с СД 2-го типа для достижения и удержания адекватного гликемического контроля необходимо сочетание модификации образа жизни и подбора медикаментозной терапии. Достижение целевых значений гликемического контроля способствует снижению риска развития макро- и микрососудистых осложнений. Однако только около 50% пациентов с диабетом достигают целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [3].

За последние годы значительно увеличилось число сахароснижающих препаратов для лечения СД 2-го типа. Подбор сахароснижающей терапии основан на определении индивидуальных целей лечения, которые устанавливаются исходя из возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии. Например, согласно Российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, для пациентов среднего возраста без тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии, а также для пациентов молодого возраста, но с уже имеющимися тяжелыми макрососудистыми осложнениями и/или риском тяжелой гипогликемии, для людей молодого возраста и без тяжелых осложнений целевой уровень HbA1c будет < 6,5% [1].

В настоящее время используются разные классы сахароснижающих препаратов. Выбор тактики лечения пациента с СД 2-го типа зависит в значительной степени от исходного уровня HbA1c, а также от доминирующей клинической проблемы [1]. При уровне HbA1c 6,5–7,5% пациенту с СД 2-го типа можно начинать лечение с монотерапии. Препаратом первой линии для лечения пациентов с СД 2-го типа является метформин при отсутствии противопоказаний к его назначению [1, 4, 5]. Широкое применение метформина в качестве препарата первой линии связано прежде всего с его эффективностью (в монотерапии он способствует снижению HbA1c на 1–2%), отсутствием прибавки веса и низким риском гипогликемии. В качестве монотерапии можно использовать и другие альтернативные препараты, отдавая предпочтение средствам с минимальным риском гипогликемий: ингибиторам дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4), агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) [1].

В целом метформин характеризуется хорошим профилем безопасности, его можно применять в комбинации с другими сахароснижающими средствами: производными сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионами, ИДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2. Комбинация сахароснижающих препаратов должна назначаться при недостижении целевых значений гликемического контроля или при исходно высоких значениях HbA1c (7,6–9,0%). Выбор в значительной степени будет определяться такими факторами, как предпочтения пациента, переносимость, кратность приема и стоимость; препараты должны воздействовать на разные механизмы развития болезни [6, 7].

Хорошо известно, что в основе развития СД 2-го типа лежит дисфункция β -клеток и инсулинорезистентность. Пациенты с ожирением находятся в состоянии гиперин-

сулинемии, необходимой для преодоления имеющейся инсулинорезистентности. Со временем функция β -клеток ухудшается, что в дальнейшем приводит к нарушениям углеводного обмена. Важную роль в патогенезе СД 2-го типа играет нарушение «инкретинового эффекта», обусловленного действием ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП). Концентрации ГИП и ГПП-1 в плазме крови натошак низкие, однако в норме после приема пищи их секреция резко возрастает. После высвобождения ГПП-1 и ГИП быстро метаболизируются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4). В последние годы в практике широко применяются препараты, воздействующие через систему инкретинов, – агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4, обеспечивающие удлинение действия эндогенного ГПП-1. «Инкретиновый эффект» был впервые описан в 1964 г. в эксперименте, когда ответ со стороны секреции инсулина был более выраженным при пероральном применении глюкозы, чем при ее внутривенном введении. В дальнейшем было показано, что нарушение инкретинового эффекта наблюдается у пациентов с СД 2-го типа, но проявляется уже со стадии нарушения толерантности к глюкозе и у пациентов с ожирением. Снижение инкретинового эффекта обусловлено рядом факторов: снижением массы β -клеток, снижением активности ГИП, кроме того, степень снижения инкретинового эффекта ассоциирована со степенью гипергликемии [2].

Препараты из группы иДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4, вследствие чего эндогенные инкретины не разрушаются, их концентрация возрастает примерно в 2–5 раз. К классу иДПП-4 относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин. Снижение HbA_{1c} на фоне приема аГПП-1 составляет 0,8–1,8%, иДПП-4 – 0,5–1,0% [1]. **Алоглиптин** (Випидия®) – эффективный, высокоселективный ингибитор ДПП-4. Его селективность в отношении фермента ДПП-4 в 10 000 раз выше, чем к ДПП-2, ДПП-8 и ДПП-9. Препарат выпускается в таблетированной форме в дозировках 12,5 и 25 мг. Эффективность алоглиптина изучена в различных исследованиях; в 2-летнем исследовании ENDURE было продемонстрировано устойчивое сахароснижающее действие препарата. В проведенном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали терапию препаратами алоглиптин и глипизид в комбинации с метформином у пациентов с СД 2-го типа. Продолжительность лечения составила 104 недели. Снижение уровня HbA_{1c} к 104 неделе составило -0,68%, -0,72% и -0,59% в группе алоглиптина 12,5; 25 мг и глипизида соответственно. В группе терапии алоглиптином в дозе 25 мг к 104 неделе лечения значительно большее число пациентов (48,5%) достигло уровня HbA_{1c} \leq 7% по сравнению с группой пациентов, принимавших глипизид ($p = 0,004$). По результатам проведенного исследования был сделан вывод об эффективном снижении уровня гликемии и HbA_{1c} при добавлении алоглиптина к монотерапии метформином и о том, что алоглиптин в дозировке 25 мг лучше удерживал гликемический контроль по сравнению с глипизидом на протяжении 2 лет терапии ($p = 0,010$) [8].

В дальнейшем при анализе числа пациентов, достигших уровня HbA_{1c} \leq 7,0% к 104-й неделе или снижения \geq 0,5% по сравнению с исходными значениями без прибавки веса и гипогликемии, показано, что доля таких пациентов на терапии алоглиптином 12,5 и 25 мг была значимо выше по сравнению с терапией глипизидом (24,2, 26,9 и 10,7% пациентов; 22,5, 25,2 и 10,4% пациентов, соответственно; $p < 0,001$). На основании полученных данных был сделан вывод о том, что у пациентов с СД 2-го типа и неудовлетворительным гликемическим контролем на монотерапии метформином добавление алоглиптина обеспечивает более устойчивое удержание гликемического контроля без риска гипогликемий и прибавки массы тела по сравнению с глипизидом [9]. В целом хорошая переносимость, отсутствие необходимости титровать дозу, возможность назначения при снижении функции почек, низкий риск гипогликемий при применении иДПП-4 обуславливает значительное терапевтическое преимущество этих препаратов.

Терапия аГПП-1 (препараты эксенатид, эксенатид пролонгированного действия, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид) приводит к более выраженному, по сравнению с иДПП-4, снижению HbA_{1c} (на 0,8–1,8%), сопряжена с низким риском гипогликемии, снижением массы тела и артериального давления, но вместе с тем сопровождается достаточно высокой частотой нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошноты, рвоты, боли в животе) преимущественно в начале лечения.

Среди новых сахароснижающих препаратов все больший интерес вызывают препараты из группы иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин), механизм действия которых основан на снижении реабсорбции глюкозы в почках. У здоровых людей в почках фильтруется примерно 180 г глюкозы, подвергающейся практически полной реабсорбции в проксимальных канальцах. 90% глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимального канальца, в S1-сегменте. Основным переносчиком глюкозы в данном сегменте служит белок натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа. Ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах, увеличению ее экскреции с мочой и, как следствие, снижению уровня глюкозы крови. Механизм действия этих препаратов независим от инсулина, и их применение сопряжено с низким риском гипогликемии и отсутствием риска усталости. Вместе с тем, учитывая механизм действия препаратов, они будут менее эффективны при снижении функции почек. Сахароснижающий эффект иНГЛТ-2 по степени снижения HbA_{1c} составляет примерно 0,8–0,9% [1]. Кроме того, препараты этого класса способствуют снижению уровня артериального давления и массы тела. На сегодняшний день также опубликованы результаты работ по оценке эффективности длительного применения препаратов иНГЛТ-2. В двух исследованиях на протяжении 2 лет сравнивали эффективность добавления к метформину канаглифлозина или эмпаглифлозина по сравнению с глимепиридом. В обеих работах было продемонстрировано устойчивое удержание сниженного HbA_{1c} на фоне

приема ИНГЛТ-2 по сравнению с глимепиридом [10, 11]. Сходные результаты были получены и для дапаглифлози-на в сравнении с глипизидом [12].

При выборе сахароснижающего препарата необходимо учитывать прежде всего эффективность препарата (по степени снижению уровня HbA1c), его влияние на массу тела, потенциальный риск возникновения гипогликемий и нежелательных явлений. И в значительной мере выбор

препарата должен определяться доминирующей у пациен-та клинической проблемой: например, при наличии под-твержденных сердечно-сосудистых заболеваний предпо-читательными для пациентов с ожирением будут ИНГЛТ-2 (эмпаглифлозин), аГПП-1 (лираглутид), метформин [1]. 

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

ЛИТЕРАТУРА

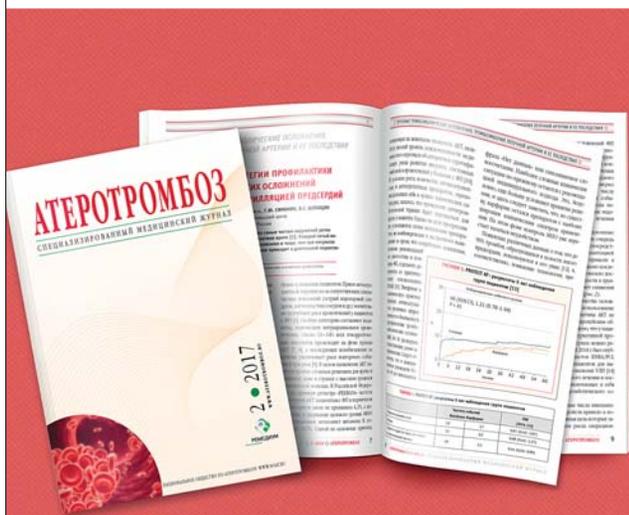
1. Алгоритмы специализированной медицин-ской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (8-й выпуск). *Сахарный диабет*, 2017, 20(15): 1-112. doi: 10.14341/DM2017158./ Standards of spe-cialized diabetes care. Edited by Dedova II, Shestakova MV. (8th edition). *Sakharny Diabet*, 2017, 20(15): 1-112. doi: 10.14341/DM2017158.
2. Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Del Cañizo-Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 2016 Sep 15, 7(17): 354-95. doi: 10.4239/wjd.v7.i17.354. Review.
3. del Cañizo-Gómez FJ, Moreira-Andrés MN. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Do we follow the guidelines? *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 65: 125-133.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Manage-ment of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 140-49.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Con-sensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 dia-betes management algorithm-2016 executive summary. *Endocr Pract*, 2016, 22(1): 84-113.
6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006, 355(23): 2427-43.
7. Seck T, Nauck M, Sheng D et al. Safety and effi-cacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(5): 562-76.
8. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of aloglip-tin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(12): 1239-46.
9. Del Prato S, Fleck P, Wilson C, Chaudhari P. Comparison of alogliptin and glipizide for composite endpoint of glycated haemoglobin reduction, no hypoglycaemia and no weight gain in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(6): 623-27.
10. Leiter LA, Yoon KH, Arias P et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 355-64.
11. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-con-trolled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet. Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9): 691-700.
12. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with met-formin. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(11): 1111-20.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

 РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

МЕТФОРМИН – ОБЩЕПРИЗНАННЫЙ ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Для терапии сахарного диабета 2-го типа могут использоваться препараты сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α-глюкозидазы, тиазолидиндионы, инкретины, аналоги ГПП-1, иНГЛТ-2 и, конечно, метформин. Он занимает центральную позицию, учитывая его роль в снижении гипергликемии и риска развития угрожающих жизни осложнений. Международная федерация по сахарному диабету ежегодно подтверждает целесообразность назначения метформина в качестве первого шага для лечения сахарного диабета 2-го типа наряду с модификацией образа жизни [1].

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, фармакотерапия, метформин.

A.M. MKRTUMYAN, MD, Prof, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
METFORMIN IS THE MOST RECOGNIZED FIRST CHOICE DRUG FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Many anti-diabetic drugs are now available to treat type 2 diabetes mellitus, including sulfonylureas, glinides, α-glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, incretin-related drugs, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors and, certainly, metformin. It holds a central position, given its role in reducing hyperglycemia and the risk of life-threatening complications. The International Diabetes Federation annually confirms the appropriateness of the appointment of metformin as a first step in the treatment of type 2 diabetes mellitus along with lifestyle modification [1].

Keywords: type 2 diabetes mellitus, pharmacotherapy, metformin.

Новые российские, а также международные и иные национальные «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» отражают главенствующую роль метформина в терапии СД2 (рис. 1, 2). Несмотря на то что на первом этапе лечения СД2, помимо назначения метформина, не исключается монотерапия иДПП-4 и аГПП-1, иНГЛТ-2 [2]. Кроме того, в любой комбинации препаратов настоятельно рекомендуется использование метформина. Он относится к фармакологическому классу бигуанидов с биодоступностью 50–60% с всасыванием из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Концентрации в плазме: C_{\max} 2 мкг/мл, t_{\max} 1–2 ч. Период полувыведения метформина около 4 ч. Препарат не метаболизируется, и, учитывая характер распределения, наблюдается высокое содержание в ЖКТ. Элиминация метформина происходит преимущественно с мочой в течение 12 ч. Максимально рекомендуемая доза составляет 3 г (3000 мг) [3].

Двумя основными эндокринными нарушениями при СД2 являются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность (рис. 3). В норме действие инсулина направлено не только на повышение периферического захвата глюкозы и ее утилизацию, но и на подавление эндогенной продукции глюкозы печенью. При наличии инсулинорезистентности оба эти действия инсулина ухудшаются. В самом деле, повышенная печеночная продукция глюкозы является важным фактором, обуславливающим показатели гипергликемии у пациентов с СД2.

Метформин уменьшает инсулинорезистентность в печени и мышцах, что составляет основу антигипергликемического действия этого препарата. Восстановление

нормогликемического состояния также снижает токсическое воздействие глюкозы на поджелудочную железу, что способствует улучшению функционирования β-клеток. Таким образом, метформину свойственно экстрапанкреатическое действие, чем и обусловлена его безопасность в отношении развития гипогликемических состояний.

Из рисунка 4 видно, что метформин не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови. Во-первых, метформин улучшает тканевую чувствительность к инсулину и, таким образом, увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц (рис. 3). Эффекты метформина на чувствительность к инсулину были количественно изучены в исследовании среди пациентов с СД2, получавших терапию в течение 1 месяца [4]. Пациентам проводился двухстадийный гиперинсулинемический клэмп (0,5 мЕД/кг и 1,0 мЕД/кг), результаты которого (с большей дозой инсулина) продемонстрированы на рисунке 5. Метформин значительно увеличивал совокупный обмен глюкозы в организме в ходе клэмпа, значительно улучшал периферическую чувствительность к инсулину. Улучшение обмена глюкозы преимущественно происходило за счет увеличения неокислительного метаболизма глюкозы с незначительным/отсутствием эффекта на ее окисление.

В ходе исследования влияния терапии метформином как на суммарную продукцию глюкозы печенью, так и глюконеогенез до и после 3-месячного лечения метформином пациентов с СД2 получены статистически значимые различия, наглядно демонстрирующие значимое снижение этих параметров в сравнении с пациентами с

Рисунок 1. Алгоритм медицинской помощи больным СД2 (IDF)

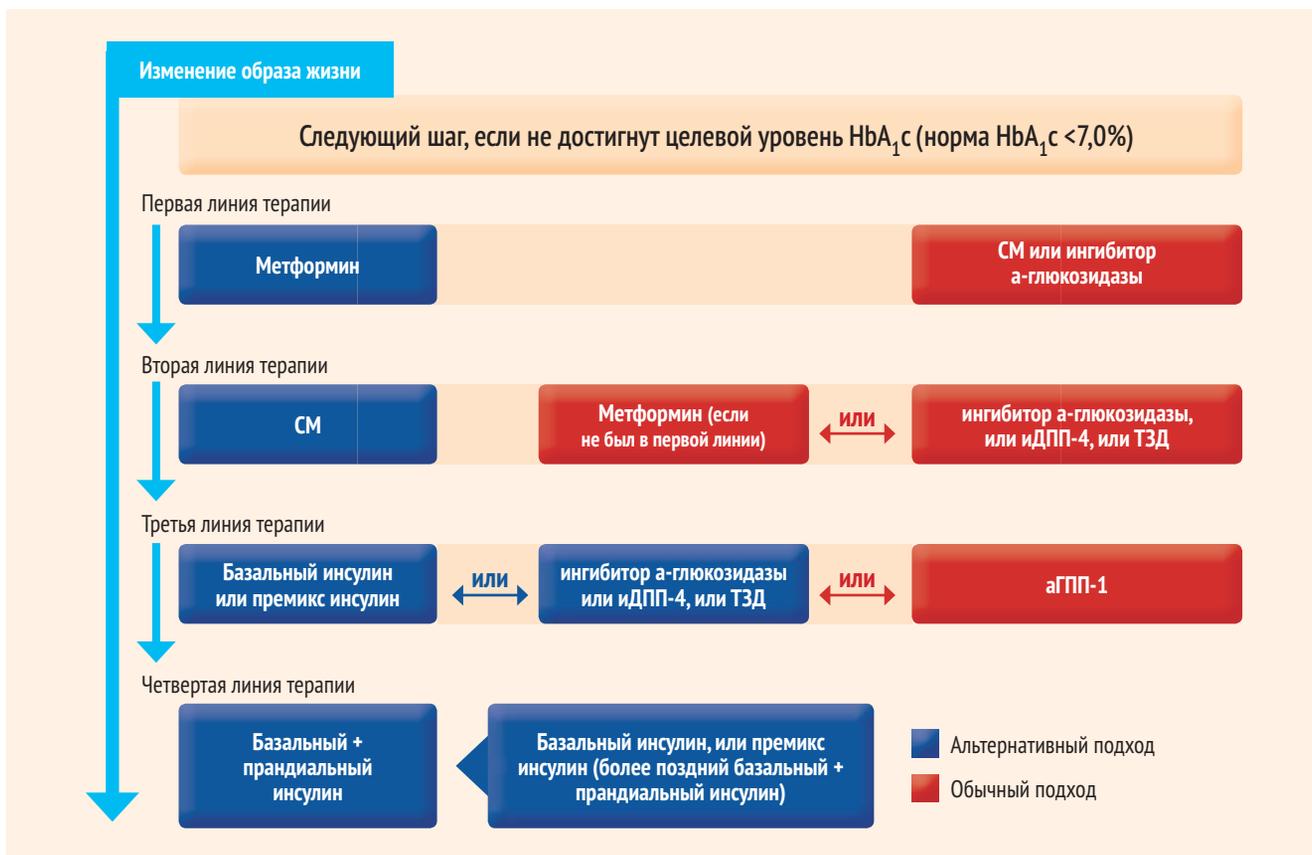


Рисунок 2. Алгоритм медицинской помощи больным СД2 (РАЭ, 2017)

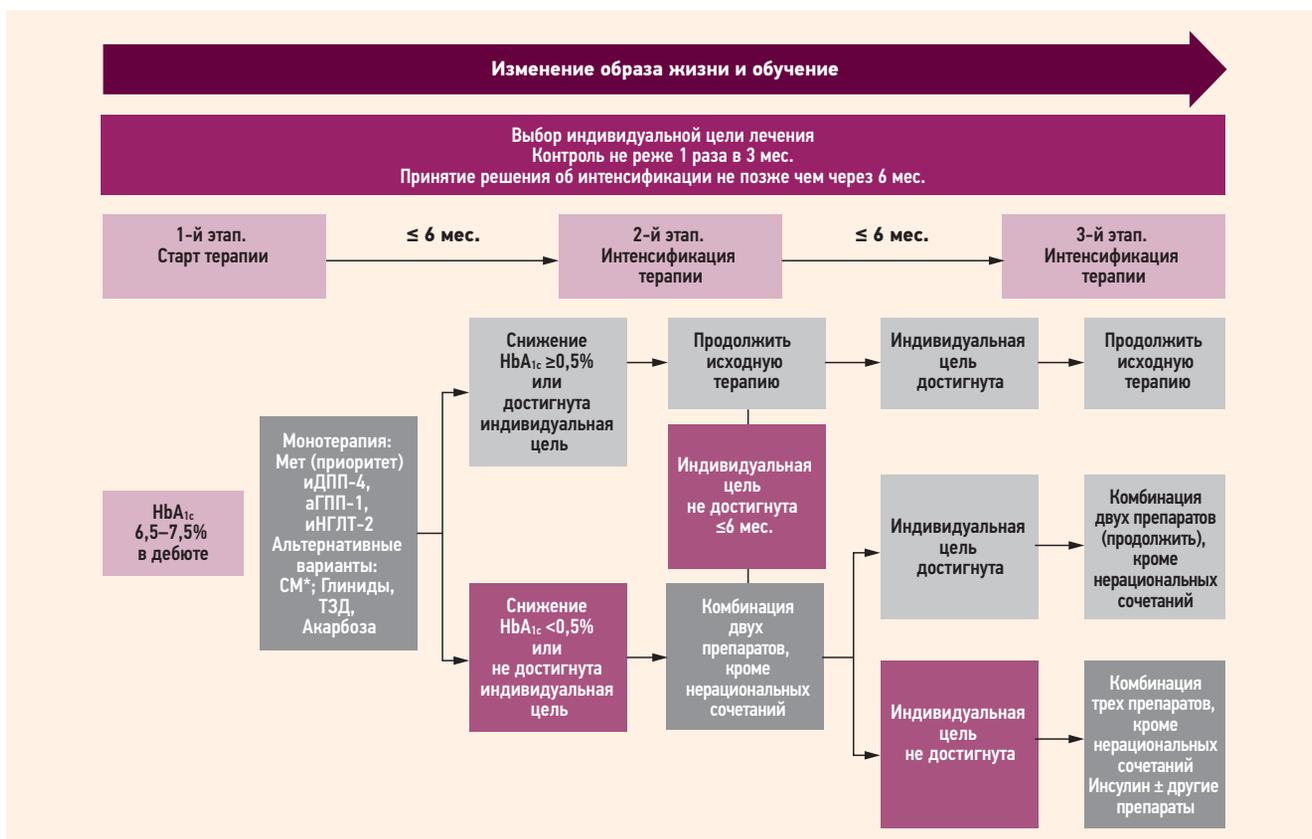
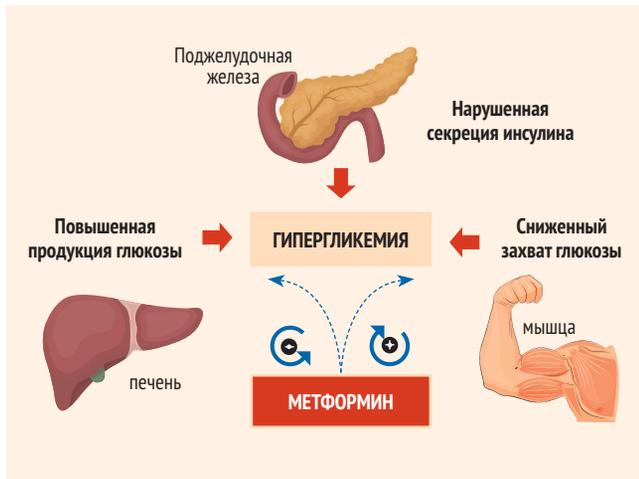
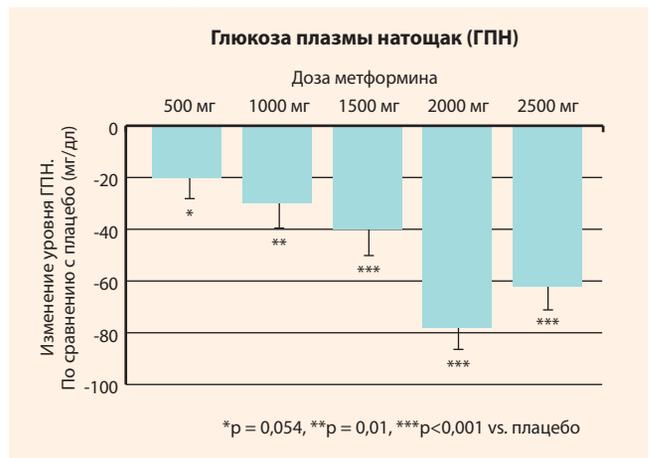
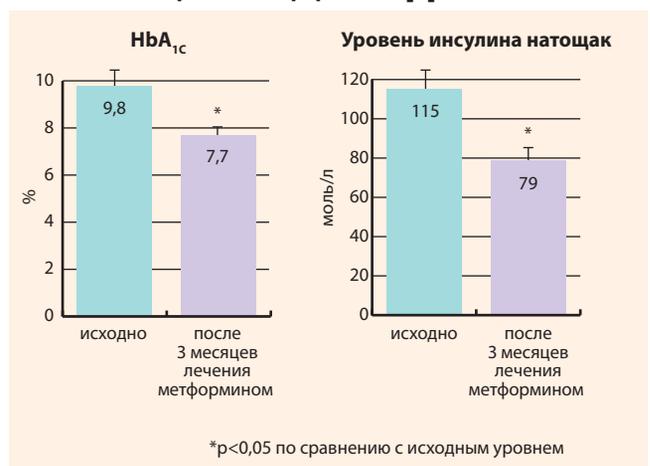
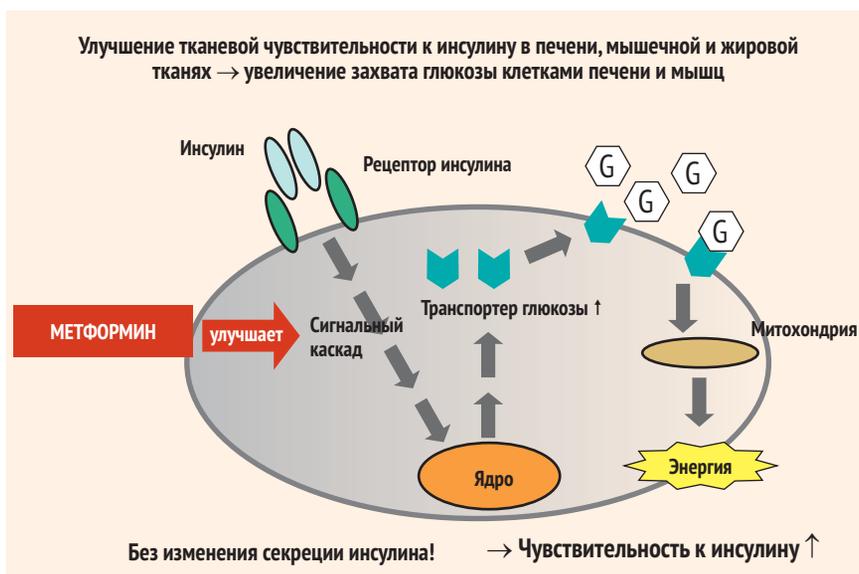


Рисунок 3. Исправление патофизиологии СД2

СД2 того же возраста, пола и массы тела. Отсюда становится понятным, что метформин – классический антигипергликемический препарат, у которого не сахароснижающий эффект, а предотвращающий его повышение. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом параллельном исследовании с участием 451 пациента проводилась оценка взаимосвязи дозы метформина с его антигипергликемической эффективностью [5]. Наблюдалось дозозависимое снижение уровней как глюкозы плазмы натощак, так и HbA_{1c} (рис. 5) при дозах метформина от 500 до 2000 мг/сут. В этой связи доза метформина, равная 2000 мг/сут, представляется оптимальной для контроля гликемии. Однако для некоторых пациентов более эффективными оказались более высокие дозы метформина, что подчеркивает необходимость индивидуальной титрации дозы для каждого пациента.

Данные, полученные в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого параллельного

Рисунок 5. Дозозависимое антигипергликемическое действие метформина [5]**Рисунок 6.** Снижение уровней HbA_{1c} и инсулина в ходе 3-месячной терапии метформином [6]**Рисунок 4.** Экстрапанкреатический механизм действия метформина

исследования среди пациентов с СД2, иллюстрируют типичные терапевтические эффекты метформина, показанные во многих клинических исследованиях. Эффективность метформина в отношении контроля гликемии сопоставима с эффективностью других классов пероральных сахароснижающих средств. Метформин не вызывает гиперинсулинемию; напротив, зачастую отмечается снижение уровня инсулина плазмы крови натощак в соответствии с улучшением чувствительности к инсулину [6].

Данные на рисунке 6, полученные в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого параллельного исследования среди пациентов с СД2, иллюстрируют эффективность метформина в отношении контроля гликемии, сопо-

Рисунок 7. Метаанализ 11 исследований эффективности метформина [7]

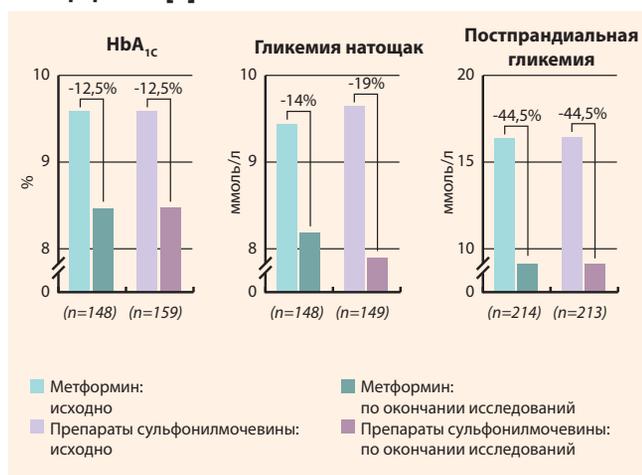
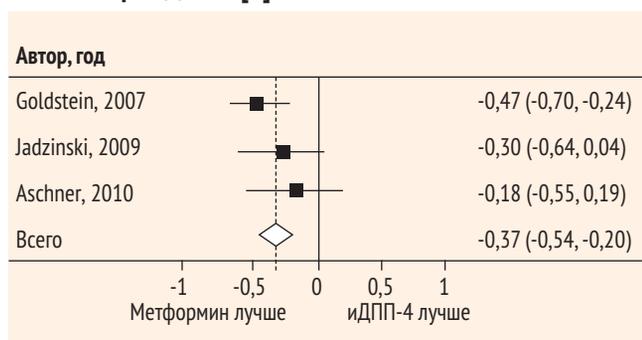


Рисунок 8. Сравнение эффективности метформина и ингибиторов ДПП-4 [9]



ставимую с эффективностью других классов пероральных сахароснижающих средств.

Действительно, метаанализ 11 исследований [7] показал, что сахароснижающая эффективность метформина, оцененная на основании изменения уровней HbA_{1c}, гликемии натощак и постприанальной гликемии, сопоставима с таковой у препаратов сульфонилмочевины (рис. 7). Раннее начало терапии метформином обеспечивает меньшую частоту неэффективности монотерапии [8].

В 2011 г. Bennett W.L. et al. [9] изучили обзор результатов других исследований, которые свидетельствуют о большей эффективности метформина по сравнению и ИДПП-4 (рис. 8).

Было выполнено двойное слепое рандомизированное исследование эффективности различных сахароснижающих препаратов, применяемых при СД2 (экзенатид, метформина, пиоглитазона и ситаглиптина). В течение 26 недель 248 пациентов с СД2 получали экзенатид, 246 – метформин, 163 – пиоглитазон, 163 – ситаглиптин. К концу исследования метформин и экзенатид продемонстрировали максимальное снижение уровня гликогемиoglobина наряду со снижением массы тела и отсутствием возрастающего риска гипогликемий [10].

Russel-Jones D. et al. (2012) выполнили двойное слепое рандомизированное исследование эффективности

различных сахароснижающих препаратов, применяемых при СД2 (экзенатид, метформина, пиоглитазона и ситаглиптина). В течение 26 недель 248 пациентов с СД2 получали экзенатид, 246 – метформин, 163 – пиоглитазон, 163 – ситаглиптин. В конце исследования метформин и экзенатид продемонстрировали максимальное снижение уровня гликогемиoglobина наряду со снижением массы тела и отсутствием возрастающего риска гипогликемий [11].

В ряде исследований (Hirst J.A. et al., 2012) получены неопровержимые данные о снижении уровня HbA_{1c} при добавлении метформина к терапии инсулином при СД 1-го, 2-го типов. Добавление метформина к терапии инсулином привело к дополнительному снижению HbA_{1c} на 0,60% по сравнению с монотерапией инсулином. Терапия метформином препятствует повышению веса, обеспечивает лучший гликемический контроль, снижает суточную дозу инсулина и сопровождается снижением риска макрососудистых осложнений. Отсюда напрашивается вывод о том, что терапия метформином при отсутствии противопоказаний должна быть продолжена всем пациентам, которым требуется инсулинотерапия [12].

Помимо антигипергликемического эффекта, метформин демонстрирует выраженный антиатерогенный эффект. Результаты метаанализа 41 исследования длительностью не менее 6 недель (рис. 9), предоставляющего данные об уровнях гликемии, липидов и/или артериального давления у пациентов, принимающих метформин, демонстрируют значительное снижение уровней HbA_{1c}, триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП. Уровень холестерина ЛПВП не изменялся. Метформин также не влиял на уровень систолического (среднее изменение -1,09 мм рт. ст. [95% CI от -3,01 до 0,82]) и диастолического артериального давления (среднее изменение -0,97 [95% CI от -2,15 до -0,21]).

При этом необходимо отметить более выраженное влияние метформина на уровень ЛПНП по сравнению с ИДПП-4 по результатам метаанализа [13].

Метформин улучшал периферический артериальный кровоток в перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 15 пациентов с заболеваниями периферических артерий, которые получали метформин или плацебо в течение 6 месяцев [14].

Рисунок 9. Уменьшение патологических изменений липидного спектра крови на фоне терапии метформином

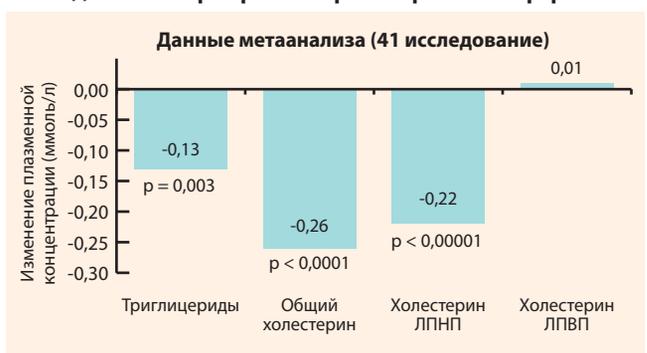


Рисунок 10. Улучшение периферического артериального кровотока при терапии метформинном [13]

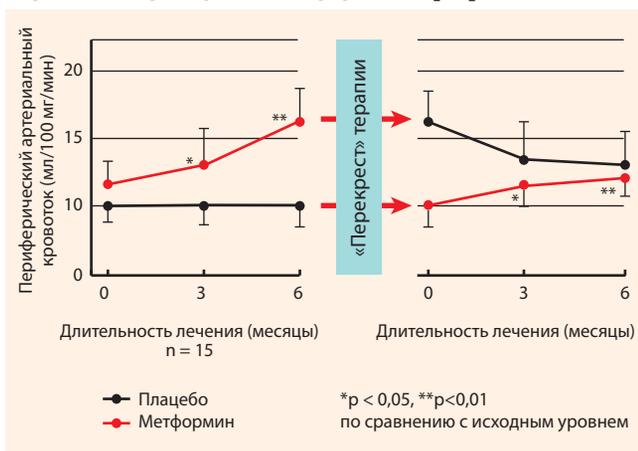
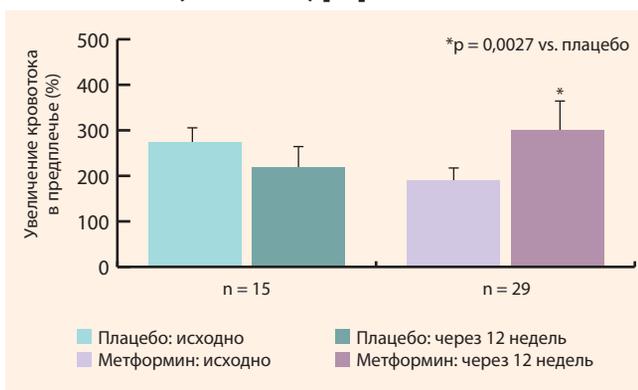


Рисунок 11. Кровоток в предплечье в ответ на инфузию ацетилхолина (30 мкг/мин) [14]



Периферический артериальный кровоток значимо увеличивался на фоне терапии метформинном, но не плацебо (рис. 10).

Исследование было плацебо-контролируемым, перекрестным и проводилось среди пациентов с заболеваниями периферических артерий. Данное исследование свидетельствует о положительном влиянии метформина на эндотелиальную функцию, страдающую при хронической гипергликемии. Эндотелиальная дисфункция является одним из наиболее ранних этапов развития макрососудистых осложнений сахарного диабета и тесно ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании эндотелиальной функции пациенты с СД, находившиеся на диетотерапии и не имевшие метаболического синдрома, получали метформин в течение 12 недель; наблюдалось увеличение кровотока в предплечье в ответ на инфузию ацетилхолина (эндотелий-зависимого вазодилататора) по сравнению с исходным уровнем, измеренным непосредственно перед инфузией (рис. 11).

Увеличение кровотока в предплечье в ответ на введение ацетилхолина значимо улучшилось в группе метформина, но не на фоне приема плацебо [15].

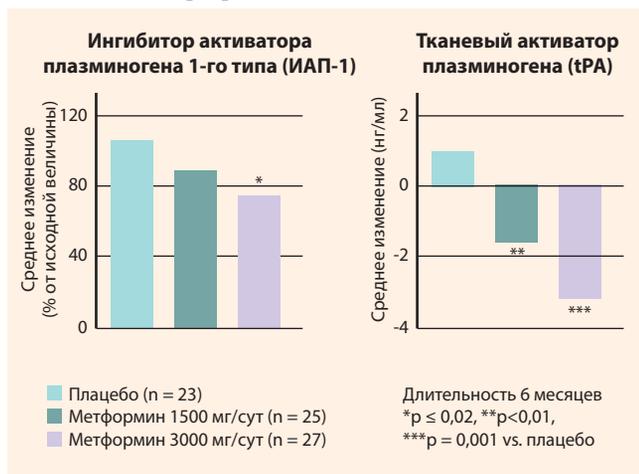
Таким образом, метформин улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с СД2, что отражает его потенциальный антиатерогенный эффект.

Следует отметить, что в рамках изучения антиатерогенных эффектов метформина было выполнено слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эндотелиальной функции у 30 женщин с СПКЯ на фоне 12 недель терапии метформинном [16]. Полученные результаты свидетельствуют о значимом снижении всех маркеров артериальной ригидности (bPWV, aPWV – скоростей распространения пульсовой волны в плечевой артерии и аорте, Alx – индекса аугментации; все $p < 0,001$) в изучаемой группе лиц. Эти изменения сопровождались снижением периферического и центрального (аортального) уровня систолического и диастолического артериального давления (все $p < 0,001$). Кроме того, на фоне терапии метформинном было выявлено улучшение как эндотелий-зависимого, так и эндотелий-независимого сосудистого ответа, что выражалось в усиленном снижении Alx после введения альбутерола ($p < 0,003$) и нитроглицерина ($p < 0,001$) соответственно.

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [17] оценивалось влияние метформина на эндотелиальную функцию и показатели гемостаза у пациентов с СД2 на инсулинотерапии. 171 пациенту дополнительно был назначен метформин, 182 пациентам – плацебо. Исследование продолжалось 16 недель. Результаты свидетельствуют о том, что терапия метформинном ассоциируется с улучшением эндотелиальной функции и состояния гемостаза, а именно с повышением экскреции альбумина, снижением плазматических концентраций фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена 1, тканевого активатора плазминогена, растворимого р-селектина и растворимой молекулы адгезии 1. Эти наблюдения не могли быть объяснены изменениями гликемии, массы тела и дозы инсулина. Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1) является эндогенным ингибитором тканевого активатора плазминогена (tPA), который наряду с плазминогеном представляет собой ключевой компонент фибринолитической системы. В норме активности ИАП-1 и tPA находятся в равновесии. Повышенные уровни ИАП-1 отражают угнетение фибринолиза и повышенный риск развития окклюзионных атеротромботических событий. Измерение уровня ИАП-1 входило в программу 12-недельного рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования среди 27 пациентов с СД2 (рис. 12). На фоне терапии метформинном отмечалось значимое снижение уровней ИАП-1 по сравнению с плацебо [18].

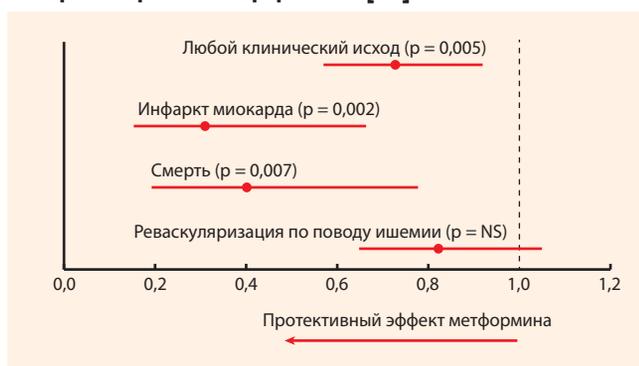
Как видно из рисунка 12, отмечалось улучшение циркулирующих уровней ИАП-1 и tPA-антигена параллельно с ожидаемым снижением HbA1c. Эти данные соответствуют улучшению фибринолиза и снижению риска развития тромбозомболических осложнений. Кроме того, в ходе экспериментов *in vitro* было показано, что метформин увеличивает время свертывания плазмы крови и уменьшает толщину волокон и размер пор в фибриновых сгустках [19].

Рисунок 12. Положительное влияние метформина на коагуляцию [18]



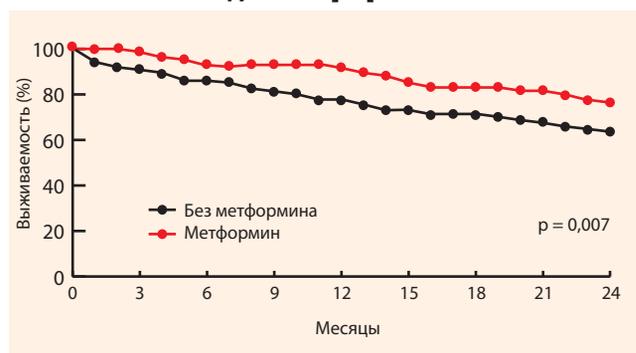
Интенсивный гликемический контроль на основе метформина в исследовании UKPDS значимо снижал частоту развития клинических исходов, в т. ч. ассоциированную с диабетом смерть и инфаркт миокарда, по сравнению с традиционной терапией, основанной на диете. Несмотря на то что пациенты, получавшие терапию препаратами сульфонилмочевины или инсулином, извлекли выгоду из гликемического контроля того же уровня, значимого снижения риска развития данных осложнений у этих пациентов не наблюдалось. Таким образом, положительные эффекты метформина выходят за рамки его антигипергликемического действия. Величина кардиопротективного эффекта метформина (в данном случае снижение риска развития инфаркта миокарда) сравнима с величиной снижения риска сердечно-сосудистых событий на фоне других терапевтических вмешательств, таких как гиполипидемические и антигипертензивные препараты. Большой интерес представляет исследование PRESTO (Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes). Оно представляет из себя двойное слепое рандомизированное плацебо-контро-

Рисунок 13. Диабетическая подгруппа пациентов PRESTO: снижение частоты сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии метформином [19]



лируемое исследование применения препарата траниласт после чрескожного вмешательства по поводу ишемии, в которое было включено 11484 пациента, из которых 25 исходно имели сахарный диабет [20]. Первичной конечной точкой являлось значимое сердечно-сосудистое событие, включающее смерть, инфаркт миокарда и реваскуляризацию по поводу ишемии. Влияние метформина на исходы у пациентов с диабетом было проанализировано ретроспективно (метформин по сравнению с терапией, не влияющей на чувствительность к инсулину).

Рисунок 14. Влияние метформина на выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью с выраженной систолической дисфункцией [20]



Регрессионный логистический анализ исследования PRESTO показал, что применение метформина статистически значимо снижает риск летальных исходов и клинического прогрессирования ИБС по сравнению с пациентами с СД, не получавшими сенситайзеров инсулина, с поправками на возраст, пол, процент стеноза, траниласт, использование статинов, бета-блокаторов, абциксимаба, блокаторов рецепторов ангиотензина, P450 2C9 ингибиторов, предшествующие чрескожные манипуляции, сопутствующие ИБС или заболевания периферических сосудов, тяжесть ИБС, курение, массу тела (рис. 13). Исследование позволяет исключить негативное воздействие метформина на сердечно-сосудистый риск и свидетельствует о потенциальном положительном воздействии в сравнении с другими препаратами, не влияющими на чувствительность к инсулину.

В исследовании [21] у пациентов с СД2 и сердечной недостаточностью с выраженной систолической дисфункцией терапия метформином увеличивает выживаемость пациентов (рис. 14).

Похожие результаты получены у амбулаторных пациентов с СД2 и сердечной недостаточностью, где терапия метформином также сопровождалась снижением смертности [22].

Большой интерес представляет применение метформина в программе профилактики сахарного диабета у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемией натощак (НГН), т. е. с преддиабетом (The Diabetes Prevention Program Research Group).

Рисунок 15. Снижение онкологической смертности: метформин в сравнении с диетой и без терапии (Bo S. et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, published online)



Было выполнено рандомизированное двойное слепое клиническое исследование эффективности метформина у больных с НТГ и НГН [23]. Участники исследования были разделены на две группы – одна из них принимала метформин, другая – плацебо. Число участников составляло 3234 человека из 27 клиник США. Исследуемые были старше 25 лет, индекс массы тела составлял более 24 кг/м², также отмечалось повышение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе в ходе проведения орального глюкозотолерантного теста. Стартовая доза метформина составляла 850 мг/сут с последующим увеличением дозы до 850 мг дважды в сутки в течение месяца. Стандартные рекомендации по изменению образа жизни и письменные рекомендации по поводу здорового питания, нормального веса и физической активности предоставлялись участникам исследования ежегодно. Первая часть программы была рассчитана на 2 года, период наблюдения длился дополнительно еще 7–8 лет. Оценивалась динамика массы тела, окружность талии, а также приверженность к лечению. В группе метформина отмечалось статистически достоверное снижение массы тела и уменьшения окружности талии по сравнению с плацебо. Приверженность к лечению в группе метформина достоверно коррелировала со снижением веса. Стойкое снижение веса сохранялось как минимум в течение 10 лет.

СД2 ассоциирован с повышенным риском развития ряда онкологических заболеваний (рак печени, поджелудочной железы, эндометрия, толстого кишечника, рак груди и мочевого пузыря). При СД2 наблюдается более низкая частота рака простаты. Для других типов риск не доказан [24]. Отмечено, что у 1353 больных СД2, прослеженных в среднем в течение 9,5 года, смертность от злокачественных новообразований (n = 122) на фоне приема метформина была достоверно ниже, чем в случае, когда данное средство не использовалось (ОР = 0,43, снижение риска на 57%), причем эффективность препарата в этом отношении была связана с его суточной дозой [25].

Метформин относится к числу активаторов аденозинмонофосфаткиназы (АМРК) – ключевого регулятора клеточного метаболизма. Отметим, что активация АМРК

ведет к угнетению клеточной пролиферации, и, кроме этого, имеет место влияние на гипергликемию, а также на инсулинорезистентность и, соответственно, снижение продукции инсулина [26].

Как видно из *рисунка 15*, онкологическая смертность на метформине была ниже аналогичного показателя у пациентов на диетотерапии или без лечения, что подтверждает целесообразность использования метформина в качестве препарата первой линии терапии СД2.

При 10-летнем наблюдении [27] применение метформина (n = 4085) привело к уменьшению риска развития всех новообразований на 37% (в равной степени опухолей легких, толстой кишки и молочной железы).

Следует отметить, что распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных СД2 также вызывает тревогу, т. к., по некоторым данным, достигает 43% [28]. По мнению В.Т. Ивашкина с соавт. (2010), в условиях инсулинорезистентности глюкоза перестает быть источником энергии (*рис. 16*) [29]. Это сопровождается активацией липолиза с образованием большого количества свободных жирных кислот, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях: печени, сосудах, поджелудочной железе, мышцах (феномен липотоксичности).

Основные побочные эффекты метформина проявляются желудочно-кишечными расстройствами, наиболее часто – диареей. Это ведет к отмене препарата не более чем в 5% случаев. Однако эти побочные эффекты часто исчезают в течение нескольких месяцев после начала терапии. Начало лечения с назначения малых доз, постепенная титрация дозы, а также прием препарата во время

Рисунок 16. Метформин способствует улучшению гистологической картины при НАЖБП [29]

Параметры (0–4 балла)	Исходно (n = 26)	Через 48 недель терапии метформином (n = 26)	p-критерий
Наличие НАСГ	26 (100%)	18 (59%)	<0,01
Портальное воспаление	1,9 (1,1)	1,6 (1,0)	0,23
Паренхиматозное воспаление	3,5 (0,8)	2,9 (1,1)	0,03
Повреждение клеток	2,1 (0,5)	1,0 (0,5)	<0,001
Гиалиноз	2,3 (1,6)	1,6 (1,4)	0,07
Стеатоз	2,6 (1,1)	2,0 (1,2)	0,06
Фиброз	1,7 (1,1)	1,5 (1,0)	0,43
Активность НАСГ (0–12 баллов)	8,2 (1,%)	5,9 (2,2)	<0,001
Активность НАСГ: сумма баллов паренхимального воспаления (0–4), повреждения клеток (0–4) и стеатоза (0–4)			

еды – вот меры, позволяющие минимизировать желудочно-кишечные побочные эффекты метформина. Если данных мероприятий оказывается недостаточно, хороший эффект может дать снижение дозы препарата или перевод на пролонгированную форму. Лактат-ацидозы на фоне метформина – крайне редкий побочный эффект, обусловленный аккумуляцией метформина при несоблюдении противопоказаний. Противопоказания к назначению метформина:

- почечная недостаточность или риск нарушения функции почек, (СКФ <45 мл/мин);
- любое заболевание, ассоциированное с гипоксией (СН III и IV ф.к., или дыхательная дисфункция);
- нарушение функции печени, алкогольная интоксикация, злоупотребление алкоголем;
- наличие лактат-ацидоза в анамнезе;

■ одновременное назначение ранитидина или других конкурентов по почечному клиренсу;

■ назначение йод-содержащих контрастных препаратов.

Начинать терапию следует с небольшой дозы метформина (500 мг) 1–2 раза в день с едой (за завтраком и/или на ужин) или 850 мг 1 раз в день. Через 5–7 дней при отсутствии ЖКТ-побочных эффектов – увеличение дозы до 850 мг 1 раз в день или 500 мг 2 раза в день (перед завтраком и/или ужином). Максимально эффективная доза может достигать 1000 мг 2 раза в день, однако обычно составляет 850 мг 2 раза в день (перед завтраком и ужином). Незначительно большая эффективность препарата отмечается при дозах до 2500 мг/сут.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Atlas: www.idf.org/diabetesatlas.org IDF Diabetes Atlas 7th edition, 2015 online version of IDF.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 8, 2017: 31-33./ Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Standards for specialized medical care in diabetes mellitus. Issue 8, 2017: 31-33.
3. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin. An Update. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 25–33.
4. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab*, 2003 Sep, 29(4 pt 2): 6S28-35S.
5. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*, 1997 Dec, 103(6): 491-497.
6. De Fronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991 Dec, 73(6): 1294-1301.
7. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: A meta-analysis. *Diabetes Metab Rev*, 1995, 11(Suppl 1): 57–62.
8. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care*, 2010 Mar, 33(3): 501-506. doi: 10.2337/dc09-1749.
9. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhon MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*, 2011 May 3, 154(9): 602-613. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00336.
10. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld, M, Kumar A, González JG, Chan M, Wolka AM, Boardman MK. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4). A 26-week double-blind study. *Diabetes Care*, 2012, 35: 252–258.
11. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glyemic control. *Diabetes Care*, 2012, 35: 446–454.
12. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med*, 2004, 256: 1-14.
13. Sirtori CR, Franceschini G, Gianfranceschi G, Sirtori M, Montanari G, Bosio E. Metformin improves peripheral vascular flow in non-hyperlipidemic patients with arterial disease. *J Cardiovascular Pharmacology*, 1984, 6: 914-923.
14. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 1344–1350.
15. Agarwal N, Rice, SP, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M, Rees DA. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010 February, 95(2): 722–730.
16. De Jager J, Kooy A, Leher P, Bets D, Wulffele MG, Teerlink T, Scheffer PG, Schalkwijk CG, Donker AJ, Stehouwer CD. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Internal Medicine*, 2005, 257: 100–109.
17. Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care*, 1996 Jan, 19(1): 64-66.
18. Standeven KF, Ariens RA, Whitaker P, Ashcroft AE, John WW, Peter JG. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, F XIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation. *Diabetes*, 2002, 51: 189–197.
19. Kao J, Tobis J, Mc Clelland RL, Heaton MR, Davis BR, Holmes DR, Currier JW. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 1547–50.
20. Shah DD, Fonarow GC, Horwich TB. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J Card Fail*, 2010, 16: 200–206.
21. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail*, 2011 Jan 1, 4(1): 53–58.
22. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 731-737.
23. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1674-1685.
24. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33: 322–326.
25. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*, 2012 Mar, 122(6): 253-270.
26. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1620-1625.
27. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2011, 34: 1139–1144.
28. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (РЖГГК)*, 2010, 206(1): 4-13./ Ivashkin VT, Maevskaya MV. Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii (RIGGK)*, 2010, 206(1): 4-13.
29. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, Modi A, Nagabhyru P, Sumner AE, Liang TJ, Hoofnagle JH. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009 Jan, 29(2): 172-182.

ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ/САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 3С:

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Одним из важных условий персонализированного выбора адекватной терапии в современной диабетологии является точный дифференциальный диагноз типа сахарного диабета (СД). Особое внимание в этом плане привлекает вторичный СД вследствие целой группы гетерогенных экзокринных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), объединенных в классификационных целях при разном патогенезе, с лидирующей ролью хронического панкреатита (ХП). В обзоре литературы представлен интегральный взгляд на проблему на основе анализа современных диабетологических и гастроэнтерологических гайдлайнов. Представлена терминологическая трансформация этого диабета в СД типа 3с, обсуждена проблема оценки его распространенности. Рассматриваются клинические особенности в тесной связи с патогенетическими, представляя СД типа 3с как особую морфофункциональную единицу с акцентом на высокий риск протоковой аденокарциномы ПЖ. Обсуждаются сложности его верификации в тесной связи с диагностикой ХП. Отражены подходы к терапии СД типа 3с в зависимости от его конкретной причины с особой значимостью коррекции экзокринной панкреатической недостаточности. Обосновано многообразие клинических подвариантов СД типа 3с с различной степенью нарушений углеводного обмена, что предполагает возможность разных схем сахароснижающей терапии. При отсутствии конкретных алгоритмов рассматриваются принципы управления гипергликемией в сравнении с СД типов 1 и 2: возможности и ограничения неинсулиновых сахароснижающих препаратов и принципы инсулинотерапии.

Ключевые слова: панкреатогенный диабет, сахарный диабет типа 3с, хронический панкреатит, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы.

L.A. RUIATKINA, MD, Prof., D.S. RUIATKIN, PhD in medicine
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk
PANCREATOGENIC DIABETES / TYPE 3C DIABETES: STATUS UPDATE ON THE PROBLEM

An accurate differential diagnosis of the type of diabetes mellitus (DM) is one of the important conditions for a personalized choice of adequate therapy in modern diabetology. In this regard, particular attention is paid to the secondary diabetes due to a whole group of heterogeneous exocrine pancreatic diseases resulting from different pathogenesis, which are combined for classification purposes with chronic pancreatitis (CP) taking the leading role. The literature review presents an integral view of the problem based on an analysis of modern diabetological and gastroenterological guidelines. It discloses terminological transformation of this diabetes into type 3c diabetes and discusses the problem of assessing prevalence of type 3c diabetes. Clinical features are considered in close connection with pathogenetic, which makes it possible to represent type 3c DM as a special morphofunctional disorder with an emphasis on high risk of ductal adenocarcinoma of the pancreatic gland. The complexity of its verification is discussed in close connection with the diagnosis of CP. The article describes the approaches to the therapy of type 3c diabetes depending on its specific cause and emphasises the special significance of correction of exocrine pancreatic deficiency. It substantiates the variety of clinical subtypes of type 3c diabetes with different degrees of carbohydrate metabolism disorders, which suggests the use of various hypoglycemic therapy regimens. In the absence of specific algorithms, it discusses the principles of monitoring hyperglycaemia compared with those for type 1 and 2 diabetes: possibilities and limitations of non-insulin hypoglycemic drugs and the principles of insulin therapy.

Keywords: pancreatogenic diabetes, type 3c diabetes, chronic pancreatitis, ductal pancreatic adenocarcinoma.

ЭТИОЛОГИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Панкреатогенный сахарный диабет (СД), вторичный по отношению к заболеваниям экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ), – это состояние, о котором редко думают в клинической практике [1]. Возможно потому, что оно протекает под масками СД типа 1 или 2, клинический диагноз которых более привычен.

Однако в последние годы внимание к проблеме этого варианта СД привлекли гастроэнтерологи, подчеркнув тесную взаимосвязь его дебютов с заболеваниями ПЖ: после дистальной панкреатэктомии у злоупотреблявших алкоголем пациентов с хронически панкреатитом (ХП) с увеличением риска СД более чем в 3 раза после начала кальцифи-

кации ПЖ [2]. Подчеркнута необходимость уточнения реальной распространенности СД, связанного с ХП, вследствие роста частоты последнего в связи с изменением образа жизни и социальными факторами в некоторых группах населения [3]. Сообщено о частоте СД при ХП, варьирующей около 40–60% в зависимости от степени кальцификации при алкогольном и тропическом фиброкалькулезном панкреатите с указанием на развитие не только бета-клеточной недостаточности, но и снижение секреции глюкагона, а также связь СД с раком ПЖ [4]; о географических различиях причин вторичного СД у пациентов с заболеваниями ПЖ: в Европе – хронический алкогольный панкреатит, а в тропических странах и Индии – безалкогольный тропический кальцифицирующий панкреатит [5].

Американская диабетологическая ассоциация (ADA) в 2006 г. внесла в классификацию СД как его причину раздел «Болезни экзокринной ПЖ», уточнив, что «любой процесс, диффузно ее повреждающий, может вызвать диабет» и отнести к таковым панкреатит, травму, инфекцию, панкреатэктомию и панкреатическую протоковую аденокарциному (ППАК), кистозный фиброз и гемохроматоз [6]. В 2011 г. ADA классифицировала СД вследствие болезней экзокринной ПЖ как СД типа 3с [7].

Параллельно в рамках PancreasFest (ежегодных конгрессов ученых различного профиля с интересами в области ПЖ) была создана рабочая группа для выявления наиболее важных клинических вопросов к этому типу СД, которая в 2012 г. разработала консенсус с использованием термина «сахарный диабет 3с», подчеркнув, что нарушения углеводного обмена (НУО) являются распространенными осложнениями ХП с четкими рекомендациями в отношении диагностики и верификации СД типа 3с [8]. В 2016 г. консорциум по изучению ХП, диабета и рака поджелудочной железы (Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer, CPDPC) одобрили термин «СД типа 3с», подчеркивая, что использование арабской цифры позволяет избежать путаницы между римскими цифрами и согласуется с номенклатурой, используемой для диабета типа 1 и типа 2, при этом нижний регистр «с» чаще всего используется в существующей литературе [9].

В отличие от диабета типа 1 и типа 2, СД типа 3с представлен целой группой гетерогенных экзокринных заболеваний ПЖ [10, 11], объединенных исключительно для целей классификации [9]. Консорциумом CPDPC в подклассификации причины диабета типа 3с сгруппированы в соответствии с их потенциальными механизмами [9]. Врожденное или приобретенное полное отсутствие островков Лангерганса имеет место при агенезии ПЖ или тотальной панкреатэктомии. Приобретенное частичное отсутствие функциональных островков – при ХП (включая тропический, ранее обозначаемый как фиброкалькулезная панкреатопатия), тяжелый острый панкреатит, кистозный фиброз, гемохроматоз. Паранеопластический – при ППАК. К другим причинам относят преходящую гипергликемию при остром панкреатите (может персистировать в течение нескольких недель). В клинической практике наиболее частыми причинами диабета типа 3с являются ХП (76–79%), рак ПЖ (8–9%), наследственный гемохроматоз (7–8%), кистозный фиброз (4%) и панкреатэктомию (2–3%) [1, 12].

Группа экспертов из США, Индии, Европы и Японии в 2016 г. предложила новое определение ХП как «патологический фибровоспалительный синдром ПЖ у людей с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска, которые вызывают стойкие патологические реакции на паренхиматозную травму или стресс». Также отмечено, что «общие черты установленного и прогрессирующего ХП включают атрофию ПЖ, фиброз, болевые синдромы, деформацию и стриктуры протоков, кальцификацию, экзокринную и эндокринную дисфункцию ПЖ и ее дисплазию». Это определение признает сложный характер ХП, отделяет факторы риска от маркеров активности болезни и конечных точек заболевания и позволяет рационально подходить к ранней

диагностике, классификации и прогнозу, акцентируя тесную связь экзокринной и эндокринной дисфункции ПЖ [13].

В 2017 г. опубликован консенсус многопрофильной рабочей группы PancreasFest по управлению ХП [14]. Этот документ акцентирует мультидисциплинарные аспекты, определяя ХП как прогрессирующее воспалительное заболевание, при котором замена ПЖ фиброзом на конечной стадии приводит к осложнениям, включающим потерю ацинарных и островковых клеток. Также отмечен высокий риск ППАК у пациентов с ХП, более усиленный курением, диабетом и генетическими факторами. Однако конкретные рекомендации по СД типа 3с в этом документе отсутствуют.

ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СД ТИПА 3С

Данные о распространенности СД типа 3с недостаточны из-за дефицита исследований в этой области и проблемной верификацией данного типа диабета в клинической практике. Отношения между ХП и диабетом сложны из-за близких анатомических и физиологических связей между экзокринной и эндокринной ПЖ; патологические состояния эндокринной ткани могут вызвать ухудшение экзокринной функции и наоборот [15]. Поэтому существует вероятность непреднамеренно классифицировать диабет типа 3с как тип 1 или 2, смешивая понимание их относительной распространенности и связи с ХП [16].

При тяжелых формах острого панкреатита, сопровождающихся панкреонекрозом, когда воспалительный процесс в ПЖ приводит к потере большей части экзокринной ткани и затрагивает клетки островков Лангерганса с развитием их недостаточности, этиологию СД установить проще; в такой ситуации панкреатогенный СД, как правило, диагностируется. Однако легкие формы острого панкреатита могут протекать субклинически. При ХП повреждение ткани ПЖ происходит медленнее; НУО варьируют от нарушенной гликемии натошак до инсулинпотребного СД. Клиническая картина может имитировать СД как типа 2, так и типа 1.

Параллельно прогрессированию воспалительного процесса в ПЖ ухудшаются и показатели гликемии. Показано, что при хроническом рецидивирующем течении панкреатита 25–30% пациентов через 20 лет имеют нарушенную толерантность к глюкозе, у 40–50% развивается СД. При этом у пациентов с впервые выявленным СД в качестве его потенциальной причины СД рассматривается в исключительных случаях; его тип устанавливается как 2 или 1, очень редко тип 3с [12]. Консорциум CPDPC считает, что до завершения специальных исследований разумной рабочей оценкой распространенности диабета типа 3с могут быть 4–5% (от 1 до 9%) [9].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЕРИФИКАЦИИ СД ТИПА 3С

В основе верификации СД типа 3с, по-видимому, лежит дифференциальный диагноз с типом 2 [1]. Хотя, учитывая инсулинопотребность у ряда пациентов с СД типа 3с, необходимо помнить и про СД типа 1. Отметим, что пациенты с

многолетним анамнезом СД типа 1 и 2 в любом случае подвержены большому риску развития острого и/или хронического панкреатита, а у пациентов с предыдущими эпизодами панкреатита может возникнуть диабет типа 1 или типа 2 независимо от их экзокринного заболевания ПЖ [10]. Одновременно растет заболеваемость ХП во многих странах в связи с увеличением потребления алкоголя и потенциалом своевременной диагностики, в ряде стран в 1,5–4 раза за период 8–10 лет [17].

Несмотря на возможное сходство с диабетом типа 1 и 2, панкреатогенный диабет имеет уникальную структуру гормональных и метаболических характеристик и высокую частоту панкреатической протоковой аденокарциномы у большинства пациентов с СД типа 3с [12]; его оценивают как уникальную клиническую и метаболическую единицу [5]. Клинические особенности тесно связаны с патогенетическими.

Краткую квинтэссенцию особенностей патогенеза СД типа 3с дает консенсус PancreasFest 2012 [8]. ХП – синдромом воспаления pancreas с необратимым повреждением паренхимы и функциональными изменениями, которые осложняются прогрессирующим расстройством переваривания пищи, НУО вплоть до СД и метаболическими нарушениями. Сложные взаимодействия между процессами переваривания нутриентов, их абсорбцией и метаболизмом, регулируемые ПЖ, изменяются на фоне воспаления и фиброза. Нарушение процессов переваривания в проксимальной кишке может привести к нарушению секреции инкретина и, соответственно, инсулина. Потеря массы островковых клеток также способствует эндокринной недостаточности pancreas, в отличие от СД типа 1 теряется секреция не только инсулина, но также глюкагона и панкреатического полипептида (ПП), что может привести к развитию так называемой «хрупкой» болезни («brittle» disease) с большими колебаниями гликемии и риском гипогликемий, которые трудно контролировать.

Консенсус CPDPC подчеркивает, что даже в начале ХП процессы воспаления и повышенная концентрация цитокинов в паренхиме ПЖ могут приводить к дисфункции β -клеток различной степени. Далее снижение секреции инсулина при диабете, вторичном по отношению к ХП, коррелирует со сниженной панкреатической и β -клеточной массой, которая является механизмом диабета типа 3с после частичной или общей панкреатэтомии [9]. То есть СД типа 3с характеризуется различной степенью выраженности нарушений углеводного обмена [12].

Для дифференциального диагноза Gudipaty L. and Rickels M.R. (2015) предлагают использовать клинические особенности основных форм СД [18]. Однако эти ориентиры: декады жизни, внешнесекреторная недостаточность ПЖ, инсулинорезистентность печеночная и периферическая, ответ ПП на пищевую нагрузку – весьма условны. Риск кетоацидоза, исключенный авторами, расходится с мнением Ewald N. and Hardt P.D. (2013), которые в обзорной работе по СД при ХП обозначают повышение продукции кетоновых тел при всех трех вариантах СД, но в разной степени [10], что согласуется с нашим мнением о многовариантном течении СД типа 3с.

Важен вопрос о периферической чувствительности к инсулину, поскольку с ним тесно связана проблема антигипергликемической терапии. Одни авторы определяют ее как неповрежденную [18], другие отмечают ее значение в патогенезе СД при ХП, чаще у лиц с ожирением и гиперлипидемией [19]. Наличие инсулинорезистентности при ХП было продемонстрировано с помощью точных методов измерения чувствительности к инсулину, включая эугликемический гиперинсулинемический клэмп [20]. В то же время в обзорной работе Hart P.A. et al. (2016) сообщается и о других результатах клэмпа: у пациентов с ХП периферическая чувствительность к инсулину, в сравнении со здоровыми и больными СД типа 1, могла быть меньше и, напротив, выше, чем у пациентов с СД типа 1 [9]. В патогенезе стойкой продукции глюкозы печенью и изолированной печеночной резистентности к инсулину при СД типа 3с авторы консенсуса CPDPC отводят ключевую роль панкреатическому полипептиду.

Именно его ответ на индуцированную инсулином гипогликемию или тест со смешанной пищей определяют в качестве важного дифференциально-диагностического критерия СД типа 3с [10]. Отсутствие реакции ПП способно различать СД типа 3с от раннего СД типа 1, также от типа 2, который характеризуется повышенными уровнями панкреатического полипептида. И хотя его роль при СД остается мало изученной, ПП с наибольшей концентраций секретирующих его клеток в головке pancreas и наименьшим уровнем продукции, в отличие от инсулина и глюкагона, может действовать как регулятор внутриостровковой секреции [21].

Возлагая основную ответственность в развитии СД типа 3с на деструкцию и склероз инкреторного аппарата ПЖ по мере прогрессирования ХП, нужно помнить, что стабильная гипергликемия развивается не у всех пациентов при структурных изменениях pancreas [19], а частота развития диабета в зависимости от топографии паллиативных хирургических вмешательств не различалась [2].

Современные патоморфологические исследования подвергают сомнению традиционное представление о преимущественном скоплении островков Лангерганса в области хвоста pancreas [22]. В то же время предположение о том, что риск развития СД типа 3с в значительной мере определяется не только наличием фиброза, кист и кальцинатов в ткани ПЖ, но и их локализацией [19], имеет под собой основания с учетом индивидуальных особенностей скопления островков Лангерганса в разных отделах pancreas в зависимости от функциональной активности и соотношения составляющих их эндокринных клеток разного типа: α , β , δ и PP [21]. Все это отражает многообразие клинических подвариантов СД типа 3с, согласуясь с высказанным выше экспертным мнением о гетерогенности экзокринных заболеваний ПЖ [10, 11], объединенных в СД типа 3с исключительно для целей классификации [9].

При этом важно учесть, что ХП является самым сильным идентифицированным фактором риска развития рака ПЖ, увеличивая его риск по меньшей мере в 13,3 раза [23]. Более того, у пациентов с ХП и СД риск развития рака ПЖ повышается в 33 раза [24]. В отличие от СД типа 1 и 2,

которые увеличивают риск развития рака pancreas, СД типа 3с является его предвестником, по меньшей мере у 30% пациентов [25]. Освещая всесторонне проблему взаимосвязей диабета и рака ПЖ, в 2017 г. консорциум CPDPC представил текущие данные об ожирении и СД типа 2 как факторах риска развития и прогрессирования ППАК, их взаимодействия и основных механизмах [26].

ВЗАИМОСВЯЗИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И СД ТИПА 3С

Сложным и принципиально важным в плане верификации СД типа 3с является диагностика ХП, ответственного практически за 90% этого диабета [10]. Однако у пациента с впервые выявленным СД хронический панкреатит как потенциальное причинное состояние редко рассматривается в эндокринологической практике. Введены диагностические критерии ХП [10,27]: основные (должны присутствовать обязательно) и дополнительные. Основные (большие) критерии: 1. Наличие экзокринной недостаточности ПЖ (моноклональный тест на фекальную эластазу-1 или прямые функциональные тесты); 2. Патологические структурные изменения ПЖ (при ее визуализации с помощью эндоскопического, ультразвукового исследований, МРТ, КТ); 3. Отсутствие аутоиммунных маркеров СД типа 1. Выявление дополнительных (малых) критериев требует специальных гормональных исследований: 1. Отсутствие секреции панкреатического полипептида. 2. Нарушение секреции инкретинов (например, ГПП-1). 3. Отсутствие резистентности к инсулину (например, по данным НОМА-IR). 4. Нарушение функции бета-клеток (например, НОМА-В, отношение С-пептид/глюкоза). 5. Низкий уровень жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) при их оценке. Однако рутинное выполнение большинства тестов из указанных в повседневной практике не представляется возможным.

В публикациях последних лет ключевая роль в диагностике ХП отводится визуализирующим методам с ремаркой о том, что морфологические изменения могут не появляться на изображении до поздней стадии заболевания, что обосновывает преимущество использования КТ и МРТ-методов с учетом их большей чувствительности и специфичности [17]. При этом подчеркивается ограниченная роль функциональных тестов в практическом плане по сравнению с легкостью методов визуализации.

Однако описанные выше критерии ограничены несколькими важными факторами, в том числе совпадением признаков с длительно существующим СД типа 1 и 2; малым количеством стандартизованных методов, используемых для определения неадекватной β -клеточной функции и резистентности к инсулину; отсутствием высококачественных опубликованных данных о диабете типа 3с; наличием сосуществующей резистентности к инсулину у многих пациентов, а также дефицитом адекватных радиологических и лабораторных ресурсов. В отсутствие дефинитивного маркера диабета СД типа 3с определяющим является наличие деструкции или хирургического удаления ПЖ либо недавнее начало диабета в ситуации ППАК [10]. В последнем варианте, как подчер-

кивают Andersen DK et al. (2017), впервые выявленный СД представляет особый интерес для онкологии, поскольку дифференциальный диагноз «нового» диабета, вызванного раком ПЖ, в отличие от СД типа 2, может определить раннюю диагностику аденокарциномы [28].

Еще одну клинико-анамнестическую особенность обосновывают Lew Det al. (2017) в обзоре литературы [17] относительно прогрессирования рецидивирующего острого панкреатита в ХП в диапазоне от 4 до 24% вопреки Марсельским критериям о том, что острый и хронический панкреатит являются двумя различными заболеваниями [30]. Обнаружено, что рецидивирующий острый панкреатит является самым сильным прогнозирующим фактором для последующей диагностики ХП, при этом ведущими независимыми предикторами были злоупотребление алкоголем и табаком [30]. Каждый последующий эпизод панкреатита приводит к большему воспалению и фиброзу, способствуя потере структуры и функции железистой ткани с последующим разрушением островковых клеток и, соответственно, СД типа 3с [17]. Авторы также отметили отсутствие гендерных различий в распространенности острого панкреатита, в то время как ХП более часто поражает мужчин.

При верифицированном ХП необходимо проводить скрининг СД типа 3с. Пациенты с длительной продолжительностью заболевания, предшествующей частичной панкреатэктомии и ранним началом кальцифицирующей формы заболевания, подвергаются более высокому риску развития СД типа 3с [10, 27]. Рабочие группы PancreasFest, впервые предложив в 2012 г. практические рекомендации, основанные на доказательствах по выявлению, оценке и лечению СД при ХП [8], развивают их далее в 2017 году на основе современных научных достижений [14]. Принципиально важной чертой обсуждаемого документа является положение о том, что врачи разного профиля должны оценивать состояние углеводного обмена у пациентов с ХП.

Основные подходы PancreasFest следующие. Первоначальная оценка пациентов с ХП включает определение глюкозы плазмы натощак и HbA1c. Эти тесты следует повторять не реже одного раза в год. При сомнительных результатах одного из них требуется дальнейшая оценка. Если результаты тестов предполагают нарушение толерантности к глюкозе, дополнительно рекомендуется провести пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с нагрузкой 75 г глюкозы. Определение уровней инсулина и/или С-пептида может быть полезно при дифференциальном диагнозе СД типа 2 и типа 3с. В последнем случае специфичным для СД типа 3с является отсутствие ответа ПП на прием смешанной пищи (при СД типа 2 он, как правило, повышен, а при СД типа 1 может повышаться в ответ на пищевую нагрузку). Авторы подчеркивают, что диабет, вторичный к ХП, должен быть классифицирован как тип 3с, при этом упоминание в МКБ-10 такой формы СД отсутствует [8].

Диагностические подходы к НУО при фиброзно-кистозном ХП отличаются от представленных выше. Согласно гайдлайнам ADA и Pediatric Endocrine Society (2010) [31], гипергликемия может быть интермиттирующей и HbA1c малочувствителен; диагноз ставится на основании резуль-

татов ОГТТ. При этом уточняется, что диагноз диабета на основании ПГТТ коррелирует с клинически значимыми результатами фиброзно-кистозного ХП, включая скорость снижения функции легких в течение следующих 4 лет, риском возникновения микроангиопатий и ранней смерти.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 3С

С позиций сегодняшнего дня эта группа пациентов очень гетерогенна, также не складывается впечатление о необходимости для всех этих пациентов инсулинотерапии, хотя в прежние годы подобная тактика была обязательна [5]. Уже отмеченное выше многообразие клинических подвариантов СД типа 3с предполагает возможность разных вариантов сахароснижающей терапии.

Обычно сообщается, что СД типа 3с трудно контролировать, хотя в этой области мало клинических исследований [10]. Все крупные исследования, включая DCCT и UKPDS, специально исключали пациентов с СД типа 3с. Несмотря на ограниченные данные, эти пациенты, по-видимому, имеют одинаковый риск для микро- и макроангиопатий, как и при СД типа 1 и 2 [2, 18, 32]. Поэтому считают, что их следует одинаково контролировать в соответствии с рекомендациями для пациентов с СД типа 1 и 2 [8], наблюдая в динамике за развитием ретинопатии, нефропатии, нейропатии и следовать тем же рекомендациям по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Современные представления о стратегии терапии СД типа 3с вследствие экзокринной недостаточности ПЖ складываются из нескольких направлений. С учетом вторичного характера СД типа 3с прежде всего проводится лечение патологии ПЖ в большинстве случаев ХП; затем выбор собственно вариантов сахароснижающей терапии и контроль гликемии.

КОРРЕКЦИЯ ЭКЗОКРИННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Прежде всего необходимо устранить факторы риска прогрессирования ХП. В этом направлении изменение образа жизни у пациентов с СД типа 3с включает отказ от алкоголя и прекращение курения. Алкогольная абстиненция также ухудшает контроль диабета, поскольку алкоголь резко тормозит печеночный глюконеогенез и может провоцировать гипогликемию, особенно при инсулинотерапии. Множественные метаанализы показали, что повышенное потребление алкоголя экспоненциально увеличивает риск ХП [33, 34]. В то же время умеренное потребление алкоголя (менее 2 доз в день) оказывает протективный эффект в отношении рецидивирующих острых форм и ХП [35]. Также выявлено, что ключевую роль в реализации алкогольного влияния на прогрессирование болезни играет курение и генетические факторы (Х-связанный ген CLDN2) [17].

Основными целями лечебного питания являются предотвращение или устранение недоедания, контроль симптомов стеатореи и минимизация постпрандиальной гипергликемии. Рекомендации по питанию должны вклю-

чать советы относительно приема пищи, богатой растворимой клетчаткой, и с низким содержанием жира [36]. При наличии ожирения – снижение веса [10]. Детальные гайдлайны по особенностям питания и самоконтроля гликемии опубликовали Conlon KC and Duggan SN (2017) [37].

Важное место занимает терапия болевого синдрома с использованием анальгетиков, трициклических депрессантов, антиоксидантов, что подробно описано в интегральных аналитических доказательных обзорах [17, 38]. Когда медикаментозные и минимально инвазивные методы лечения терпят неудачу, применяют хирургические варианты лечения: декомпрессию, дренаж или резекцию [39].

У многих пациентов с ХП имеется мальабсорбция жира, хотя нарушения пищеварения долгое время могут оставаться незамеченными, так как клинически явная стеаторея обычно не наблюдается до тех пор, пока не исчезнет более 90% экзокринной функции ПЖ [16]. Однако соответствующее нарушение пищеварения, присутствующее у большинства пациентов с ХП, может вызвать недостаток жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К). У пациентов с любой степенью экзокринной недостаточности ПЖ необходим пероральный прием ферментных препаратов. Это важно для переваривания жира, что контролирует симптомы стеатореи и защищает организм от недостатка жирорастворимых витаминов. Особенно важна коррекция витамина D, поскольку его дефицит имеется более чем у 90% пациентов с ХП, для предотвращения остеопении/остеопороза [36].

Лечение ферментами ПЖ также важно для поддержания секреции инкретинов, улучшающих толерантность к углеводам [10]. Было показано, что секреция глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1) и гастроинтестинального полипептида (ГИП) находится под воздействием процессов переваривания в тонком кишечнике, а заместительная терапия ферментами ПЖ при ХП увеличивает секрецию инсулина после приема пищи и улучшает метаболизм глюкозы [40]. Struyvenberg MR et al. (2017) в практическом руководстве по экзокринной недостаточности ПЖ доказательно представляют современные подходы к ее диагностике и особенностям заместительной терапии ферментными препаратами [15].

УПРАВЛЕНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

В настоящее время нет общепринятых руководящих принципов по лечению сахарного диабета типа 3с [9]. Контроль гипергликемии для достижения и поддержания HbA1c <7% остается основной целью для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений [18]. Считают, что СД типа 3с, как правило, управляется аналогично диабету типа 2 с первоначальным использованием метформина, но большинство пациентов с этим вариантом вторичного диабета в конечном счете будут инсулинпотребны [17, 18, 38]. Однако не все рекомендации могут быть экстраполированы на диабет вследствие ХП по причине иной патофизиологии в сравнении с СД типа 2 [41], что обсуждалось выше.

У пациентов с СД типа 3с имеют место разнообразные патоморфологические и гормональные характеристики с

различной степенью выраженности НУО [12]. Поэтому сформировавшийся в последние годы подобный подход к терапии является большим прогрессом от ранее господствовавшего мнения об обязательной инсулинотерапии при панкреатогенном СД – «A pharmacology treatment is insulin therapy!» [5], хотя при этом подчеркивалось, что дозы инсулина следует выбирать очень осторожно из-за риска гипогликемии. В обосновании приводилась необходимость заместительной терапии для коррекции дефицита инсулина [5]; лишь позднее стало понятно, что степень этого дефицита различна, но практически не бывает абсолютной [18].

Не существует сравнительных исследований долгосрочной эффективности и безопасности различных антигипергликемических средств при ХП. Поэтому терапия диктуется фенотипом пациента, особенностями клинического течения СД типа 3с и пониманием патофизиологии гипергликемии при этом варианте диабета. Контроль уровней гликемии может быть нестабильным из-за потери ответа глюкагона на гипогликемию, мальабсорбции углеводов и/или нерегулярного режима питания по причине сопутствующей боли и/или тошноты, а также злоупотребления алкоголем.

Сохраненная на определенном этапе секреция инсулина при более высокой чувствительности периферических тканей к инсулину объясняет невысокую частоту кетоацидоза и более низкие дозы инсулина для достижения удовлетворительного контроля гипергликемии. В связи со склонностью к гипогликемическим состояниям в терапии нельзя применять агрессивное снижение гипергликемии, предрасполагающее к гипогликемиям [38], а пациенты должны быть ориентированы в их симптомах и обучены купированию гипогликемических эпизодов [17].

НЕИНСУЛИНОВЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

При СД типа 3с при уровнях $HbA_{1c} < 8\%$ могут быть использованы пероральные препараты, однако их следует избегать при острых эпизодах панкреатита [8, 18, 32]. Пероральные препараты не применяются при фиброзно-кистозном панкреатите [31]. Das S et al (2017) в терапии СД типа 3с отводят ограниченное место секретогам и сенситайзерам, отмечая при этом отсутствие специальных гайдлайнов [42].

Метформин. Положение о том, что антигипергликемические препараты в лечении СД типа 3с аналогичны терапии СД типа 2, привлекает внимание к метформину в качестве лекарственного средства первого выбора [43, 44]. Это особенно оправданно при наличии ИР, а также его способности при СД снижать риск рака рапсгеас, что особенно важно при ХП, если метформин переносится из-за общих желудочно-кишечных побочных эффектов и потери веса [18].

Имеются убедительные экспериментальные данные о противоопухолевой активности метформина. Метаанализ 12 обсервационных исследований относительно связи терапии метформином и риска ППАК показал снижение рисков (ОР = 0,73; 95% ДИ 0,56-0,96; P = 0,023) среди при-

нимающих метформин [45]. Другие когортные исследования показывают аналогичные результаты, однако рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не подтверждают эти данные, что требует проведения специально спланированных трайлов [9, 28, 46, 47]. На основе анализа большой базы данных выявлено значительное улучшение выживаемости (ОР = 0,86; 95% ДИ 0,76–0,97; P < 0,05) в группе метформина по сравнению с контролем. При этом метформин улучшает выживаемость у пациентов с резекцией ПЖ (ОР = 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91; P < 0,05) и с локальными опухолями (ОР = 0,68; 95% ДИ 0,55–0,84; P < 0,05), но не в метастатических случаях, что отражает корреляцию влияния метформина со стадией опухоли [48].

Последние годы появилось еще одно обоснование для назначения метформина. Так, установлена связь между СД типа 2 и ожирения с микробиотой/микробиомом кишечника, что стало одним из основных направлений медико-биологических исследований, демонстрирующих основополагающую роль кишечной микрофлоры в регуляции и патогенезе нарушений обмена веществ [49]. Предполагают, что гены микробиома могут кодировать функции переваривания сложных углеводов. Выявлена тесная связь ожирения и СД типа 2 с конкретными кишечными бактериями и некоторыми бактериальными генами, на основании чего предложена концепция «метаболической инфекции» [50], где части кишечника микрофлоры могут повлиять на воспалительный процесс в жировой ткани. Jandhyala SM et al. (2017) показали, что нарушение пищеварения при ХП также приводит к изменению микробиоты кишечника, которая может в конечном итоге способствовать связанным с ней метаболическим нарушениям [51]. Предполагается, что метаболические эффекты метформина связаны с изменениями в микрофлоре кишечника [50]. Так, препарат модулирует микробиоту: увеличивает концентрацию *Akkermansia muciniphila* и продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans*, под влиянием чего регулируется далее Т-клеточный и цитокиновый механизмы субклинического воспаления, тесно связанного с инсулинорезистентностью [52]. Предполагается, что метформин снижает смертность в том числе через механизм нормализации микробиоты.

Тиазолидиндионы также улучшают чувствительность к инсулину, но связаны с повышенным риском задержки жидкости, застойной сердечной недостаточности и переломов. Последнее вызывает особую озабоченность, поскольку у пациентов с ХП отмечен повышенный риск развития остеопороза [32].

При раннем диабете типа 3с может быть также назначена терапия секретогамми (сульфонилмочевинной и глинидами) [18]; с учетом возможных проблем с приемом пищи и риском гипогликемий, повышения массы тела, реже тошнотой [53] предпочтительны препараты короткого действия [32]. При этом важно помнить, что непосредственное влияние препаратов сульфамочевинной на β -клетки приводит к их прогрессирующей дисфункции и ухудшению секреции инсулина – «вторичная неудача» [54]. То есть, несмотря на улучшение гликемического контроля в краткосрочной перспективе, диабет может ухуд-

шиться в долгосрочном прогнозе. Sola D et al (2015) предлагают использовать препараты СМ для быстрого достижения контроля в течение короткого периода, «возможно, 3–6 месяцев» [53]. Также продолжается дискуссия о возможном повышении онкологического риска на фоне терапии препаратами СМ [32].

У пациентов с ХП и СД, не требующим инсулина, параллельно дефекту инкретинов в патофизиологии СД типа 2 может быть полезной антидиабетическая терапия с помощью препаратов на основе инкретинов [55], например агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов дипептидазы-IV. Они усиливают секрецию инсулина, но возможность их применения у пациентов с СД типа 3c требует дальнейшего изучения [18]. Так, аналоги ГПП-1 имеют высокую частоту желудочно-кишечных побочных эффектов (тошноту, задержку опорожнения желудка, потерю веса) – симптомы, которые нередко имеют пациенты с ХП. Широко обсуждалась возможность индуцирования панкреатита препаратами этой группы, как и риска рака ПЖ [56]. В 2014 году FDA и EMA изложили свою позицию, заявив, что текущие научные данные не подтверждают причинно-следственную связь между этими препаратами с панкреатитом или раком ПЖ, однако требуется продолжить систематический сбор данных в текущих трайлах [57]. Считают, что при СД типа 3c пока следует воздержаться от применения этой группы препаратов [18,32]. Лучшим и более безопасным способом коррекции системы инкретинов может быть надлежащее добавление ферментов ПЖ у этих пациентов [10].

Также отсутствуют текущие данные по использованию ингибиторов натрий-глюкозного транспортера типа 2 (НГЛТ-2) у пациентов с СД типа 3c. Хотя они эффективны в управлении СД типа 2 и не вызывают гипогликемии, их основным побочным эффектом является потеря веса, которая нежелательна при СД 3c [32, 41]. Однако при нередком сочетании ХП, диабета и ожирения снижение веса становится одной из целей [10]. Поэтому следует рассматривать возможность и безопасность применения ингибиторов НГЛТ-2 при СД на фоне ХП с учетом фенотипа пациента.

Инсулин. Учитывая прогрессирующее течение ХП, многие пациенты в конечном итоге нуждаются в терапии инсулином [10]. Пациенты должны получать лечение с применением общих рекомендаций по дозированию

инсулина как для сахарного диабета типа 1. Инсулинотерапия у пациентов с абсолютной недостаточностью инсулина используется в качестве терапии первого выбора. При фиброзно-кистозном панкреатите с помощью РКИ показано, что инсулинотерапия приводит не только к улучшению контроля гликемии и HbA1c, но также способствует улучшению функции легких, нутритивного статуса и снижению смертности в отличие от сульфамочевины, метформина, глинидов и глитазонов [31].

Cui Y and Andersen DK (2011) предостерегали от использования инсулина при ХП, называя его «предзлокачественным состоянием» [12]. Однако ORIGIN не подтвердил это положение [58], а высокий риск рака при СД типа 2 не ограничивается только поджелудочной железой [59]. Рекомендуются начинать с инсулинотерапии при хронических болевых вариантах и госпитализации [8, 32]. При ХП у пациентов с недоеданием важны анаболические эффекты инсулина [8, 32, 37] с уточнением, что даже при инсулинопотребности метформин и другие оральные гипогликемические средства могут быть использованы для снижения дозы инсулина. В отношении метформина это положение аналогично гайдлайнам для СД типа 2 [12]. Что касается сульфамочевины, показано, что пациенты с предыдущими более высокими дозами (глимепирид ≥ 4 мг/сут) и более длительным течением диабета (>10 лет) показали худший ответ на инсулин после изменения терапии [54]; в исследовании применяли аналоговые препараты.

Последнее обстоятельство представляется особенно важным в терапии СД типа 3c, поскольку при его длительном течении заместительная терапия инсулином – единственная эффективная альтернатива должна проводиться по общим рекомендациям для диабета типа 1. Учитывая высокий риск гипогликемий вследствие поврежденного ответа глюкагона на гипогликемию, а также мальабсорбции углеводов, несогласованных схем питания, болевого синдрома и/или тошноты, во всех схемах инсулинотерапии предпочтительны аналоговые препараты. Помповая инсулинотерапия также может быть рассмотрена у мотивированных пациентов, у которых на иных режимах сохраняется высокая вариабельность гликемии [8, 18].

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

ЛИТЕРАТУРА

- Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*, 2012 May, 28(4): 338–42. doi: 10.1002/dmrr.2260.
- Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, Lévy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2000 Nov, 119(5): 1324–32.
- Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, Rombopoulos G, Livadas S, Kaltsas D, Kaltzidou V, Tolis G. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 2005, 5(2–3): 122–31. doi: 10.1159/000085264
- Choudhuri G1, Lakshmi CP, Goel A. Pancreatic diabetes. *Trop Gastroenterol*, 2009 Apr-Jun, 30(2): 71–5.
- Perusicová J. Diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Vnitř Lek*, 2004 May, 50(5): 375–8.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2006 Jan, 29(suppl 1): 43–48.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2011 Jan, 34(suppl 1): 62–69. doi: 10.2337/dc11-S062.
- Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, Brand R, Frulloni L, Anderson MA, Whitcomb DC. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. PancreasFest Recommendation Conference Participants. *Pancreatology*, 2013, 13(4): 336–42. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
- Phil A Hart, Melena D Bellin, Dana K Andersen, David Bradley, Zobeida Cruz-Monserrate, Christopher E Forsmark, Mark O Goodarzi, Aida Habtezion, Murray Korc, Yogish C Kudva, Stephen J Pandol, Dhiraj Yadav, and Suresh T Chari, on behalf of the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016 Nov, 1(3): 226–237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
- Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(42): 7276–7281.
- Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*, 2017,

- 20(15): 1-112. doi: 10.14341/DM2017158/
Clinical guidelines on algorithms of specialized
medical care for patients with diabetes mellitus.
Edited by Dedova II, Shestakova MV,
Mayorova AYu. 8th issue. *Sakharnyy Diabet*, 2017,
20 (15): 1-112. doi: 10.14341 / DM2017158.
12. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes:
special considerations for management.
Pancreatology, 2011, 11(3): 279-94. doi:
10.1159/000329188.
 13. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB,
Schneider A, Yadav D, Shimosegawa T. Chronic
pancreatitis: An international draft consensus
proposal for a new mechanistic definition.
Pancreatology, 2016 Mar-Apr, 16(2): 218-24. doi:
10.1016/j.pan.2016.02.001.
 14. Sheth SG, Conwell DL, Whitcomb DC, Alsante M,
Anderson MA, Barkin J, Brand R, Cote GA,
Freedman SD, Gelrud A, Gorelick F, Lee LS,
Morgan K, Pandol S, Singh VK, Yadav D, Wilcox
CM, Hart PA. Academic Pancreas Centers of
Excellence: Guidance from a multidisciplinary
chronic pancreatitis working group at
PancreasFest. *Pancreatology*, 2017, 17(3): 419-
430. doi: 10.1016/j.pan.2017.02.015.
 15. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD.
Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency
-- Breaking the myths. *BMC Med*, 2017 Feb 10,
15(1): 29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
 16. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quinta-
na Diez. Less common etiologies of exocrine
pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol*,
2017 Oct 21, 23(39): 7059-7076. doi: 10.3748/
wjg.v23.i39.7059.
 17. Lew D, Afghani E, Pando S. Chronic Pancreatitis:
Current Status and Challenges for Prevention
and Treatment. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(7): 1702-
1712. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.
 18. Gudipaty L and Rickels MR. Pancreatogenic (Type
3c) Diabetes. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas
Knowledge Base*. 2015. doi: 10.3998/panc.2015.35.
 19. Ребров А.П., Куницына М.А., Кашкина Е.И.,
Архангельская Е.Е. Панкреатогенный сахар-
ный диабет: актуальные проблемы патогене-
за и лечения (обзор). *Саратовский научно-
медицинский журнал*, 2012, 8(3): 862-867.
Rebrov AP, Kunitsyna EA, Kashkina EI,
Arkhangel'skaya EE. Pancreatogenic diabetes
mellitus: topical problems of pathogenesis and
treatment (review). *Saratovskiy Nauchno-
Meditsinskiy Zhurnal*, 2012, 8 (3): 862-867.
 20. Niebisz-Cieślak AB and Karnafel W. Insulin sen-
sitivity in chronic pancreatitis and features of
insulin resistance syndrome. *Pol Arch Med
Wewn*, 2010, 120: 255-263.
 21. Brereton MF, Vergari E, Zhang Q, Clark A. Alpha-
Delta- and PP-cells: Are They the Architectural
Cornerstones of Islet Structure and Co-ordina-
tion? *J Histochem Cytochem*, 2015 Aug, 63(8):
575-591. doi: 10.1369/0022155415583535.
 22. Прошина А.Е., Кривова Ю.С., Барабанов В.М.,
Савельев С.В. Иммуногистохимическое иссле-
дование наиболее крупных островков подже-
лудочной железы человека при старении и
при сахарном диабете 1 и 2 типов, перспек-
тивы для трансплантации. *Сахарный диабет*,
2013, (4): 38-43. / Proshina AE, Krivova YuS,
Barabanov VM, Savelyev SV. Immunohisto-
chemical study of the largest islets of the
human pancreas in aging and type 1 and 2
diabetes mellitus, prospects for transplanta-
tion. *Sakharnyy Diabet*, 2013, (4): 38-43.
 23. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM,
Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in
chronic pancreatitis, aetiology, incidence, and early
detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010,
24: 349-358. doi: 10.1016/j.jpbg.2010.02.007.
 24. Andersen DK, Andren-Sandberg A, Duell EJ, et al.
Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary
of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas*, 2013, 42:
1227-1237. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a9ad9d.
 25. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes
and pancreatic cancer: chicken or egg?
Pancreas, 2011, 40(3): 339-351. doi: 10.1097/
MPA.0b013e318209e05d
 26. Eibl G, Cruz-Monserrate Z, Korc M, Petrov MS,
Goodarzi MO, Fisher WE, Habtezion A, Lugea A,
Pandol SJ, Hart PA, Andersen DK, Consortium for
the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes,
and Pancreatic Cancer. Diabetes Mellitus and Obesity
as Risk Factors for Pancreatic Cancer. *J Acad Nutr
Diet*, 2017 Sep 11, pii: S2212-2672(17)31087-0.
doi: 10.1016/j.jand.2017.07.005.
 27. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus second-
ary to pancreatic diseases (Type 3c) - Are we
neglecting an important disease? *Eur J Intern
Med*, 2013, 24: 203-206. PMID: 23375619.
 28. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D,
Rickels MR, Chari ST, Abbruzzese J L. Diabetes,
Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic
Cancer. *Diabetes*, 2017 May, 66(5): 1103-1110.
doi: 10.2337/db16-1477.
 29. Singer MV, Gyr K, Sartes H. Revised classifica-
tion of pancreatitis. Gastroenterology, Report of
the Second International Symposium on the
classification of pancreatitis in Marseille,
France. March 28-30, 1984, 1985: 683-685.
 30. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural
history following the first attack of acute pan-
creatitis. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 1096-
1103. doi: 10.1038/ajg.2012.126.
 31. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M,
Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa
KA, Stecenko A, Slovis B, CFRD Guidelines
Committee. Clinical care guidelines for cystic
fibrosis-related diabetes: a position statement
of the American Diabetes Association and a
clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis
Foundation, endorsed by the Pediatric
Endocrine Society. *Diabetes Care*, 2010 Dec,
33(12): 2697-708. doi: 10.2337/dc10-1768.
 32. Makuc J. Management of pancreatogenic diabe-
tes: challenges and solutions. *Diabetes Metab
Syndr Obes*, 2016, 9: 311-315. doi: 10.2147/
DMSO.S99701.
 33. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a
risk factor for pancreatitis. A systematic review
and meta-analysis. *JOP*, 2009, 10: 387-392.
 34. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol
consumption as a risk factor for acute and
chronic pancreatitis: a systematic review and a
series of meta-analyses. *EBioMedicine*, 2015, 2:
1996-2002. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023.
 35. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, et al.
Prospective study of alcohol drinking, smoking,
and pancreatitis: the multiethnic cohort.
Pancreas, 2016, 45: 819-825.
 36. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley
JW, Kuipers EJ, Bruno MJ. The prevalence of fat-
soluble vitamin deficiencies and a decreased
bone mass in patients with chronic pancreati-
tis. *Pancreatology*, 2013, 13: 238-242. DOI:
10.1016/j.pan.2013.02.008.
 37. Conlon KC, Duggan SN. Pancreatogenic Type 3c
Diabetes: Underestimated, Underappreciated
and Poorly Managed. *Practical gastroenterol-
ogy*, 2017, series#163. med.virginia.edu. https://
med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/
uploads/sites/199/2014/06/Parrish-May-17.pdf.
 38. De-madaria E, Abad-gonzález A, Aparicio JR, et
al. The Spanish Pancreatic Club's recommenda-
tions for the diagnosis and treatment of chro-
nic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreato-
logy*. 2013, 13: 18-28. doi: http://dx.doi.
org/10.1016/j.pan.2012.11.310.
 39. Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, et al. Total
pancreatectomy and islet auto transplantation
in chronic pancreatitis: recommendations from
PancreasFest. *Pancreatology*, 2014, 14: 27-35.
 40. Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, Højberg PV,
Vølund A, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T.
Increased postprandial responses of GLP-1 and
GIP in patients with chronic pancreatitis and
steatorrhea following pancreatic enzyme sub-
stitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007
Jan, 292(1): E324-30. DOI: 10.1152/ajpen-
do.00059.2006.
 41. Meier JJ, Giese A. Diabetes associated with pancreat-
ic diseases. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015 Sep,
31(5): 400-6. doi: 10.1097/MOG.000000000000199.
 42. Das S, Tripathy SK, Panda BP. Pancreatic
Diabetes. *Medicine Update*, 2017. Section 18:
Diabetes, 757-761. https://issuu.com/urvitrive-
di/docs/18_diabetes/1?ff=true.
 43. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini
E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American
Diabetes Association, European Association for
Study of Diabetes. Medical management of
hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus
algorithm for the initiation and adjustment of
therapy: a consensus statement of the
American Diabetes Association and the
European Association for the Study of Diabetes.
Diabetes Care, 2009 Jan, 32(1): 193-203.
 44. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Многоплановые
эффекты метформина у пациентов с сахар-
ным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2017,
20(3): 210-219. doi: 10.14341/DM8676.
Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Multi-faceted
effects of metformin in patients with type 2
diabetes mellitus. *Sakharnyy Diabet*, 2017, 20
(3): 210-219. doi: 10.14341 / DM8676.
 45. Wang Z, Lai ST, Xie L, Zhao JD, Ma NY, Zhu J, Ren
ZG, Jiang GL. Metformin is associated with
reduced risk of pancreatic cancer in patients
with type 2 diabetes mellitus: a systematic
review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin
Pract*, 2014 Oct, 106(1): 19-26. doi: 10.1016/j.
diabres.2014.04.007.
 46. Dong YW, Shi YQ, He LW, Cui XY, Su PZ. Effects
of metformin on survival outcomes of pancre-
atic cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017
May 26, 8(33): 55478-55488. doi: 10.18632/
oncotarget.18233.
 47. Kowall B, Rathmann W, Kostev K. Are Sulfonyl-
urea and Insulin Therapies Associated With a
Larger Risk of Cancer Than Metformin Therapy?
A Retrospective Database Analysis. *Diabetes
Care*, 2015, 38(1): 59-65.
 48. Li X, Li T, Liu Z, Gou S, Wang C. The effect of met-
formin on survival of patients with pancreatic
cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*, 2017 Jul 19,
7(1): 5825. doi: 10.1038/s41598-017-06207-x.
 49. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key
regulator of metabolic diseases. *BMB Rep*, 2016
Oct, 49(10): 536-541.
 50. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin
action: Focusing on mitochondria and the gut. *J
Diabetes Investig*, 2015, 6(6): 600-609. doi:
10.1111/jdi.12328.
 51. Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, Rao GV,
Reddy DN, Subramanyam C, Sasikala M, Talukdar
R. Altered intestinal microbiota in patients with
chronic pancreatitis: implications in diabetes
and metabolic abnormalities. *Scientific Reports*,
2017, 3(7): 43640. doi: 10.1038/srep43640.
 52. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and Diabetes:
An Evolving Relationship. *Gut*, 2014, 63(9):
1513-21. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928.
 53. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P,
Bigliocco M, Mella R, Corliano F, Fra G.P, Bartoli
E, and Derosa G. Sulfonylureas and their use in
clinical practice. *Arch Med Sci*, 2015 Aug 12,
11(4): 840-848. doi: 10.5114/aoms.2015.53304.
 54. Lee YH, Lee BW, Chun SW, Cha BS, Lee HC.
Predictive characteristics of patients achieving
glycaemic control with insulin after sulfonyl-
urea failure. *Int J Clin Pract*, 2011 Oct, 65(10):
1076-84. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02755.
 55. Knop FK. Incretin hormones and beta cell func-
tion in chronic pancreatitis. *Dan Med Bull*, 2010
Jul, 57(7): B4163.
 56. Iyer SN, Tanenberg RJ, Mendez CE, West RL,
Drake AJ. Pancreatitis associated with incretin-
based therapies. *Diabetes Care*, 2013 Apr, 36(4):
e49. doi: 10.2337/dc12-1987.
 57. Egan A, et al. Pancreatic safety of incretin-
based drugs - FDA and EMA assessment. *N
Engl J Med*, 2014, 370: 794-6.
 58. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal
insulin and cardiovascular and other outcomes in
dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012, 367(4): 319-328.
 59. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al.
Diabetes and cancer: A consensus report.
Diabetes Care, 2010, 33(7): 1674-1685.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДУЛАГЛУТИДА – НОВОГО АНАЛОГА ГПП-1 ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ОДИН РАЗ В НЕДЕЛЮ

Агонисты рецепторов ГПП-1 – класс лекарственных средств с высокой эффективностью, хорошим профилем безопасности, рекомендованный в качестве препаратов второго выбора после метформина при лечении сахарного диабета 2-го типа. Дулаглутид – аналог ГПП-1, разработанный с помощью рекомбинантных технологий для подкожных инъекций один раз в неделю и одобренный для применения в качестве монотерапии и в комбинации с другими сахароснижающими средствами во многих странах. Результаты рандомизированных многоцентровых клинических исследований продемонстрировали преимущество монотерапии дулаглутидом в отношении гликемического контроля перед метформином у пациентов, ранее находящихся на диетотерапии, и не меньшую эффективность в сравнении с монотерапией лираглутидом при ежедневных инъекциях. При использовании в комбинации с другими сахароснижающими средствами (включая метформин, препараты сульфонилмочевины, метформин и пиоглитазон, метформин и прандиальный инсулин, инсулин гларгин) дулаглутид обладал не меньшей эффективностью, чем лираглутид 1,8 мг в день, и статистически более значительно снижал уровень гликированного гемоглобина, чем ситаглиптин, эксенатид для инъекций дважды в день и инсулин гларгин, в исследованиях продолжительностью 26–104 недели. При этом дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед приводил к снижению веса, сохраняющемуся на протяжении двух лет терапии. Дулаглутид в целом хорошо переносился, а удобная одноразовая шприц-ручка для инъекций препарата один раз в неделю позволила существенно улучшить качество жизни пациентов и приверженность к лечению.

Ключевые слова: дулаглутид, ГПП-1, сахарный диабет.

A.S. POGORELOVA, PhD in medicine, V.V. FADEEV, MD, Prof., Associate of RAS
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
EFFICACY AND SAFETY OF DULAGLUTIDE: A NOVEL ONCE-WEEKLY GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 ANALOGUE

GLP-1 receptor agonists are a class of drugs with high efficacy, a good safety profile recommended as second-line drugs after metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Dulaglutide is a GLP-1 analogue designed for once weekly subcutaneous injection using recombinant technology and approved for use as monotherapy or in combination with other hypoglycemic agents in many countries. The randomized multicenter clinical trials have shown the advantage of dulaglutide monotherapy it had with respect to glycemic control over metformin in patients previously on diet therapy and no less efficacy compared with liraglutide monotherapy in daily injections. When used in combination with other hypoglycemic agents (including metformin, sulfonylurea preparations, metformin and pioglitazone, metformin and prandial insulin, insulin glargine), dulaglutide was no less effective than liraglutide at a dose of 1.8 mg per day and lowered the glycated hemoglobin level more significantly than sitagliptin, exenatide for injections twice a day and insulin glargine in the studies lasting 26–104 weeks. In this case, dulaglutide at a dose of 1.5 mg/week resulted in a weight loss lasting for two years of therapy. Dulaglutide was generally well tolerated, and a convenient disposable once-weekly self-injecting syringe-pen of the drug significantly improved the patient's quality of life and encouraged adherence to therapy.

Keywords: dulaglutide, GLP-1, diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что распространенность сахарного диабета (СД) в мире в 1980 г. составляла 108 млн человек. К 2014 г. этот показатель вырос до 422 млн [3]. В 1980 г. в арсенале диабетолога были лишь три группы сахароснижающих средств: инсулин, препараты сульфонилмочевины и бигуаниды. Глюкозоцентрическая теория определяла выбор агента, и лишь противопоказания его ограничивали. К 2014 г. появилось еще 5 групп сахароснижающих препаратов, а к 2017 г. их стало 9. Несмотря на технологический прогресс, смертность людей с СД с 2000 по 2015 г. в мире возросла с 1,0 до 1,6 млн человек в год [30], а в России смертность людей с СД2 увеличивается от 1,4 до 17,7% ежегодно [1]. Означает ли это отсутствие правиль-

ной тактики в лечении пациентов? Представляет интерес вопрос выбора терапевтического агента в условиях современного разнообразия как со стороны врача, так и со стороны пациента. Ведь именно предпочтения пациента зачастую оказываются краеугольным камнем лечебной тактики. Более того, не столько важен первоначальный выбор, сколько приверженность к лечению.

Основной причиной смерти лиц с диабетом являются макрососудистые осложнения [30]. В этой связи преимущество всегда будет на стороне сахароснижающего препарата, не только доказавшего сердечно-сосудистую безопасность, но и способного снизить вероятность острых кардиоваскулярных событий. Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – растущий класс новейших терапевтических средств – являются одними из самых перспектив-

ных кардиопротективных молекул. Эндогенный ГПП-1 – пептидный гормон, выделяющийся L-клетками кишечника в ответ на прием пищи [2]. Эффекты ГПП-1 включают в себя стимуляцию секреции инсулина, торможение продукции глюкагона, замедление опорожнения желудка и более быстрое наступление насыщения [2]. Кроме того, рецепторы ГПП-1 присутствуют во многих других тканях организма, включая мозг, сердце, печень, экзокринную часть поджелудочной железы, почечные канальца, кости и др., активация которых приводит к изменениям, совершенно независимым от уровня гликемии [2]. Однако нативный ГПП-1 имеет очень короткий период полувыведения (<2 минут) ввиду его деградации под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [24], делая его бесперспективным для терапевтического применения. В настоящее время синтезировано несколько рекомбинантных молекул – аналогов нативного ГПП-1, модифицированных с целью увеличения периода полувыведения из плазмы крови. Целью данного обзора является оценка клинической эффективности и профиля безопасности дулаглутида – новейшего из группы аналогов ГПП-1, зарегистрированного в России в июне 2016 г.

СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ ДУЛАГЛУТИДА

Дулаглутид является рекомбинантным белком, который получен в результате соединения аналога ГПП-1 человека с Fc-фрагментом модифицированного иммуноглобулина G4 (IgG4) человека через аминокислотный линкер [19, 21]. Часть молекулы дулаглутида – аналог ГПП-1, на 90% гомологична аминокислотной последовательности эндогенного ГПП-1 (фрагмент 7-37), но со структурными изменениями: замена аминокислоты в положении 8 позволяет избежать быстрого расщепления ферментом ДПП-4 [19]. Fc-домен увеличивает период полувыведения молекулы из плазмы до 4–5 дней, растворимость, стабильность и активность соединенного с ним компонента [9], а наличие аминокислотного линкера улучшает связывание дулаглутида с рецепторами, повышая тем самым его активность [19]. Таким образом, строение молекулы дулаглутида позволяет вводить его в инъекции небольшого объема в виде готового к применению раствора через тонкую иглу 1 раз в неделю [17].

Наконец, особенности строения молекулы дулаглутида определяют низкий потенциал иммуногенности данного препарата, что было достигнуто посредством модификации Fc-фрагмента IgG4 и замены аргининового остатка на глициновый в аналоге ГПП-1 для устранения потенциального T-клеточного эпитопа [19].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Фармакокинетические характеристики дулаглутида у лиц с СД2 не отличаются от таковых у здоровых добровольцев и не зависят от места и времени инъекции препарата (плечо, живот или бедро) [17]. Дулаглутид медленно всасывается, достигая максимальной стабильной кон-

центрации в плазме крови в течение 24–72 ч (медиана 48 ч) [17]. Равновесные концентрации препарата в плазме наблюдаются через 2–4 недели [17]. После инъекции первой дозы 0,75 или 1,5 мг дулаглутида средняя абсолютная биодоступность составила 65 и 47% соответственно [3]. Средние объемы распределения дулаглутида при подкожном введении 0,75 или 1,5 мг до равновесного состояния составляли примерно 19,2 л (диапазон 14,3–26,4) и 17,4 л (диапазон 9,3–33) соответственно [3].

Основной путь метаболизма дулаглутида включает деградацию на составляющие аминокислоты в рамках общего катаболизма белков. Средний установленный клиренс дулаглутида в равновесном состоянии составляет примерно 0,111 л/ч для дозы 0,75 и 0,107 л/ч для дозы 1,5 мг/нед [17]. Период полувыведения дулаглутида в обоих случаях равняется приблизительно 5 дням [17]. Пол, возраст, раса, этническая принадлежность, индекс массы тела (ИМТ) и наличие почечной или печеночной недостаточности не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетические свойства дулаглутида [7, 17].

Дулаглутид активирует рецептор ГПП-1 на клеточной мембране, связанный с аденилатциклазой β -клеток поджелудочной железы. Таким образом, препарат повышает глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы посредством увеличения уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и подавляет избыточную постпрандиальную секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы [4, 15]. Кроме того, дулаглутид снижает аппетит, стимулирует чувство насыщения, уменьшая тем самым количество потребляемой пищи и способствуя снижению массы тела [19].

Инсулин секретируется в ответ на поступление глюкозы в два этапа. Известно, что первая фаза секреции инсулина у лиц с СД2 нарушена [2]. Результаты клинических исследований дулаглутида при СД2 показали, что препарат восстанавливает первую фазу инсулинового ответа и повышает уровень его секреции во второй фазе [10]. У пациентов с СД2, получавших дулаглутид, наблюдалось дозозависимое снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии натощак и постпрандиального уровня гликемии [15].

Введение дулаглутида 1 раз в неделю у пациентов с СД2 оказывало статистически значимое по сравнению с плацебо дозозависимое улучшение функции β -клеток поджелудочной железы на основании оценки гомеостатической модели (НОМА-% β) на 12 и 16 неделях лечения [20, 28]. Более того, динамика улучшения функции β -клеток (НОМА-% β) оказалась лучше у пациентов с СД, получавших дулаглутид в монотерапии на 26 и 52 неделях исследования, чем у лиц, находившихся на монотерапии метформином [27]. Добавление дулаглутида в дозах 0,75 и 1,5 мг к предшествующей терапии метформином \pm пиоглитазон увеличивало НОМА-% β в большей степени, чем добавление эксенатида или ситаглиптина [29, 31], и в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю не имело статистических различий с ежедневным введением лираглутида [11].

Чувствительность к инсулину периферических тканей, изучаемая с помощью модели оценки гомеостаза

(НОМА2-%S), оказалась значительно ниже при введении дулаглутиды в обеих дозах по сравнению с группой лиц, получавших метформин, свидетельствуя о преимущественно β -клеточном механизме гипогликемического действия препарата [27].

Вместе с тем дулаглутид замедляет опорожнение желудка: наибольший эффект наблюдается после введения первой дозы препарата и уменьшается при последующих инъекциях [6]. Тем не менее следует соблюдать осторожность при применении лекарств, требующих быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте. Согласно результатам исследований клинически значимого взаимодействия дулаглутиды с парацетамолом, аторвастатином, дигоксином, лизиноприлом, метопрололом, варфарином, ситаглиптином или пероральными контрацептивами не отмечалось [14].

Влияние дулаглутиды на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) исследовалось на 26 неделе II фазы клинических исследований с участием пациентов с СД2 (исходный уровень АД 90–140/60–90 мм рт. ст.) [16]. Статистически значимое по сравнению с плацебо снижение суточного систолического АД произошло на 16 неделе добавления дулаглутиды в дозе 1,5 мг/нед ($p \leq 0,001$) и сохранялось после 26 недели исследования ($p = 0,002$) [16]. Аналогичный эффект при добавлении дулаглутиды в дозе 0,75 мг наблюдался с 26 недели лечения [16]. Введение дулаглутиды сопровождалось увеличением ЧСС на 2–4 уд/мин [16].

Кроме того, снижение веса при назначении дулаглутиды у пациентов с СД2 приводило к улучшению ряда показателей сердечно-сосудистого риска, включая общий холестерин и липопротеиды низкой плотности [23, 31], липопротеиды высокой плотности [5], триглицериды [31] и уровень С-реактивного белка [16].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДУЛАГЛУТИДА

Применение дулаглутиды у пациентов с СД2 изучалось в рамках программы рандомизированных исследований III фазы AWARD (от *англ.* Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes – «Оценка еженедельного применения LY2189265 [дулаглутиды] при сахарном диабете») с участием более 5 000 пациентов. Клиническая эффективность препарата в исследованиях AWARD 1–9 оценивалась на различных этапах терапии пациентов с неконтролируемым СД2 и в различных комбинациях с другими сахароснижающими средствами [5, 11, 12, 18, 23, 25, 27, 31]. В исследовании AWARD-3 участвовали пациенты, ранее не получавшие сахароснижающую терапию, препаратом сравнения служил метформин [27]. В AWARD-5 [29] и AWARD-6 [11] – те, кто получали только метформин; эффективность добавления дулаглутиды сравнивалась с добавлением ситаглиптина 100 мг/сут и плацебо или лираглутида 1,8 мг/сут. В остальных исследованиях AWARD пациенты принимали метформин в комбинации с пиоглитазоном (AWARD-1 [31]), глимепиридом (AWARD-2 [18]) или инсулином лизпро (AWARD-4 [5]) либо только глимепирид (AWARD-8 [12]) или инсулин гларгин

(AWARD-9 [25]). Препаратами сравнения служили эксенатид 10 мкг дважды в сутки и плацебо (AWARD-1), инсулин гларгин с титрацией дозы (AWARD-2 и AWARD-4). Демографические характеристики пациентов в целом были сходны между группами лечения и различными исследованиями. В исследованиях AWARD средний возраст (\pm стандартная ошибка среднего) пациентов колебался от 56 ± 10 до 60 ± 9 лет, а ИМТ (\pm стандартная ошибка среднего) – от 31 ± 4 до 34 ± 6 кг/м². При этом тяжесть и длительность заболевания были наименьшими в исследовании монотерапии (AWARD-3), большими в исследованиях комбинаций 2 и 3 препаратов (AWARD-5, -6, -8 и AWARD-1, -2 соответственно) и наибольшими в исследовании комплексной инсулинотерапии (AWARD-4, -9).

МОНОТЕРАПИЯ

Исследование AWARD-3 – рандомизированное двойное слепое исследование, целью которого было доказать не меньшую по сравнению с метформином 1 500–2 000 мг/сут эффективность дулаглутиды в дозах 0,75 и 1,5 мг в качестве монотерапии при СД2 [27]. Включенные в исследование пациенты находились на диетотерапии или получали один пероральный сахароснижающий препарат (ПСП) в дозе меньшей или равной 50% от максимально рекомендованной. Средний уровень HbA_{1c} составил $7,6 \pm 0,9\%$. После истечения двухнедельного периода отмены ПСП участникам исследования назначались метформин 1 500–2 000 мг/сут или дулаглутид 0,75 или 1,5 мг/нед. Через 26 недель наблюдения применение дулаглутиды привело к статистически более значимому по сравнению с метформином снижению уровня HbA_{1c} – на 0,71 и 0,78% соответственно. Введение дулаглутиды в дозе 1,5 мг вызывало дополнительное, более значимое по сравнению с препаратом сравнения снижение HbA_{1c} к 52 неделе исследования ($p < 0,002$). Таким образом, количество пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ к 26 неделе, было больше в группах дулаглутиды (62–63%), несмотря на отсутствие статистических различий в динамике массы тела между получавшими дулаглутид и метформин ($-2,29$ vs $-2,22$ кг, NS).

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

AWARD-5 – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого являлось изучение превосходства дулаглутиды 0,75 и 1,5 мг/нед по сравнению с плацебо при добавлении к метформину и не меньшей эффективности, чем ситаглиптина 100 мг/сут [23]. Включенные пациенты получали метформин в дозе более 1 500 мг ежедневно и имели уровень HbA_{1c} $8,1 \pm 1,1\%$. На 26 неделе дулаглутид в обеих дозах показал статистически более значимое, чем плацебо, снижение уровня HbA_{1c} (на 1,01–1,22%). На 52 неделе в группе пациентов, получавших дулаглутид, зарегистрировано более значимое, чем в группе ситаглиптина, снижение HbA_{1c} , наибольшее – в случае применения дозы 1,5 мг/нед ($-1,10\%$ vs ситаглиптин $-0,39\%$; $p < 0,001$).

Преимущество сохранялось вплоть до 104 недели исследования. Достижение уровня $HbA_{1c} < 7\%$ в обеих группах дулаглутид достигнута в большем проценте случаев, чем в группе ситаглиптина, как на 52, так и на 104 неделе терапии (45–58 vs 31–33%; $p < 0,001$). Результат соотносится со снижением массы тела, также более значимым в обеих группах, где принимали дулаглутид (-2,6–(-)3,03 vs -1,53 кг; $p < 0,001$).

В недавно опубликованном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AWARD-8 сравнивалась эффективность монотерапии дулаглутидом 1,5 мг/нед в сравнении с плацебо у пациентов, получавших глимепирид в дозе ≥ 4 мг/сут [12]. Средний уровень HbA_{1c} включенных в исследование пациентов составил 8,4%. Дулаглутид также продемонстрировал статистически значимое по сравнению с плацебо снижение уровня HbA_{1c} уже к 24 неделе исследования, больший процент пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ (55,3 vs 18,9%, $p < 0,001$) при отсутствии существенных различий в динамике массы тела между групп.

Крайне интересны результаты исследования AWARD-6, сравнивающего эффективность добавления к метформину $\geq 1\ 500$ мг/сут дулаглутид 1,5 мг/нед или аналога ГПП-1 лираглутид 1,8 мг/сут [11]. Средний уровень HbA_{1c} составил $8,1 \pm 0,8\%$. Результаты доказали не меньшую по сравнению с лираглутидом сахароснижающую эффективность дулаглутид при инъекции 1 раз в неделю. Также не было статистически значимых различий в количестве пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$. Однако в группе дулаглутид снижение веса оказалось статистически менее значимым, чем среди получавших лираглутид (-2,9 vs -3,6 кг; $p = 0,001$).

При добавлении дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед к инсулину гларгину у пациентов с неконтролируемым СД2 по результатам исследования AWARD-9 достигалось статистически значимое по сравнению с плацебо снижение уровня HbA_{1c} (-1,44 vs -0,67%, $p < 0,001$) при значительно меньшей дозе инсулина и уменьшении массы тела в группе «дулаглутид/инсулин гларгин» (-2,4 \pm 0,39 кг, $p < 0,001$) [25].

В AWARD-1 изучалось применение трех сахароснижающих препаратов: сравнительная характеристика дулаглутид в дозах 0,75 и 1,5 мг/нед, другого агониста рецепторов ГПП-1 – эксенатид 10 мкг дважды в сутки и плацебо в комбинации с метформином 1 500–3 000 мг в день и пиоглитазоном 30–45 мг в день [31]. Средний уровень HbA_{1c} включенных в исследование пациентов составлял $8,1 \pm 1,3\%$. Через 26 недель наблюдения отмечено статистически более значимое снижение уровня HbA_{1c} в обеих группах терапии дулаглутидом в сравнении с плацебо (-1,3–(-)1,51%) и эксенатидом (-1,51, -1,30, -0,99% соответственно; $p < 0,001$ для обоих сравнений). Преимущество дулаглутид сохранилось и на 52 неделе исследования. Также в обеих группах (1,5 и 0,75 мг) процент достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ оказался статистически более значимым по сравнению с эксенатидом и плацебо (78, 66, 52, 43% соответственно; $p < 0,001$ для обоих сравнений). Снижение массы тела не отличалось среди пациентов, находившихся на терапии дулаглутидом

1,5 мг/нед и эксенатидом 10 мкг дважды в сутки (-1,30 vs -1,07 кг, NS), и было несколько ниже в группе 0,75 мг дулаглутид ($p < 0,001$).

Для оценки эффективности дулаглутид в дозах 0,75 и 1,5 мг в сравнении с инсулином гларгином проведено рандомизированное открытое исследование AWARD-2 [18]. Включенные пациенты получали метформин в дозе ≥ 1500 мг/сут и глимепирид в дозе как минимум 4 мг/сут и имели уровень HbA_{1c} $8,1 \pm 1,0\%$. В течение первых 10–12 недель были отменены другие ПСП, а дозы метформина и глимепирида увеличены до максимально переносимых. Титрация дозы инсулина гларгина проводилась до достижения уровня гликемии натощак < 100 мг/дл (5,5 ммоль/л). Через 52 недели терапии дулаглутидом в дозе 1,5 мг, но не 0,75 мг отмечалось статистически более значимое, чем в группе инсулина гларгина, снижение уровня HbA_{1c} (-1,08 vs 0,63%, $p < 0,001$) и большее количество пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ (53 vs 31%, $p < 0,001$). Преимущество сохранялось и на 78 неделе наблюдения. В обеих группах лечения дулаглутидом 1,5 и 0,75 мг/нед наблюдалось снижение массы тела (-1,87 и -1,33 кг соответственно), тогда как на фоне терапии инсулином гларгином произошло увеличение веса в среднем на 1,44 кг ($p < 0,001$).

Наконец, в рандомизированном открытом исследовании AWARD-4 проводилось сравнение дулаглутид в дозе 1,5 и 0,75 мг/нед с инсулином гларгином по алгоритму лечения до цели [5]. В работе приняли участие пациенты с неконтролируемым СД на фоне инъекций инсулина лизпро в комбинации или без дополнительного приема метформина 1 500 мг/сут. Средний исходный уровень HbA_{1c} составил 8,5%. Через 26 недель терапии в группах дулаглутид 1,5 и 0,75 мг/нед достигнуто статистически более значимое снижение уровня HbA_{1c} в сравнении с группой инсулина гларгина (-1,64 и -1,59 vs -1,41% соответственно; $p < 0,05$) и процента пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ (68,69 vs 57% соответственно; $p = 0,14$, 0,010 соответственно). Преимущество дулаглутид сохранилось и на 52 неделе исследования. Снижение массы тела произошло только в группе дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед: в среднем на 0,87 кг, хотя прибавка веса в группе дулаглутид в дозе 0,75 мг/нед оказалась меньше, чем в группе инсулина гларгина (0,18 vs 2,33 кг, $p < 0,0001$).

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ДУЛАГЛУТИДА

В клинических исследованиях дулаглутид I и II фазы наиболее частыми побочными эффектами были дозозависимые диспепсические явления, характерные для всех агонистов рецепторов ГПП-1 [4, 28]. Пациенты также сообщали о локальной реакции в месте инъекции препарата, головных болях и назофарингитах. Кроме того, регистрировалось дозозависимое увеличение ЧСС [4, 28]. По результатам шести исследований AWARD в целом распространенность нежелательных явлений в группах дулаглутид была сравнима с таковой в группах терапии эксенатидом, метформином, ситаглиптином и лираглутидом [5, 11, 18, 23, 27, 31]. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в исследованиях AWARD-1

и AWARD-5 были более распространены в группе дулаглутид 1,5 и 0,75 мг (30–47%), чем в группе плацебо (18–23%, $p < 0,05$) и в группе ситаглиптина (23%, $p < 0,05$), варьировали от легких до средних по тяжести и купировались со временем [5, 11, 12, 18, 29, 23, 27]. В исследованиях AWARD-2, AWARD-4 и AWARD-8 тошнота, рвота и диарея также чаще встречались в группе терапии дулаглутидом в обеих дозах по сравнению с группой инсулина гларгина ($p < 0,001$) и глимепирида ($p < 0,001$) [5, 12, 18]. Тем не менее частота гастроинтестинальных симптомов не различалась в группах дулаглутид, лираглутида, эксенатида, метформина и была ниже в группе дулаглутид 0,75 мг/нед по сравнению с группой эксенатида 10 мкг дважды в сутки (30 vs 42%, $p < 0,05$).

Несмотря на противоречивые данные, остается настоятельность в отношении риска панкреатита при применении препаратов инкретинового ряда в сравнении с сахароснижающими средствами другого механизма действия. Уровень ферментов поджелудочной железы (липазы и/или панкреатической амилазы) возрастал у пациентов, получавших дулаглутид во всех исследованиях AWARD [5, 11, 12, 18, 27, 31, 23]. Однако только в ходе AWARD-2 у троих пациентов, рандомизированных в группу дулаглутид, развился острый панкреатит на 1, 302 и 107 день терапии [18]. Два из этих случаев были острыми и один – с обострением хронического панкреатита соответственно. Двое получали дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед, один пациент находился на терапии дулаглутидом 0,75 мг/нед. В целом у 12 человек во II и в III фазе клинических исследований возникли нежелательные явления, ассоциированные с панкреатитом, у 5 из них диагноз панкреатита был подтвержден [18]. Несмотря на возникновение панкреатита также у троих участников исследований, не получавших терапию препаратами инкретинового ряда, при назначении дулаглутида рекомендовано уделять особое внимание признакам панкреатита и отменить препарат при подозрении на острое состояние.

Частота гипогликемии в исследованиях AWARD была низкой и зависела от предшествующей терапии, ассоциированной с гипогликемией. При сравнении дулаглутид и эксенатида пациенты в группе дулаглутид реже сообщали об эпизодах гипогликемии, чем в группе эксенатида (10,4 vs 15,9%, $p = 0,007$) [31]. Терапия дулаглутидом в дозах 1,5 и 0,75 мг также реже приводила к гипогликемии, чем инсулином гларгином (55,3; 54,4; 69,1% соответственно; $p = 0,001$ для дулаглутид 1,5 мг и $p < 0,001$ для дулаглутид 0,75 мг) [18]. Несмотря на один эпизод тяжелой гипогликемии в группе дулаглутид/инсулина гларгина в исследовании AWARD-9, статистически значимых различий в частоте гипогликемии между группами дулаглутид/инсулина гларгина и плацебо/инсулина гларгина не выявлено [25]. Статистически значимых различий в частоте гипогликемии между группами дулаглутид 1,5 и 0,75 мг и метформина в исследовании AWARD-3 также не зарегистрировано. В исследованиях AWARD-5 эпизоды гипогликемии возникали в 10,2% случаев в группе дулаглутид 1,5 мг, в 5,3% случаев в группе дулаглутид 0,75 мг и в 4,8% в группе ситаглиптина (значение

р не указано) [23]. Распространенность гипогликемии в AWARD-6 составила 9% для дулаглутид и 6% для лираглутида (значение p не указано) [11].

Изменения АД на фоне терапии дулаглутидом статистически не различались с таковыми при лечении метформином, лираглутидом, эксенатидом, ситаглиптином или инсулином гларгином [5, 11, 18, 23, 27, 31]. Также не отмечено различий при сравнении ЧСС в группе дулаглутид, метформина, лираглутида и эксенатида [11, 27]. Однако на 52 неделе дулаглутид в дозах 0,15 и 0,75 мг приводил к статистически более значимому повышению ЧСС по сравнению с ситаглиптином (2,4, 2,1, -0,3 уд/мин соответственно; $p < 0,001$ для обоих сравнений) [23]. По результатам AWARD-4 дулаглутид 1,5 мг также увеличивал ЧСС в сравнении с инсулином гларгином (2,38 vs 0,93 уд/мин, $p = 0,047$) [5].

На основании результатов исследования дулаглутид у крыс в связи с дозозависимым увеличением вероятности С-клеточных опухолей щитовидной железы, несмотря на отсутствие подобной зависимости у людей и динамики уровня кальцитонина во всех исследованиях AWARD [5, 11, 12, 18, 29, 23, 27, 31], дулаглутид не рекомендовано назначать пациентам с медуллярным раком щитовидной железы [13].

Необходимо отметить, что процент выбывания из исследования в целом не различался среди получавших дулаглутид, эксенатид, инсулин гларгин, метформин, ситаглиптин или лираглутид [5, 11, 18, 23, 27, 31].

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

В то время как клинические исследования продемонстрировали эффективность и безопасность дулаглутид, успех терапии будет зависеть от приверженности пациентов к лечению. В этом аспекте инъекционная форма сахароснижающего препарата может быть ассоциирована со страхом инъекций, ошибками техники введения препарата и пропуском инъекций вследствие различных причин. Необходимо уделять особое внимание отношению пациентов к лечению и выбору препаратов с учетом их пожеланий.

Шприц-ручка, содержащая дулаглутид в дозах 0,75 мг/0,5 мл и 1,5 мг/0,5 мл, представляет собой готовое к использованию одноразовое устройство с автоматическим подтверждением введения дозы. Недавно проведенное многоцентровое открытое исследование с участием амбулаторных пациентов, не выполнявших ранее инъекции, продемонстрировало высокую приверженность к использованию данной шприц-ручки [22]. Практически 99% пациентов сообщили о том, что использовать ручку «легко» или «очень легко», отметили скрытую от глаз иглу, что существенно снизило страх инъекции к 4 неделе терапии, и слышимый щелчок при завершении инъекции, подтверждающий полное введение дозы препарата.

В четырех из исследований AWARD также исследовался уровень удовлетворенности проводимой терапией. Опросник удовлетворенности терапией диабета (от *англ.* –

The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire DTSQ) использовался в рамках исследований AWARD-1 и AWARD-3 [27, 31]. По результатам опроса показатели удовлетворенности лечением существенно улучшились по сравнению с исходными к 26 и 52 неделям терапии и оказались лучше, чем в группах эксенатида и плацебо. В исследовании AWARD-2 пациенты в группе дулаглутида сообщали о повышении способности к ежедневной деятельности и снижении уровня беспокойства в сравнении с группой лиц, получавших инсулин гларгин [18]. Результаты удовлетворенности лечением в исследовании AWARD-6 в целом существенно не различались между группами терапией лираглутидом и дулаглутидом, однако во второй группе существенно улучшилась способность к расширению физической активности и уровень качества жизни [11].

Представленные результаты свидетельствуют о высоком уровне удовлетворенности лечением дулаглутидом среди пациентов с СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированная высокая эффективность и хороший профиль безопасности аналогов ГПП-1 позволяет считать данный класс препаратов наиболее перспективным в отношении не только достижения целевых показателей гликемии у лиц с СД2, но и повышения приверженности к лечению и снижения риска сердечно-сосудистых катастроф, до сих пор являющихся основной причиной смерти пациентов с СД. Долгосрочное исследование сердечно-сосудистой безопасности дулаглутида REWIND, окончание которого планируется в июле 2018 г., обещает осветить перспективу применения дулаглутида для профилактики острых кардиоваскулярных событий при СД2 и расширить сферу использования препарата.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Видулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета РФ: статус 2015 и данные исследования с активным скринингом модуля «Диабет-центр», 3.03.2016. www.diaregistry.ru/ Vikulova OK. State Diabetes Mellitus Register: 2015 status and research data with active screening of the Diabetes Center module, 3.03.2016. www.diaregistry.ru.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010. / Dedov II, Shestakova MV. Incretins: a new milestone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Practice guidelines for practitioners. Moscow: Deepak, 2010.
3. Angela M Thompson, Jennifer M Trujillo. Advances in the treatment of type 2 diabetes: impact of dulaglutide. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2016, 9: 125-136.
4. Barrington P, Chien JY, Tibaldi F, Showalter HD, Schneck K, Ellis B. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 434-438.
5. Blonde L, Jendle J, Gross J. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*, 2015, 385: 2057-66.
6. Chien JY, Cui S, Chaudhary A, Loghin C. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog does not affect gastric emptying of acetaminophen after multiple dosing in healthy subjects. *Diabetes*, 2010, 59(Suppl 1): Abs 600-P.
7. ClinicalTrials.gov [Internet]. A study comparing dulaglutide with insulin glargine on glycemic control in participants with type 2 diabetes (T2D) and moderate or severe chronic kidney disease (CKD) (AWARD-7). (NCT01621178). Updated 2017 Jul 24. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621178>.
8. ClinicalTrials.gov [Internet]. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). (NCT01394952). Updated 2016 Oct 21; cited 2017 Feb 27. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952>.
9. Czajkowski DM, Hu J, Shao Z, Pleass RJ. Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(10): 1015-1028.
10. de la Peña A, Loghin C, Cui X, Zhang X, Kapitza C, Kelly RP. Once-weekly dulaglutide 1.5 mg restores insulin secretion in response to intravenous glucose infusion. *Diabetes Obes Metab*, 2017 Apr, 19(4): 517-523.
11. Dungan K, Povedano ST, Forst T. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2014, 384(9951): 1349-57.
12. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, Shell J, Robertson KE. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab*, 2016 May, 18(5): 475-82.
13. Eli Lilly. Trulicity REMS (risk evaluation and mitigation strategy). Available from: www.trulicityrems.com. Accessed August 10, 2015.
14. European Medicines Agency. Assessment report: Trulicity (dulaglutide), 2014. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002825/WC500179473.pdf.
15. European Medicines Agency. TrulicityTM: summary of product characteristics. 2015. www.ema.europa.eu. Accessed 21 Sept 2015.
16. Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, et al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*, 2014, 64(4): 731-7.
17. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*, 2015, 38(12): 2241-2249. doi: 10.2337/dc14-1625.
18. Glaesner W, Vick AM, Millican R, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(4): 287-296. doi: 10.1002/dmrr.1080.
19. Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, et al. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Med*, 2012, 29(10): 1260-7.
20. Geiser JS, Heathman MA, Cui X, Martin J, Loghin C, Chien JY, de la Pen'a A. Clinical Pharmacokinetics of Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes: Analyses of Data from Clinical Trials. *Clin Pharmacokinet*, Published online 27 Oct 2015.
21. Kuritzky L, Umpierrez G, Ekoe JM, Mancillas-Adame L, Lando LF. Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2014, 126(6): 60-72.
22. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann AG, et al. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2015, 9(5): 1071-1079.
23. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2149-58.
24. Pabreja K, Mohd MA, Koole C, Wootten D, Furness SG. Molecular mechanisms underlying physiological and receptor pleiotropic effects mediated by GLP-1R activation. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(5): 1114-1128.
25. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, Woodward DB, Milicevic Z. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jun, 19(7): 1024-1031.
26. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Mathers CD, Loncar D. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442.
27. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2168-78.
28. Umpierrez GE, Blevins T, Rosenstock J, et al. The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: the EGO study. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(5): 418-25.
29. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, et al. Safety and efficacy of once weekly dulaglutide vs sitagliptin after two years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase 3 study. *Diabetes Obes Metab*, 2015. doi: 10.1111/dom.12479.
30. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2015, Department of information, Evidence and Research WHO, Geneva, Jan 2017.
31. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added on to pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2159-67.

А.Е. ЮЖАКОВА¹, А.А. НЕЛАЕВА², д.м.н., профессор, Ю.В. ХАСАНОВА¹, к.м.н.

¹ Тюменский государственный медицинский университет

² Консультативно-диагностический центр «Эндос», Тюмень

РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С ПОЗИЦИЙ ХРОНОБИОЛОГИИ

В течение последних десятилетий исследователи активно обсуждают тему о биоритмах эндокринной системы, а именно их изменения при развитии нарушений углеводного обмена (НУО). Особый интерес с позиций хронобиологии представляет гормон шишковидного тела мелатонин. Циркулирующий в крови мелатонин может действовать как типичный гормон, достигая далеко расположенных клеток-мишеней, и играть ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы для регионарной координации клеточных функций [1]. Данный гормон синхронизирует гормональные стимулы и метаболические процессы с учетом меняющегося времени суток [2]. Мелатонин участвует в регуляции секреции инсулина и вносит вклад в патофизиологию нарушений углеводного обмена. Поэтому среди ученых идет активное обсуждение о перспективах применения мелатонина для лечения СД. Такие состояния, как нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ожирение, дислипидемия, на сегодняшний день уже являются самостоятельными патологическими процессами, требующими внимания врачей. Целью нашей работы было изучение циркадианных ритмов физиологических функций (температура тела, гликемия натощак, частота сердечных сокращений) и роли лептина в формировании нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ, СД2). В ходе исследования было подтверждено, что в формировании НУО играет важную роль преобладание жировой ткани над мышечной, которое формирует абдоминальное ожирение на фоне внешних факторов среды и поведенческих особенностей человека, а также развитие лептино- и инсулинорезистентности, которое по мере прогрессирования нарушений метаболизма глюкозы приводит к инсулино- и лептинодефициту. В данной работе отражены изменения биологических ритмов, происходящие до манифестации СД2. Так, на фоне ожирения происходит изменение суточных колебаний БТ, гликемии натощак, ЧСС, а при развитии РНУО и СД2 усугубление метаболических нарушений приводит к изменению структуры циркадианных ритмов в организме, что, в свою очередь, может быть как следствием, так и причиной НУО. Нарушение показателей терморегуляции тесно связано с уровнем лептина в организме и указывает на вовлеченность в данный процесс гормона мелатонина, который после дополнительных исследований, возможно, может быть использован в качестве препарата терапии и профилактики нарушений углеводного обмена.

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

A.E. YUZHAKOVA¹, A.A. NELAIEVA², MD, Prof., Yu.V. KHASANOVA¹, PhD in medicine

¹ Tyumen State Medical University

² Endos Diagnostic Center, Tyumen

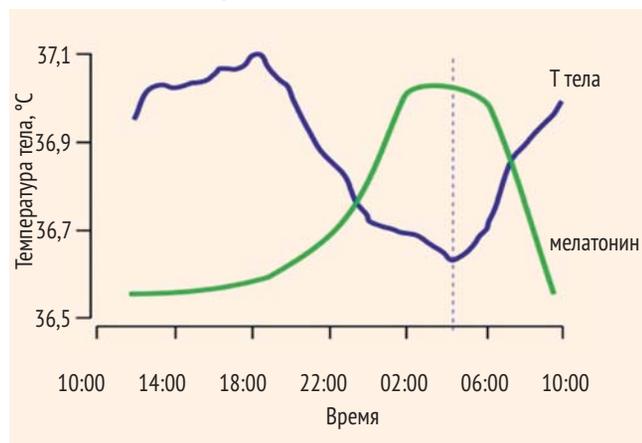
DEVELOPMENT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDER FROM THE PERSPECTIVE OF CHRONOBIOLOGY

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

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

В течение последних десятилетий исследователи активно обсуждают тему о биоритмах эндокринной системы, а именно их изменения при развитии нарушений углеводного обмена (НУО). Особый интерес с позиций хронобиологии представляет гормон гипофиза мелатонин. Его действие максимально выражено в темное время суток в интервале с 2 до 6 ч утра, а минимальные значения приходятся на вечернее время. Главным внешним синхронизатором циркадианной ритмичности является цикл «свет – темнота», кроме того, имеется и внутренняя периодичность. Мелатонин благодаря гипотермическим свойствам оказывает прямое влияние на циркадианнный ритм температуры тела. Следуя суточному ритму, наиболее низкая температура тела отмечается утром, в интервале 2–6 ч, а максимальное значение достигается вечером около 18:00 ч (рис. 1).

Рисунок 1. Суточный ритм температуры тела и мелатонина в норме



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

клеток островков Лангерганса поджелудочной железы посредством рецепторов MT1 и MT2, расположенных на поверхности мембран β - и α -клеток [1]. По мнению Э.Б. Арушанян и соавт., отношения между мелатонином и инсулином имеют реципрокную организацию, не только мелатонин модулирует эндокринную функцию поджелудочной железы, но сама патология и уровень плазменного инсулина, в свою очередь, отражаются на деятельности эпифиза, а потому и секреции мелатонина.

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

Среди ученых идет активное обсуждение о перспективах применения мелатонина для лечения СД. Имеются данные исследования циркадианного ритма инсулина (Л.В. Барабаш с соавт.), в ходе которого было установлено, что у женщин амплитудные показатели инсулина существенно выше таковых у мужчин ($p < 0,05$). Кроме того, отмечены значимые гендерные отличия и в среднегодовом уровне данного гормона [8]. Сотрудниками СамГУ (К.А. Мистрюгов, Е.И. Пугачёв и А.Н. Инюшкин) были получены результаты, указывающие на принципиальную возможность участия эндогенного инсулина в модуляции активности циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра [9]. В работе О.С. Крыловой и Ф. Халберга с соавт. изучалась скорость элиминации глюкозы из крови. При этом концентрация глюкозы в крови циклически изменялась как у взрослого человека, так и у новорожденного ребенка, а периоды и фазы этих циклов совпадали с инфрадианными колебаниями суточных изменений массы тела [10]. Б.Г. Амирбеков с соавт. изучал выявление взаимосвязи между сменным графиком работы и нарушениями углеводного обмена (НУО). Так, статистически значимое преобладание лиц с НУО было в группе со сменным графиком работы в возрасте 50–59 лет в отличие от группы со стандартным графиком (27,6 и 2,4% соответственно, $p < 0,01$) [11]. И.С. Джериева с соавт. в своей работе показала, что сменная работа является фактором развития СД [12].

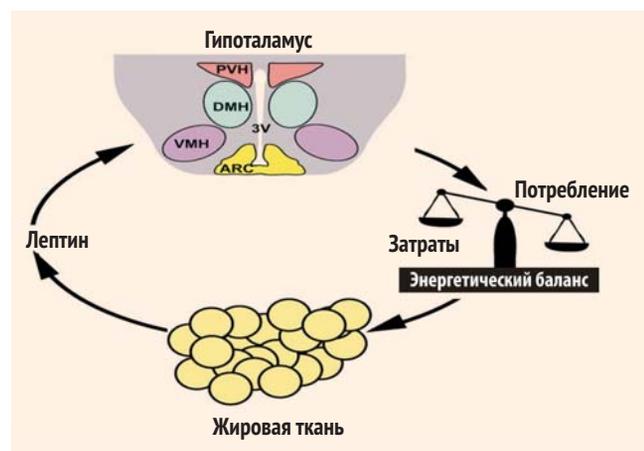
Очевидные проблемы со здоровьем возникают среди лиц, имеющих сменный рабочий график, и включают нарушения сна, желудочно-кишечные заболевания, увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение метаболизма и толерантности к углеводам и, возможно, увеличение случаев развития СД2

Обнаружен механизм, посредством которого искусственное увеличение светового дня создает предрасположенность к ожирению. Исследование, проведенное E. McFadden et al. в 2014 г., показало, что у 100 000 женщин, которые проводили ночи при искусственном освещении, чаще наблюдалось ожирение. Так, в норме в свет-

лое время суток в буром жире уменьшается экспрессия термогенина и активация фермента гормон-чувствительной липазы. Чем длиннее световой день, тем меньше липидов сжигает бурый жир и тем больше их запасает белый жир, что, в свою очередь, приводит к нарушению внутренних часов и может проявляться инсулинорезистентностью (ИР) и гипертриглицеридемией [13].

Такие состояния, как нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ожирение, дислипидемия, являются самостоятельными патологическими процессами, требующими лечения. В настоящее время принято рассматривать жировую ткань как отдельный орган, являющийся местом синтеза различных гормонов и биологически активных пептидов, таких как лептин, адипонектин и мн. др., большинство из которых влияют на патогенетические механизмы развития СД2 [14]. Наиболее изученным является лептин (от λεπτός – тонкий) – главный регулятор энергетического обмена. В норме содержание лептина в общей циркуляции крови подчиняется суточному ритму с ночным подъемом, а его секреция носит импульсный характер. Глюкокортикоиды, инсулин, эстрогены, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) стимулируют синтез и секрецию лептина адипоцитами. И наоборот, высокие уровни адренокортикотропного гормона, андрогенов, агонистов β -адренорецепторов, гормона роста тормозят выделение этого медиатора. В норме при отрицательном энергетическом балансе возрастает уровень нейропептида Y в аркуатном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, а, в свою очередь, секреция нейропептида Y вызывает гиперфагию и гиперинсулинемию (рис. 2).

Рисунок 2. Регуляция уровня лептина в крови



Параллельно отмечается активация гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы с увеличением выброса в кровь кортикостероидов. Гиперинсулинемия стимулирует накопление жировой ткани, а повышенный уровень кортизола сдерживает утилизацию глюкозы. Комбинация гиперинсулинемии и гиперкортизолемии увеличивает продукцию адипоцитами лептина, повышенный уровень которого вызывает рост уровней монорибо-

нуклеиновой кислоты меланокортина в аркуатных ядрах гипоталамуса. Это, в свою очередь, ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела. При нарушении гомеостаза лептина в организме происходят метаболические нарушения. Равновесие лептина изменяется при снижении количества жировой ткани или при развитии лептинорезистентности. К факторам, способствующим развитию лептинорезистентности, можно отнести и нарушение циркадианного ритма (уменьшение продолжительности и качества сна). В норме лептин повышает чувствительность клеток печени, мышечной ткани к действию инсулина. Обладает способностью тормозить глюконеогенез, регулирует степень фиброза при репарации.

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

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

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

МЕТОДЫ

Все пациенты были разделены на три группы – с впервые выявленными ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО-НГН, НТГ), с СД2 со стажем заболе-

вания до 5 лет и без нарушений углеводного обмена, но с наличием ожирения 1-й ст. Пациенты 3 групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ). От всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение данного медицинского исследования. Лабораторное обследование включало в себя определение в плазме венозной крови глюкозы натощак (ГН), гликированного гемоглобина (HbA1c), лептина, инсулина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), были рассчитаны объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Уровень глюкозы в плазме крови определялся ферментативным методом с использованием гексокиназы (BIOSEN C_line, Германия), гликированный гемоглобин – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (BIO-RADD10 США), уровень лептина в сыворотке крови – методом ИФА, исследование инсулина (ИРИ) – радиоиммунным методом (BIOSEN C_line, Германия), печеночные трансаминазы (АЛТ, АСТ) вычислялись на автоматическом биохимическом анализаторе «SAPPHIRE 400» ферментативным методом. ОТ/ОБ измерялся с помощью сантиметровой ленты, НОМА-IR вычислялся по формуле $НОМА-IR = (ИРИ \times \text{глюкоза крови натощак}) / 22,5$. Всеми участниками были заполнены тесты Хорна – Остберга для определения хронотипа, далее в течение суток пациенты вели дневники, где регистрировали результаты в установленное время (8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00, 03:00 ч.). Для сравнения выборок использовался непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена, а также множественный линейный регрессионный анализ. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Математическая обработка данных проводилась с использованием SPSS 22.0, STATISTICA 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые всех 3 групп имели ожирение 1-й ст. и одинаковый средний ИМТ ($n = 40$, ИМТ = $31,35 \pm 3,80$). Группы не различались по полу и возрасту (40–69 лет, женщины 75%, мужчины 25%). Во всех трех группах по хронотипу преобладали «совы» (77,5%), продолжительность сна в среднем составила 7–8 ч/сут, отход ко сну в среднем осуществлялся в интервале 22–23:30 ч. Полученные средние значения лептина, ГН, HbA1c, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, НОМА-IR, АСТ, АЛТ во всех трех группах представлены в *таблице*.

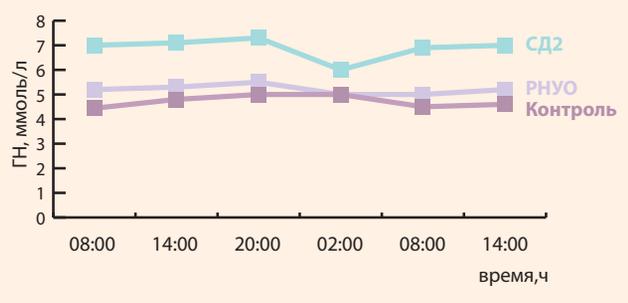
В группе СД2 было выявлено снижение уровня лептина в отличие от группы контроля и НГН, НТГ ($p < 0,001$), что, возможно, связано с изменением восприимчивости к лептину его рецепторов на фоне ожирения и возрастания ИР [6]. Значения HbA1c и ГН у больных СД2 были выше по сравнению с группой НГН и НТГ ($p < 0,05$), что говорит о более выраженных проявлениях относительного инсулинодефицита, развивающегося в результате ИР. В группах уровень висцерального ожирения и НОМА-IR возрастал по мере прогрессирования нарушений углеводного

Таблица. Средние значения показателей крови исследуемых пациентов

	Контроль	НГН, НТГ	СД2
Лептин, нг/мл	$11,85 \pm 1,03$	$15,63 \pm 0,46$	$9,15 \pm 0,46$
ГН, ммоль/л	$4,84 \pm 0,48$	$5,36 \pm 0,61$	$6,5 \pm 0,53$
HbA1c, %	$5,6 \pm 1,09$	$6,1 \pm 1,33$	$7,16 \pm 1,9$
ОТ, см	$96,54 \pm 4,1$	$97,5 \pm 6,2$	$104,05 \pm 3,4$
ОБ, см	$113,76 \pm 8,2$	$112 \pm 6,3$	$114,42 \pm 4,2$
ОТ/ОБ	$0,85 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,05$
НОМА-IR	$2,02 \pm 0,1$	$2,46 \pm 0,2$	$4,24 \pm 0,1$
АСТ, Ед/л	$17,7 \pm 0,01$	$18,9 \pm 0,04$	$21,5 \pm 0,03$
АЛТ, Ед/л	$18,05 \pm 0,03$	$26,2 \pm 0,01$	$22,2 \pm 0,01$

обмена ($p < 0,001$). Печеночные трансаминазы не имели статистически значимых различий между группами. Во всех 3 группах между значением лептина и ИМТ определялась положительная корреляционная зависимость ($r = 0,4$, $p < 0,02$, $r = 0,4$, $p < 0,007$, $r = 0,7$, $p < 0,0001$ соответственно), что характерно для избыточной массы жировой ткани с формированием повышенного содержания инсулина и лептина, развитием резистентности к ним и неадекватной ограничительной реакции со стороны гипоталамических центров регуляции жирового обмена [16]. В контрольной группе установлена прямая зависимость ИМТ/возраст ($r = 0,4$, $p < 0,01$) и в группе СД2 ОТ/ОБ/возраст ($r = 0,4$, $p < 0,004$), что подтверждает тот факт, что с возрастом количественные и качественные характеристики жировой ткани претерпевают изменения и начинают преобладать над мышечной массой [17]. В группе СД2 между лептином и инсулином плазмы натощак отмечена положительная корреляция $r = 0,5$, $p < 0,001$, что подтверждает тот факт, что гиперинсулинемия увеличивает экспрессию плазменного лептина [16, 18]. ИР наблюдается не только при наличии СД2 (ОТ/инсулин, $r = 0,5$, $p < 0,001$, ОБ/инсулин, $r = 0,6$, $p < 0,0001$), но и у людей с НГН, НТГ (ОТ/НОМА-IR, $r = 0,5$, $p < 0,002$, ОБ/НОМА-IR, $r = 0,5$, $p < 0,002$) и без нарушений углеводного обмена (ОТ/инсулин, $r = 0,3$, $p < 0,03$, $r = 0,3$, ОБ/инсулин, $p < 0,04$), что отражают положительные корреляции. В группе с СД2 была отмечена обратная корреляционная зависимость между ОТ/ОБ/инсулин ($r = -0,5$, $p < 0,002$), что, возможно, говорит о развитии инсулинодефицита у больных СД2. В группах РНУО и СД2 полученные положительные корреляции указывают на нарушение механизма сдерживания лептином избыточного накопления жировой ткани – лептин/ОТ ($r = 0,4$, $p < 0,005$ и $r = 0,6$, $p < 0,0001$), лептин/ОБ ($r = 0,4$, $p < 0,004$ и $r = 0,6$, $p < 0,0001$) [19]. ОТ/ОБ ($r = 0,8$, $p < 0,0001$) в группе контроля и с НУО ($r = 0,9$, $p < 0,0001$); ОБ/ОТ/ОБ ($r = -0,5$, $p < 0,0001$; $r = -0,3$, $p < 0,05$ и $r = -0,7$, $p < 0,0001$); инсулин/НОМА ($r = 0,9$, $p < 0,0001$, $r = 0,8$, $p < 0,0001$ и $r = 0,7$, $p < 0,0001$) в контрольной группе с РНУО и СД2 соответственно [20].

Рисунок 3. Суточные колебания гликемии натощак при НУО



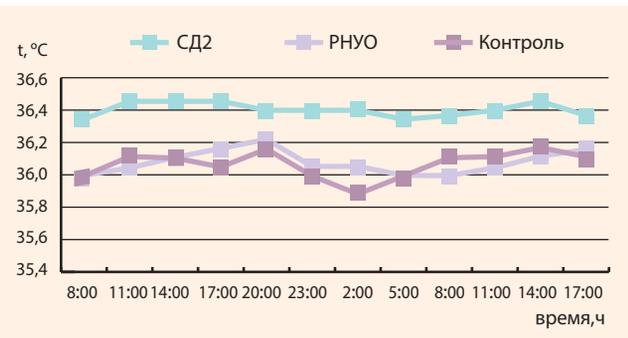
Уровень гликемии натощак в группе НГН, НТГ был выше нормы в период бодрствования ($p < 0,004$), а в группе СД2 был значительно выше на протяжении всего 24-часового периода ($p < 0,0001$).

В связи с тем, что метаболизм глюкозы, уровень инсулина в плазме крови и чувствительность рецепторов к инсулину тесно связаны с циркадианными часами, эти изменения можно объяснить изменениями суточной динамики ритмов вследствие уже имеющихся нарушений обмена веществ в организме [1]. И наоборот, по мнению Ingenwerth и соавт., нарушение суточных ритмов может предшествовать развитию нарушений углеводного обмена (рис. 3).

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

Уровень БТ в группе РНУО был значительно выше (в 3:00 ч ночи), чем в группе контроля (36,07 и 35,84 соответствен-

Рисунок 4. Суточные колебания базальной температуры при НУО



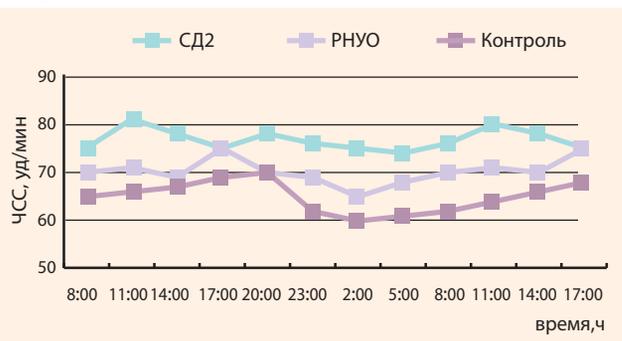
но, $p = 0,027$), а самое низкое значение БТ наблюдалось в 8:00 ч ($p < 0,001$). Таким образом, уже на фоне НГН и НТГ уровень БТ не соответствует нормальным значениям, что может указывать на вовлеченность гормона мелатонина в развитие и прогрессирование НУО. А в группе СД2 уровень БТ был выше на протяжении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

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

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

Положительная корреляция между среднесуточным уровнем ГН и ИМТ ($p = 0,03$) и среднесуточным уровнем БТ и ИМТ ($p = 0,009$), показывая влияние избыточной массы тела на развитие СД2, является причиной нарушения терморегуляции и приводит к снижению амплитуды циркадианного ритма БТ. Таким образом, нарушение терморегуляции уже происходит при НГН, НТГ и усугубляется при развитии СД2, что подтверждают и другие авторы [21, 22]. В связи с развитием НГН, НТГ и возникновением СД2 наблюдается тенденция к постепенному изменению суточной модели ЧСС. Так, средний уровень ЧСС увеличивается, а амплитуда и фазовая стабильность уменьшаются, что может быть связано с изменениями в работе парасимпатической нервной системы под влиянием нарушенного метаболизма глюкозы (рис. 5) [23].

Рисунок 5. Суточные колебания частоты сердечных сокращений



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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в развитии НУО играет важную роль преобладание жировой ткани над мышечной, которое формирует абдоминальное ожирение на фоне внешних факторов среды и поведенческих особенностей человека, а также развитие лептино- и инсулинорезистентности, которое по мере прогрессирования нарушений метаболизма глюкозы приводит к формированию инсулино- и лептинодефицита. В данной работе отражены изменения биологических ритмов, происходящие до манифестации СД2. Так, на фоне ожирения происходит изменение суточных колебаний БТ, гликемии натощак,

ЧСС, а при развитии РНУО и СД2 усугубление метаболических нарушений приводит к изменению структуры циркадианных ритмов в организме, что, в свою очередь, может быть как следствием, так и причиной НУО. Нарушение показателей терморегуляции тесно связано с уровнем лептина в организме и указывает на вовлеченность в данный процесс гормона мелатонина, который после дополнительных исследований, возможно, может быть использован в качестве препарата терапии и профилактики нарушений углеводного обмена. 

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелатонин: перспективы применения в практике. Под ред. проф. С.И. Рапопорта. Монография. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. 176 с./1. Melatonin: therapeutic potential in practice. Edited by Prof. Rapoport SI. Monograph. M.: IMA-PRESS, 2012. 176 p.
2. Мисникова И.В., Древал А.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Лакеева Т.С. Оптимизация скрининга для раннего выявления нарушений углеводного обмена. *Сахарный диабет*, 2014, 1: 8–14. doi: 10.14341/DM201418-14/ Misnikova IV, Drevall AV, Kovaleva YuA, Gubkina VA, Lakeeva TS. Optimization of screening programs for early detection of carbohydrate metabolism disorders. *Sakharny Diabet*, 2014, 1: 8–14. doi: 10.14341
3. Арушанян Э.Б., Попов А.В. Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периода физиологических функций. *Успехи физиологических наук*, 2011, 42(4): 39–58./ Arushanyan EB, Popov AV. Modern concepts of the role of suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus in controlling the daily periodicity of physiological functions. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, 2011, 42 (4): 39–58. DM201418-14.
4. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Мичурина С.В., Шурыгина А.В. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина. Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2012, 208 с./ Borodin Yul, Trufakin VA, Michurina SV, Shurygina AV. Structural and temporal organization of liver, lymphatic, immune and endocrine systems in violation of the light regime and the administration of melatonin. Novosibirsk: Manuscript Publishing House, 2012, 208 p.
5. Agil A, Reiter RJ, Jiménez-Aranda A, Ibán-Arias R, Navarro-Alarcón M, Marchal JA, Adem A, Fernández-Vázquez G. Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res*, 2012. In press. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12012>.
6. Nduhirabandi F, du Toit EF, Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *Acta Physiol (Oxf)*, 2012 Jun, 205(2): 209–223. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02410.x>.
7. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biachim. Biophys. Acta*, 2006, 1757: 573–599.
8. Барабаш Л.В., Хон В.Б. Гендерные особенности циркануального ритма гормональной регуляции в условиях Западной Сибири. *Вестник Российского университета дружбы народов*, 2012, 7: 35./ Barabash LV, Khon VB. Circannual rhythms in hormonal regulation of gender differences in Western Siberia settings. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhy Narodov*, 2012, 7: 35.
9. Мистрюгов К.А., Пугачёв Е.И. и Инюшкин А.Н. Инсулин как времязадаватель циркадианного ритма произвольной локомоторной активности крыс. *Вестник Российского университета дружбы народов*, 2012, 7: 160./ Mistryugov KA, Pugachev EI and Inyushkin AN. Insulin as a time-holder of the circadian rhythm of voluntary locomotor activity in rats. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhy Narodov*, 2012, 7: 160.
10. Крылова О.С., Халберг Ф., Сюткина Е.В., Митиш М.Д., Нароган М.В., Масалов А.В., Корнелиссен Ж., Шварцкопф О. Инфраничные ритмы суточных изменений массы тела и скорости элиминации глюкозы из крови у взрослого человека и новорожденного ребенка – связь с геомагнитными возмущениями. *Вестник Российского университета дружбы народов*, 2012, 7: 140./ Krylova OS, Khalberg F, Syutkina EV, Mitish MD, Narogan MV, Masalov AV, Cornelissen J, Schwarzkopf O. Association of geomagnetic disturbances and infradian rhythms of diurnal changes in body weight and the rate of glucose elimination from blood in adults and newborns. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhy Narodov*, 2012, 7: 140.
11. Амирбеков Б.Г., Гордиенко Е.О., Орехова Ю.Н., Пономарева А.И., Соколова Н.В. Роль временных характеристик трудовой деятельности в развитии нарушений углеводного обмена. *Вестник Российского университета дружбы народов*, 2012, 7: 27./ Amirbekov BG, Gordienko EO, Orekhova Yu.N., Ponomareva AI, Sokolova NV. The role of temporary characteristics of labor activity in the development of violations of carbohydrate metabolism. *Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship*, 2012, 7: 27.
12. Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И., Асрумян Э.Г., Соколова Н.В. Сравнительный анализ влияния графика работы на развитие абдоминального ожирения у мужчин. *Вестник Российского университета дружбы народов*, 2012, 7: 91./ Jerieva IS, Volkova NI, Rapoport SI, Asrumyan EG, Sokolova NV. Comparative analysis of the effect of shift work on developing abdominal obesity in men. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhy Narodov*, 2012, 7: 91.
13. Arendt J. Biological rhythms during residence in polar regions. *Chronobiol. Int.*, 2012, 29(4): 379–394.
14. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 6-th edition 2013, Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
15. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, Lakhali-Chaieb L, Turcotte E, Carpentier AC, et al. Outdoor Temperature, Age, Sex, Body Mass Index, and Diabetes Status Determine the Prevalence, Mass, and Glucose-Uptake Activity of 18 F-FDG-Detected BAT in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96(1): 192–199. doi: 10.1210/jc.2010-0989.
16. Древал А.В., Тригolosова И.В., Мисникова И.В. Секретиция лептина у женщин с избыточным весом в зависимости от степени наруше-
- ния углеводного обмена. *Сахарный диабет*, 2013, 2: 67–72./ Drevall AV, Trigolosova IV, Misnikova IV. The secretion of leptin in women with excess weight, depending on the degree of violation of carbohydrate metabolism. *Diabetes mellitus*, 2013, 2: 67–72.
17. Крючкова О.Н., Шахбазиди Д., Шахбазиди Г. Лептин – ключевое звено в патогенезе ожирения. *Крымский терапевтический журнал*, 2012: 33–35./ Kryuchkova ON, Shahbazidi D, Shahbazidi G. Leptin as a key element in the pathogenesis of obesity. *Krymskij Terapevticheskij Zhurnal*, 2012: 33–35.
18. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic β -cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000, 278(1): 1–14.
19. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела. *Consilium medicum*, 2001, 2(3): 309–316./ Ametov AS, Demidova TYu, Tselikovskaya AL. The effect of leptin on the body weight regulation. *Consilium medicum*, 2001, 2 (3): 309–316.
20. Скудаева Е.С., Пашенцева А.В., Вербова А.Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью выраженности углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм*, 2011, 3: 57–60./ Skudaeva ES, Pashentseva AV, Verbova AF. Resistin, adiponectin and insulin resistance levels in patients with varying degrees of carbohydrate metabolism. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2011, 3: 57–60.
21. Leproult R, Holmback U, and Van Cauter E. Circadian Misalignment Augments Markers of Insulin Resistance and Inflammation, Independently of Sleep Loss. *Diabetes*, 2014, 63(6): 1860–1869.
22. Peschke E, Frese T, Chankiewicz E, Peschke D, Preiss U, Schneyer U, Spessert R, Mühlbauer E. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status. *J Pineal Res*, 2006, 40(2): 35–43.
23. Рапопорт С.И., Фролова В.А., Хетагурова Л.Г. Хронобиология и хрономедицина: Руководство. М.: МИА, 2012. 480 с./ Rapoport SI, Frolova VA, Khetagurova LG. Chronobiology and Chronomedicine: A Guide. M.: MIA, 2012. 480 p.
24. Mäntele S, Otway DT, Middleton B, Bretschneider S, Wright J, Robertson MD, Skene DJ, Johnston JD. Daily rhythms of plasma melatonin, but not plasma leptin or leptin mRNA, vary between lean, obese and type 2 diabetic men. *PLoS One*, 2012, 7(5): 37–123.
25. Jiang L, Wang Q, Yu Y, Zhao F, Huang P, Zeng R, et al. Leptin contributes to the adaptive responses of mice to high-fat diet intake through suppressing the lipogenic pathway. *PLoS One*, 2009, 4: e6884.
26. Myers MG, Jr., Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21: 643–51.

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА:

ФОКУС НА ДИАБЕТИЧЕСКУЮ НЕЙРОПАТИЮ

Обсуждается одно из частых осложнений сахарного диабета – диабетическая нейропатия, которая характеризуется ранней инвалидизацией пациентов, ухудшением качества жизни. Самой распространенной клинической формой является дистальная нейропатия. Рассматриваются вопросы патогенеза, клиническая картина, лечение с применением витаминов группы В.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения, диабетическая нейропатия, лечение, витамины группы В.

E.V. BIRYUKOVA, MD, Prof.

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

COMPLICATIONS IN DIABETES MELLITUS: DIABETIC NEUROPATHY FOCUS

The article deals with one of the frequent complications in diabetes mellitus - diabetic neuropathy, which is associated with early disability of patients and an impaired quality of life. Distal neuropathy is the most common clinical form of diabetes. In this review, the clinical presentation, pathogenesis, and current treatment options with vitamin B complex are discussed in detail.

Keywords: diabetes mellitus, complications, diabetic neuropathy, treatment, vitamin B complex.

С каждым годом количество пациентов с СД стремительно растет. По неутешительным прогнозам, к 2040 г. прогнозируемое число больных – 642 млн [11]. Хроническая гипергликемия сочетается с повреждением, дисфункцией различных органов, особенно нервной, сердечно-сосудистой системы, почек и органа зрения. К моменту диагностики СД2 осложнения, которые наблюдаются практически у половины пациентов, являются первым проявлением заболевания и по-прежнему остаются главной проблемой для большинства пациентов, несмотря на современные достижения в области диагностики и лечения заболевания.

Диабетическая нейропатия (ДН) представляет собой поражение нервной системы при СД и характеризуется большим разнообразием проявлений в зависимости от формы (периферическая, автономная). Это наиболее часто встречающееся осложнение недуга, которое характеризуется ранней инвалидизацией пациентов, значительным ухудшением качества жизни больных в целом, а также приводит к повышению смертности [9, 12, 15]. Частота ДН значительно варьирует от 30 до 90%, но нарастает прогрессивно по мере увеличения длительности и степени тяжести СД. Хотя при проведении электронейромиографического исследования латентные бессимптомные формы этого осложнения обнаруживаются у 100% больных СД [20]. Это одно из наиболее тяжелых осложнений СД, поскольку является основой развития 75% случаев синдрома диабетической стопы, который, в свою очередь, может привести к необходимости ампутации нижних конечностей [4, 5].

Самой распространенной клинической формой является симметричная дистальная (сенсорная и сенсомоторная) полинейропатия (ДПН), на долю которой приходится более 50% всех случаев поражения периферической

нервной системы при СД [1, 24]. Поскольку практически в половине случаев ДН протекает бессимптомно, пациенты в связи с утратой болевой чувствительности подвергаются риску повреждения ног [4, 10, 19]. ДН значительно увеличивает риск падения пациента и, соответственно, переломов костей.

Диабетическая нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение недуга, которое характеризуется ранней инвалидизацией пациентов, значительным ухудшением качества жизни больных в целом, а также приводит к повышению смертности

Ключевая роль в патогенезе осложнений СД, в том числе и ДН, принадлежит хронической гипергликемии – триггеру многоступенчатого каскада метаболических нарушений (рис. 1), общей конечной точкой которых является ухудшение кровотока нервов, гипоксия, клеточная энергетическая недостаточность, дегенерации и демиелинизации нервного волокна [3, 6]. Хроническая гипергликемия сопровождается внутриклеточным накоплением глюкозы (в т.ч. в нейронах, эндотелии сосудов). В такой ситуации активируются патологические пути метаболизма глюкозы на фоне недостаточной эффективности утилизации глюкозы в пентозофосфатном пути (ПФП). Последний может служить обходным путем для отведения глюкозы из этих патологических путей, при этом его работа опосредована активностью тиаминзависимого фермента транскетолазы, которая снижена при СД [24]. Избыток глюкозы неизбежно используется по полиоловому пути (путь ее утилизации в инсулиннезависимых тканях) с образованием сорбитола, внутриклеточное нако-

пление которого приводит к увеличению осмолярности межклеточного пространства, отеку нервной ткани, снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам. Наряду с этим, подавляется синтез важного компонента миелина – мио-инозитола, снижается активность Na^+/K^+ -АТФазы. Накопление фруктозо-6-фосфата стимулирует гексозаминовый путь; повышение уровня дигидроксиацетонфосфата (DGAP) приводит к продукции глицеральдегид-3-фосфата, глицерин-3-фосфата и других метаболитов, активирующих путь протеинкиназы С [5, 12]. Эти соединения являются предшественниками метилглиоксаля – основного вещества, приводящего к образованию конечных продуктов гликирования (КПГ).

Внутриклеточная продукция КПГ, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови, приводит к нарушению функции клеток, сосудистым повреждениям, запускает продукцию воспалительных цитокинов, факторов роста. Последствием активации протеинкиназы С становится активация ядерного фактора kB , что приводит к снижению продукции оксида азота, повышению уровней эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β и ингибитора активатора плазминогена-1, нарушению кровотока и возникновению окклюзии капилляров [5, 6, 20].

Несомненно, важная роль в развитии ДН принадлежит и избыточному образованию активных форм кислорода с последующим формированием оксидативного стресса, усиление которого сопровождается активацией ядерного фермента – поли(АДФ-рибоза)-полимеразы. Как следствие, развивается клеточный энергетический дефицит [5, 23]. Существуют и генетические предикторы развития ДН, которые активно изучаются. Перечисленные механизмы приводят к сосудистым и метаболическим нарушениям, которые сначала проявляются обратимыми функциональными изменениями нервов, затем – тяжелым повреждением нервной ткани.

Таблица. Позитивные и негативные симптомы дистальной полинейропатии

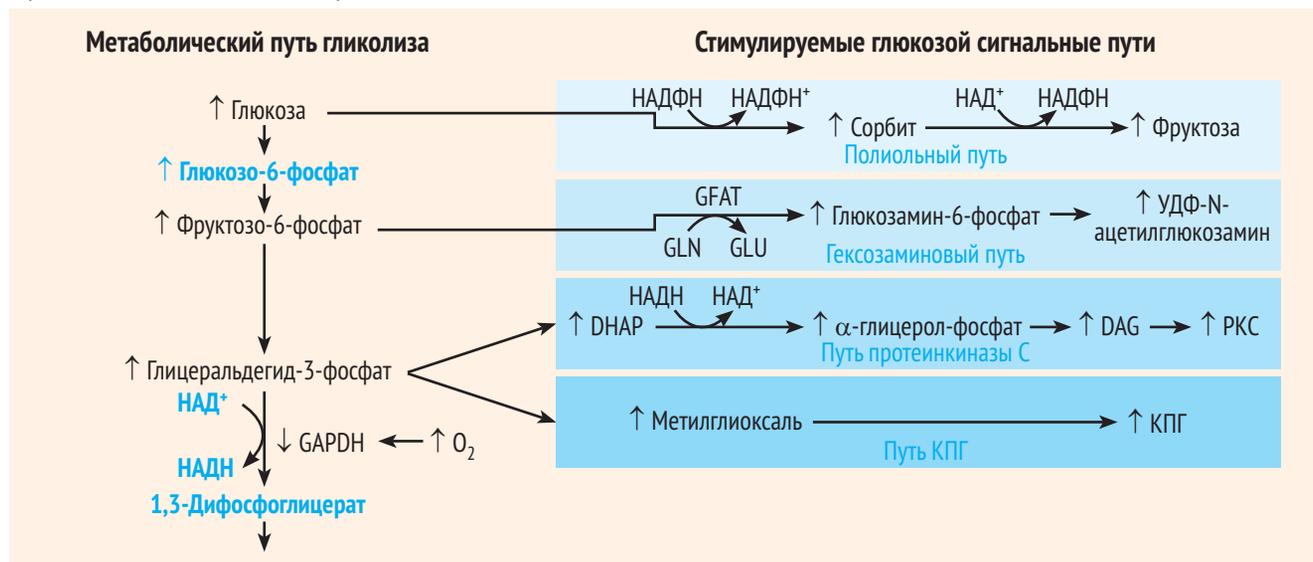
Симптомы	Клинические проявления
«Позитивные»	Постоянная тупая или жгучая боль Болезненные парестезии (дизестезии) Вызванная боль (гипералгезия, аллодиния) Пароксизмальная пронизывающая или стреляющая боль
«Негативные»	Гипоалгезия, аналгезия Гинестезия, анестезия Снижение вибрационной, температурной чувствительности и чувства давления Снижение глубоких рефлексов

Хотя ДН встречается часто и имеет характерные клинические проявления, она обычно плохо диагностируется, особенно на ранних стадиях заболевания, когда своевременный диагноз особенно важен. Обычно с самого начала заболевания удается выявить нарушения болевой, температурной и/или вибрационной чувствительности, однако примерно 50% случаев ДП протекает бессимптомно [10, 19].

ДН имеет чрезвычайно разнообразные клинические проявления в зависимости от поражения проксимальных или дистальных нервных волокон, чувствительных или двигательных нервов, вовлечения в процесс соматического или вегетативного отделов периферической нервной системы. Клинические проявления ДПН делятся на так называемые негативные и позитивные симптомы, среди них более опасными являются последние [5, 12, 15] (табл.).

Наибольшее повреждающее действие избыток глюкозы оказывает на слабомиелинизированные и немиелинизированные волокна малого диаметра (более хрупкие) (рис. 2), которые составляют 80% периферической нерв-

Рисунок 1. Основные независимые механизмы повреждения тканей, индуцированные гипергликемией (цит. по Brownlee 2001, 2005)



ной системы и отвечают за температурную, болевую чувствительность и вегетативную иннервацию [12]. Поражение тонких волокон может возникать на ранних стадиях нарушения углеводного обмена (НТГ) до клинических признаков гипергликемии.

Обычно ДН манифестирует с сенсорных нарушений, в результате чего возникают парестезии и боли в конечностях. Также пациентов беспокоят покалывания, онемение, зябкость стоп или чувство жжения, страдает болевая и температурная чувствительность. Симптоматика начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем, по мере вовлечения все более коротких волокон, распространяется в проксимальном направлении. При вовлечении крупных волокон ухудшаются ощущения вибрации, прикосновения (тактильное чувство) и положения [5, 23, 24].

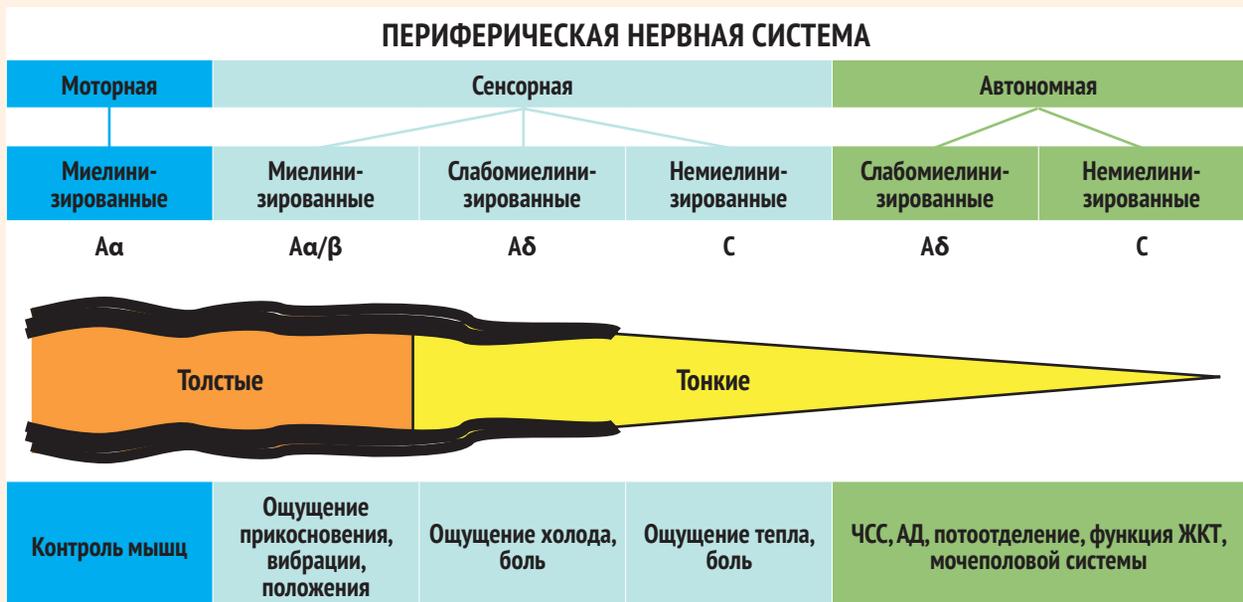
В течение нескольких лет болезненные симптомы появляются преимущественно в покое, а затем становятся все более постоянными и интенсивными. Возможна повышенная реакция на болевой раздражитель (гипералгезия) или прикосновение (гиперестезия), а также восприятие неболевого раздражителя как болевого (аллодиния), например болезненность прикосновения одеяла, простыни. Многие пациенты жалуются на симптом дизестезии, например по ночам одеяло ощущается на ногах как болезненный и невыносимо тяжелый груз. Наблюдается характерное обострение упомянутых жалоб в ночное время, и прежде всего в горизонтальном положении; в то же время при ходьбе пациенты предъявляют меньшее число жалоб. Наиболее частая локализация боли следующая: 96% – стопы, 69% – свод стопы, 67% – пальцы ног, 54% – тыльная поверхность стоп, 37% – подошвы, 37% – икроножные области и 32% –

пяточная область [20]. Из-за снижения или полного отсутствия чувствительности часто ДН протекает бессимптомно и остается незамеченной, однако предрасполагает к микротравматизации и последующему формированию язв нижних конечностей [4, 12]. Одно из самых сильных страданий больных СД – нейропатическая боль, которая трудно поддается терапии. Нейропатический болевой синдром наблюдается у каждого третьего пациентов с ДН. Именно стойкий болевой синдром является основным инвалидизирующим фактором, ограничивает возможность пациента продолжать трудовую деятельность [12, 15].

Ключевая роль в патогенезе осложнений СД, в том числе и ДН, принадлежит хронической гипергликемии – триггеру многоступенчатого каскада метаболических нарушений, общей конечной точкой которых является ухудшение кровотока нервов, гипоксия, клеточная энергетическая недостаточность, дегенерации и демиелинизации нервного волокна

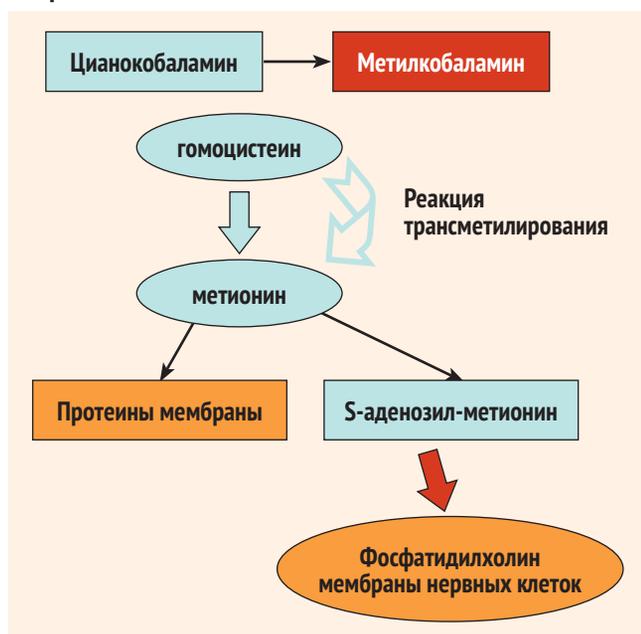
Оптимальный контроль гликемии является признанным подходом к предупреждению или замедлению развития ДН [15]. Многофакторный характер патогенеза ДН определяет различные подходы к лечению этого осложнения, включая направленные на улучшение метаболических процессов в пораженных структурах нервной ткани [1–3, 7]. Исторически прочные позиции в лечении ДН занимают витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), что обусловлено их полимодальным нейротропным действием, анальгетическим эффектом, а

Рисунок 2. Характеристика нервных волокон и их функций



Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Nature Clinical Practise, 2006, 2: 1-13.

Рисунок 3. Роль V_{12} в синтезе миелиновой оболочки нервных волокон



также способностью существенно улучшать регенерацию нервов [7, 9, 13]. Физиологической функции витаминов группы В свойственно взаимоопотенцирование эффектов друг друга, что учитывается при их совместном назначении [1, 17]. Витамины группы В применяют с целью улучшения функции периферических нервных волокон, замедления прогрессирования ДН и уменьшения интенсивности болевого синдрома. В различных исследованиях по применению витаминов группы В продемонстрировано снижение выраженности нейропатических симптомов, улучшение порога вибрационной, тактильной чувствительности, моторных функций, оценок симптомов и повышение качества жизни пациентов [1, 17, 19, 21].

Тиамин, или витамин V_{12} , – водорастворимый витамин группы В, участвующий в белковом, углеводном и жировом обмене, являясь коферментом более чем 24 ферментов, наиболее важные из которых – пируватдегидрогеназа (утилизация глюкозы в цикле Кребса) и транскетолаза (липидный обмен, метаболизм глюкозы, продукция и поддержание функций миелиновой оболочки). Тиамин особенно незаменим в функционировании нейронов и активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения [1, 21]. При поступлении тиамина в клетки в несколько раз возрастает активность фермента транскетолазы (витамин V_{12} -зависимого фермента), которая снижена у больных СД [7, 22, 24]. Путем фосфорилирования витамина V_{12} образуется тиаминпирофосфат, который и активирует транскетолазу – фермент, играющий важную роль в ПФП обмена глюкозы. Кроме того, ПФП обмена глюкозы обеспечивает утилизацию промежуточных продуктов гликолиза. В результате блокируются основные пути гипергликемического повреждения тканей, также уменьшается образование КПГ,

формирующих патологические изменения клеточных структур (в т. ч. миелина и тубулина) и сосудистой стенки. Активацию этих метаболических сдвигов можно предотвратить, стимулируя под воздействием тиамина ПФП, который поставляет рибозо-5-фосфат для синтеза ДНК и НАДФН, необходимые в процессах восстановления нервной ткани [6, 23]. Активацию транскетолазы, согласно результатам недавних экспериментальных и клинических исследований, можно рассматривать как самостоятельную стратегию предупреждения микрососудистых осложнений СД, так как при этом избыток метаболитов глюкозы активно переходит в ПФП [24].

Пиридоксин (витамин V_6) – кофактор многих 100 ферментов, благодаря своей способности регулировать метаболизм аминокислот влияет на структурно-функциональное состояние нервной ткани, обеспечивает синаптическую передачу за счет участия в синтезе ключевых нейромедиаторов, а также снижает концентрацию липопротеидов низкой плотности [14, 17]. Активируя синтез миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, пиридоксин способствует ускорению регенерации периферических нервов, тем самым проявляя нейротропный эффект. Кроме того, пиридоксин увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в метаболических процессах и в деятельности нервной системы [2, 23].

Установлено, что, помимо повышения скорости проведения нервного импульса, тиамин и пиридоксин при сочетанном применении оказывают антиноцицептивное действие [17]. Частично этот эффект может быть опосредован модуляцией метаболизма серотонина и ГАМК. Показано, что дефицит тиаминпирофосфата и пиридоксина может проявляться симптомами воспаления, способствующими сенсibilизации болевых рецепторов с формированием воспалительной гипералгезии.

Наибольшее повреждающее действие избыток глюкозы оказывает на слабомиелинизированные и немиелинизированные волокна малого диаметра (более хрупкие), которые составляют 80% периферической нервной системы и отвечают за температурную, болевую чувствительность и вегетативную иннервацию

При лечении ДПН используют и анаболические эффекты цианокобаламина (V_{12}), среди которых наиболее значима способность восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать нейрогенные боли (рис. 3) [18]. Кроме того, цианокобаламин ускоряет регенерацию нервов, активируя синтез липопротеинов, необходимых для построения клеточных мембран и миелиновой оболочки. Вместе с тем снижение активности альдозоредуктазы, предупреждение накопления сорбитола и глюкозы в клетках сосудистой стенки предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции. Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток, в том числе нервных.

Причиной развития дефицита витамина В₁₂ могут быть самые разнообразны факторы: недостаток его в пище, нарушение всасывания в кишечном тракте (часто в пожилом возрасте), в том числе вызванные лекарственными препаратами (парааминосалицилаты, метформин) [18].

Для коррекции метаболических нарушений в нервной ткани при ДПН применяется Нейромультивит – сбалансированный витаминный комплекс, содержащий основные нейротропные витамины: тиамин гидрохлорид (витамин В₁), пиридоксин гидрохлорид (витамин В₆) и цианокобаламин (витамин В₁₂). Показания для назначения Нейромультивита – это полинейропатии различного генеза, в том числе ДПН, при которой препарат применяется в составе комплексной терапии, и другие поражения нервной системы, особенно с болевыми синдромами. Нейромультивит оказывает анальгезирующее действие, что следует учитывать при выборе лекарственного средства при нейропатической боли.

Нейромультивит содержит оптимальную комбинацию витаминов группы В. Инъекционная лекарственная форма содержит тиамин гидрохлорид (100,0 мг), пиридоксин гидрохлорид (100,0 мг) и цианокобаламин (1,0 мг). При невропатической боли лечение начинают с 2 мл раствора внутримышечно 1 р/сут до снятия острых симптомов. Для продолжения лечения ДН назначают 1 инъекцию (2 мл) 2–3

раза в неделю. Для профилактики прогрессирования ДН необходимо проведение повторных курсов терапии, назначаемых через 6–12 месяцев после первичного, в зависимости от степени тяжести осложнения на фоне максимально возможной компенсации метаболических нарушений [1].

Показания для назначения Нейромультивита – это полинейропатии различного генеза, в том числе ДПН, при которой препарат применяется в составе комплексной терапии, и другие поражения нервной системы, особенно с болевыми синдромами

В заключение следует отметить, что ДПН является частым и инвалидизирующим осложнением СД, лечение которой представляет сложную задачу. В комплексной терапии ДПН нейротропная направленность витаминов группы В обеспечивает благоприятные метаболические эффекты на повреждения нервной системы, что в целом способствует восстановлению структуры, функции нервных волокон и нервной проводимости.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулина И.В., Рачин А.П. Полинейропатии в практике врача: особенности патогенеза, клиники и современные подходы к лечению болевых и безболевых форм. *PM*, 2016, 25: 1705-1710./ Borodulina IV, Rachin AP. Polyneuropathy in practitioner's practice: features of pathogenesis, clinical presentation and modern approaches to the treatment of painful and painless forms. *RM*, 2016, 25: 1705-1710.
2. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. *Мед. Совет*, 2014, 18: 72-77./ Morozova TE, Durnetsova OS. *Med. Sovet*, 2014, 18: 72-77.
3. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape AU et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem*, 2006, 14: 9307-9313.
4. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennwall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*, 2005a, 366: 1719-1724.
5. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005b, 28: 956-962.
6. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*, 2005, 54: 1615-1625.
7. Elgayar SAM, Eltony SA, Sayed AA. Protective effect of vitamin B complex in diabetic peripheral neuropathy. *Histopathological study. Eur J Anat*, 2017, 21(3): 173-18.
8. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Robles-Cervantes JA et al. Effect of thiamine administration on metabolic profile, cytokines and inflammatory markers in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Eur J Nutr*, 2011, 50(2): 145-149.
9. Happich M, John J, Stamenitis S, Clouth J, Polnau D. The quality of life and economic burden of neuropathy in diabetic patients in Germany in 2002—results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81: 223-230.
10. Herman WH, Kennedy L for the GOAL A1c study. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28: 1480-1481.
11. IDF <http://www.diabetesatlas.org>.
12. Kempler P (ed). *Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy*. Budapest: Springer Scientific Publisher, 2002.
13. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *Journal of Diabetes & Metabolic Disorder*, 2013, 12. <http://www.jdmonline.com/content/12/1/17>.
14. Mooney S, Leuendorf J-E, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*, 2009, 14: 329-351.
15. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136-154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
16. Rabbani N, Shahzad Alam S, Riaz et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a pilot randomized, double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*, 2009, 52: 208-212.
17. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of Combination of Vitamin B1, B6 and B12 in Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *PJMH S*, 2013, 7(3): 801-803.
18. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concept in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*, 2007, 21: 113-130.
19. Sun Y, Lai M, Lu C: Effectiveness of Vitamin B12 on Diabetic Neuropathy: Systematic Review of Clinical Controlled Trials. *Acta Neurol Taiwan*, 2005, 14: 48-54.
20. Tesfaye S et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33: 2285-2293.
21. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev*, 2005, 1: 287-298.
22. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*, 2007, 50: 2164-2170.
23. Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Res*, 2017, 10: 219-228.
24. Zhao J, Zhong CJ. A review on research progress of transketolase. *Neurosci Bull*, 2009, 25(2):94-99
25. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? *Diabetes Care*, 2008, 31: S255-S261.



В рамках направления:

«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»



XIV Московский городской съезд эндокринологов Эндокринология столицы - 2018

30, 31 марта - 1 апреля 2018 года

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XIV Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2018», который состоится 30, 31 марта - 1 апреля 2018 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

Мероприятие проводится под патронатом

Московская ассоциация эндокринологов

Медицинская секция МООИ «Московская диабетическая ассоциация»

ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава РФ

В программе Съезда доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы.

В мероприятиях XIII Московского городского съезда эндокринологов (31 марта – 2 апреля 2017 г.) участвовало более 1 400 специалистов из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В выставочной экспозиции Съезда были представлены 26 компаний, информационную поддержку оказывали 12 изданий и электронных средств массовой информации.

В 2018 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Съезду и его тематике. В работе Съезда предполагается участие около 1500 медицинских специалистов.

В рамках Съезда организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

Организована online-трансляция заседаний съезда подробная информация на сайте www.imfd.ru

Организатор мероприятия:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес проведения: Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Посещение заседаний Съезда по приглашительным билетам.

Ждем Вас и желаем успешной работы!

Координаторы проекта:

Иванова Евгения, Шинкаренко Виктория, Салманова Юлия

Организатор

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцневская, дом 25, корп. 1

Тел./факс: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27

E-mail: ivanova@imfd.ru, vika@imfd.ru, salmanova@imfd.ru

www.imfd.ru



С.А. УРАЗГИЛЬДЕЕВА, д.м.н., Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова; Центр клинической липидологии Центра сердечной медицины «Черная Речка», Санкт-Петербург

СТАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: МЕСТО АТОРВАСТАТИНА

Обзор посвящен особенностям лечения статинами больных сахарным диабетом 2 типа с целью предотвращения серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, категории риска, дислипидемия, целевые уровни липидов, гиполлипидемическая терапия, статины, аторвастатин.

S.A. URZAGILDEEVA, MD

Cardiology Research Clinical and Educational Center of the Medical Faculty of St. Petersburg State University
Sokolov Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders in Clinical Hospital No. 122,

Center for Clinical Lipidology of Chernaya Rechka Center for Cardiac Medicine, St. Petersburg

STATINES IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: NICHE OF ATORVASTATINE

The review is devoted to the features of statin therapy in patients with type 2 diabetes to prevent serious cardiovascular complications.

Keywords: diabetes mellitus, risk categories, dyslipidemia, target lipid levels, lipid-lowering therapy, statins, atorvastatin.

ВВЕДЕНИЕ

Серьезную обеспокоенность мирового медицинского сообщества вызывает факт значительного роста заболеваемости сахарным диабетом (СД), преимущественно 2 типа. Согласно данным Международной федерации диабета, к 2040 г. ожидается увеличение числа больных до 682 млн [1]. Высока распространенность СД и в российской популяции. Так, по данным федерального регистра больных СД, на окончание 2016 г. в РФ состояло на диспансерном учете около 4 млн больных СД 2 типа, но, вероятнее всего, истинная численность пациентов с СД в России значительно больше официально зарегистрированной и достигает не менее 8–9 млн человек, что составляет 6% населения [2].

К сожалению, зачастую болезнь диагностируется поздно, когда у пациентов уже развиваются грозные сосудистые осложнения, являющиеся одной из главных причин инвалидизации и гибели пациентов. Специфические микрососудистые осложнения, такие как диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая полинейропатия, безусловно, требуют привлечения к курации пациентов нефрологов, офтальмологов, неврологов. В то же время значительное число больных кардиологического профиля, помощь которым оказывают кардиологи или врачи общей практики, страдают СД 2 типа.

СД И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Известно, что СД – один из наиболее значимых факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), наряду с нарушениями липидного обмена, артериальной гипертензией (АГ) и курением [3]. Именно поэтому большинство пациентов с СД 2 типа относятся к катего-

рии очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска. Распределение больных по категориям риска представлено в рекомендациях Европейского общества атеросклероза и Европейского кардиологического общества по коррекции дислипидемий 2016 г., а также в рекомендациях Национального общества атеросклероза (НОА) «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2017 г. (табл. 1) [4, 5].

Таблица 1. Категории сердечно-сосудистого (СС) риска [5]

Очень высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Зарегистрированное СС заболевание: наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий • Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации • СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурией, или с одним из ФР (курение, АГ, ДЛП) • Хроническая болезнь почек (ХБП) тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²) • 10-летний риск фатального исхода ССЗ по шкале SCORE $\geq 10\%$
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень одного из ФР заметно повышен, в частности ХС $> 8\%$, или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. • Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки любой локализации • Большинство пациентов с СД (некоторые молодые люди с СД 1 типа могут быть с низким или умеренным риском) • Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) • 10-летний риск фатального исхода ССЗ по шкале SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$
Умеренный риск	10-летний риск фатального исхода ССЗ по шкале SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$
Низкий риск	10-летний риск фатального исхода ССЗ по шкале SCORE $< 1\%$

Таблица 2. Оптимальные значения липидных параметров у больных высокого и очень высокого СС риска [5]

Липидные показатели	Высокий риск	Очень высокий риск
Общий ХС, ммоль/л	< 4,5	< 4,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 2,5	≤ 1,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины >1,0, женщины > 1,2	
Триглицериды, ммоль/л	≤ 1,7	
Липопротеид (а), мг/дл	< 50	

В соответствии с этими рекомендациями, пациенты с СД, имеющие микрососудистые осложнения или хотя бы один дополнительный фактор риска (ФР) ИБС: АГ, курение, дислипидемию (ДЛП), должны быть отнесены к категории очень высокого СС риска, даже без признаков значимого атеросклеротического поражения [4, 5]. Больные СД 2 типа, не имеющие других ФР и поражения органов-мишеней, являются пациентами высокого риска. К сожалению, в реальной клинической практике таких пациентов немного, т. к. в большинстве случаев СД сопровождается развитием вторичной ДЛП.

Терапия пациентов высокого и очень высокого СС риска предполагает обязательное достижение целевого уровня показателей липидного и углеводного обмена, уровня АД и массы тела. В отношении коррекции липидных параметров основным показателем эффективности лечения служит уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В *таблице 2* представлены оптимальные значения липидных параметров для пациентов высокого и очень высокого риска в соответствии с рекомендациями НОА 2017 г. [5].

Именно достижение оптимального уровня ХС ЛНП рекомендуется рассматривать в качестве цели проводимой терапии. При этом для больных очень высокого риска следует добиваться снижения уровня ХС ЛНП до уровня ниже 1,5 ммоль/л (или его снижение на ≥50%, если исходный уровень составляет 1,5–3,5 ммоль/л), а для больных высокого риска – до уровня ниже 2,5 ммоль/л (или его снижение на ≥50%, если исходный уровень составляет 2,5–5,0 ммоль/л). Обе рекомендации имеют высокий класс и уровень доказанности – I B [5].

ОСОБЕННОСТИ ДЛП ПРИ ДИАБЕТЕ

Основными характеристиками ДЛП при СД 2 типа являются повышение уровня триглицеридов (ТГ) в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП).

Причиной развития гипертриглицеридемии (ГТГ) при СД 2 типа является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, приводящая к усилению липолиза, поступлению в печень большого количества свободных жирных кислот и повышению синтеза ТГ и ЛОНП. При гипергликемии также снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы

(ЛПЛ), ответственной за катаболизм ТГ и ЛОНП. Снижение уровня ХС ЛВП при СД 2 типа обусловлено повышением активности печеночной ЛПЛ и ускоренным катаболизмом ЛВП. Концентрация ХС ЛНП у больных СД обычно не повышена, однако у ряда пациентов диагностируется комбинированная или смешанная ДЛП, особенно если СД развивается на фоне первичной гиперхолестеринемии (ГХС), генетически обусловленной. Необходимо отметить, что для пациентов с СД 2 типа характерно преобладание фракции мелких плотных ЛНП, обладающих повышенной атерогенностью вследствие высокой способности к окислению и гликозилированию. В свою очередь, гликозилирование и окисление ЛВП ведут к снижению их антиатерогенных свойств. Развитие у пациентов диабетической нефропатии усугубляет уже имеющиеся повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛВП. Количественные изменения липидного спектра могут встречаться изолированно, но чаще всего они сочетаются и носят название диабетической липидной триады: повышение уровня ТГ, снижение уровня ХС ЛВП и повышение содержания малых плотных ЛНП [6, 7]. В ряде случаев выявление характерной ДЛП может предшествовать выявлению нарушений углеводного обмена и служить основанием для выполнения пробы на толерантность к глюкозе [8].

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК ЧАСТЬ МНОГОФАКТОРНОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ СД

Лечение пациентов с СД предполагает достижение не только оптимального гликемического контроля, но также достижение и поддержание оптимальной массы тела, отказ от курения, повышение физической активности, а также эффективную коррекцию уровня АД и липидов. Такой многофакторный подход позволяет значительно снизить риск развития серьезных осложнений заболевания. Исходя из этого, гиполипидемическая терапия является абсолютно необходимой в лечении больных СД.

Пациенты с СД, имеющие микрососудистые осложнения или хотя бы один дополнительный фактор риска (ФР) ИБС: АГ, курение, дислипидемию (ДЛП), должны быть отнесены к категории очень высокого СС риска, даже без признаков значимого атеросклеротического поражения

Один раз в 2 года в России обновляются «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Последняя редакция этого документа 2017 г. обобщает основные положения современных руководств по коррекции ГХС у больных СД [2]:

- Лечение ГХС – один из главных механизмов снижения СС риска у больных как СД 2 типа, так и СД 1 типа.
- Все пациенты с СД старше 40 лет вне зависимости от наличия ФР и более молодые пациенты с ХБП или множественными ФР должны получать терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛНП.

Таблица 3. Рекомендации по лечению ДЛП у больных сахарным диабетом

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем больным СД 1 типа с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется назначить один из статинов с целью снизить уровень ХС ЛНП как минимум на 50%. При отсутствии ожидаемого эффекта показана комбинированная терапия с эзетимибом или фенофибратом	I	C
У пациентов с СД 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте старше 40 лет без ССЗ, но с наличием других ФР или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС ЛНП <1,5 ммоль/л	I	B
У пациентов с СД 2 типа без других ФР основной целью гиполипидемической терапии является достижение уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л	I	B

- У больных с СД очень высокого риска необходимо добиваться снижения уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, или снижения уровня ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного.
- У больных с СД высокого риска необходимо добиваться снижения уровня ХС ЛНП менее 2,5 ммоль/л, или снижения уровня ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного.
- Больным СД с недостаточным снижением уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами следует рассмотреть возможность назначения эзетимиба (препарата, снижающего абсорбцию холестерина в тонком кишечнике).

Некоторые разногласия по целевому уровню ХС ЛНП для пациентов очень высокого риска между кардиологами и эндокринологами обусловлены тем, что в Европейских рекомендациях по коррекции ДЛП 2016 г., на которые опирались эксперты-эндокринологи при создании «Алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», в качестве цели лечения больных очень высокого СС риска рекомендуется достигать уровня ХС ЛНП ниже 1,8 ммоль/л. Более низкий целевой уровень ХС ЛНП в Российских рекомендациях 2017 г. объясняется тем, что ко времени создания этого документа завершился ряд клинических исследований, в которых было доказано преимущество более низких уровней ХС ЛНП в отношении предотвращения развития СС осложнений при доказанной безопасности такой тактики.

При недостаточной эффективности монотерапии статинами может быть рассмотрена возможность комбинированной терапии. С учетом особенностей диабетической ДЛП, т. е. высокого уровня ТГ и пониженного содержания ХС ЛВП, в гиполипидемической терапии больных СД уместно использование фибратов с целью коррекции ГТГ и предупреждения развития микрососудистых осложнений. К сожалению, пока мы не располагаем препаратами, способными существенно повысить уровень ХС ЛВП. В *таблице 3* приведены рекомендации по лечению ДЛП у больных СД, представленные в Российских рекомендациях 2017 г. [5].

СТАТИНЫ КАК ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА

Тактика гиполипидемического лечения больных высокого и очень высокого СС риска предполагает в подавляющем большинстве случаев использование медикаментозной терапии. С точки зрения доказательной медицины и согласно действующим рекомендациям по коррекции ДЛП, препаратами первой линии, значимо снижающими уровень ХС ЛНП, доказавшими эффективность как для первичной, так и для вторичной профилактики СС осложнений, а также позволяющими замедлить прогрессирование атеросклероза, безусловно, являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, или статины [9]. Предпочтение терапии статинами прежде всего связано с впечатляющими положительными результатами многочисленных многоцентровых рандомизированных исследований, примеры которых приведены в *таблице 4* [10].

Два исследования из перечисленных в *таблице 4* были спланированы и выполнены исключительно на популяции больных СД 2 типа. Это исследования ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) и CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). В исследовании ASPEN, продолжавшееся в течение 4 лет, были включены как больные СД 2 типа без ИБС (когорты первичной профилактики), так и пациенты, уже перенесшие СС события (когорты вторичной профилактики). Несмотря на то, что у больных, получавших аторвастатин, уровень ХС ЛНП снизился на 30%, достоверного снижения риска ССС достичь не удалось ни в той, ни в другой когорте. В то же время снижение риска повторного нефатального ИМ в группе вторичной профилактики было весьма значительным – 36%, и лишь небольшое количество включенных больных (505 человек) не позволило достичь статистической достоверности ($p = 0,11$) [10].

Для пациентов с СД 2 типа характерно преобладание фракции мелких плотных ЛНП, обладающих повышенной атерогенностью вследствие высокой способности к окислению и гликозилированию

Значительно более успешным было исследование CARDS, в котором сравнивали результаты лечения аторвастатином 10 мг/сут (1428 пациентов) и плацебо (1410 пациентов) больных СД 2 типа без предшествовавших СС событий. Уровень ХС ЛНП при включении в исследование не превышал 4,14 ммоль/л, что и определило выбор дозировки аторвастатина. В группе больных, получавших аторвастатин, достоверно реже (на 37%) регистрировалось развитие следующих событий: острой смерти от ИБС, нефатального ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, реанимации после первичной остановки сердца, коронарной реваскуляризации или инсульта. Результаты исследования в отноше-

нии влияния терапии на все перечисленные события, являвшегося первичной конечной точкой, превзошли ожидаемые 30%. Терапия аторвастатином повлияла и на отдельные компоненты конечной точки. Так, было зафиксировано уменьшение риска острых коронарных событий на 36%, реваскуляризации миокарда – на 31%, ишемических инсультов – на 48%. Исследование было прекращено досрочно, на 2 года ранее запланированного срока, после получения результатов промежуточного анализа, которые свидетельствовали о явных преимуществах аторвастатина по сравнению с плацебо для снижения риска развития ССЗ при СД 2 типа. Решение о прекращении лечения было принято независимым наблюдательным комитетом по этическим соображениям, чтобы не оставить пациентов контрольной группы без эффективного лечения. Если бы исследование продолжалось дольше, можно было бы ожидать и более значительных результатов: так, общая смертность в группе аторвастатина снизилась на 27%, и если бы исследование продолжалось еще 2 года, как было запланировано, эта разница, скорее всего, достигла бы статистической достоверности. Необходимо отметить, что в ходе проведения исследования при необходимости в дополнительном применении гиполипидемических препаратов допускалось использование других статинов, что делает результаты еще более впечатляющими. Необходимо также отметить, что за время проведения исследования не было зарегистрировано различий между группами активного лечения и плацебо по количеству побочных явлений [11].

Другим крупным многоцентровым исследованием, прекращенным досрочно и убедительно продемонстрировавшим эффективность аторвастатина, явилась липид-снижающая ветвь исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) – ASCOT-LLA. В это исследова-

ние были включены более 10 тыс. пациентов с АГ и дополнительными ФР, в т. ч. СД 2 типа (2532) с исходным уровнем ХС ЛНП около 3,0 ммоль/л, рандомизированных для лечения аторвастатином 10 мг или плацебо.

Лечение пациентов с СД предполагает достижение не только оптимального гликемического контроля, но также достижение и поддержание оптимальной массы тела, отказ от курения, повышение физической активности, а также эффективную коррекцию уровня АД и липидов

Терапия аторвастатином сопровождалась снижением уровня ХС ЛНП на 34% и достоверным снижением риска СС событий на 23%. В целом по группе активного лечения аторвастатином 10 мг было зарегистрировано снижение частоты нефатального ИМ и смерти от ИБС на 36%, что привело к досрочному прекращению исследования через 2 года при запланированной длительности наблюдения в 5 лет. Анализ результатов исследования, выполненный после разослепления антигипертензивной части исследования, убедительно продемонстрировал более выраженное снижение риска первичной конечной точки на фоне приема аторвастатина в группе амлодипин + периндоприл в сравнении с группой больных, получавших атенолол + гипотиазид. Частота СС событий снизилась в группе амлодипин/аторвастатин на 53% по сравнению с группой амлодипин/плацебо, а в группе атенолол/аторвастатин – лишь на 16% по сравнению с группой атенолол/плацебо. В исследовании было доказано дополнительное преимущество использования аторвастатина у больных с АГ на фоне антигипертензивной терапии, включавшей ингибитор ангио-

Таблица 4. Влияние статинов на сердечно-сосудистые события у больных СД (адаптировано из Kwiterovich P.O., 2010)

Исследование	Число включенных больных с СД	Препарат и доза против плацебо	Относительное снижение риска СС событий (RRR)
Первичная профилактика			
HPS	2912	Симвастатин 40 мг	27% (p<0,00001)
CARDS	2383	Аторвастатин 10 мг	37% (p<0,001)
ASPEN	1905	Аторвастатин 10 мг	3% NS
ASCOT-LLA	2532	Аторвастатин 10 мг	23% (p = 0,036)
Вторичная профилактика			
HPS	3051	Симвастатин 40 мг	26% (p<0,00001)
4 S	483	Симвастатин 20–40 мг	42% (p<0,001)
ASPEN	505	Аторвастатин 10 мг	18% NS
CARE	586	Правастатин 40 мг	25% (p = 0,05)
LIPID	1077	Правастатин 40 мг	21% (p<0,008)
TNT	1500	Аторвастатин 10 мг / 80 мг	25% (p = 0,026)

тензин-превращающего фермента периндоприл и антагонист кальция амлодипин [12, 13].

Положительное влияние высоких доз аторвастатина на снижение риска СС событий у 10 тыс. пациентов очень высокого риска, страдающих ИБС, было показано в мультинациональном исследовании TNT (Treating to New Targets), в котором участвовал 1501 пациент с СД 2 типа. Именно в этой когорте больных было зарегистрировано наиболее значимое снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий на 25% за время наблюдения (4,9 года) при проведении терапии аторвастатином в дозе 80 мг по сравнению с использованием 10 мг в контрольной группе. Необходимо отметить, что в этом исследовании не регистрировалось существенных различий между подгруппами больных, несмотря на использование аторвастатина в максимальной дозе – 80 мг [14].

Аторвастатин является одним из наиболее изученных статинов, доказавшим свою эффективность в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ, в т. ч. у больных СД, что послужило поводом для регистрации соответствующих показаний для медицинского применения

Таким образом, можно заключить, что аторвастатин является одним из наиболее изученных статинов, доказавшим свою эффективность в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ, в т. ч. у больных СД, что послужило поводом для регистрации соответствующих показаний для медицинского применения. При этом необходимо отметить, что все многоцентровые рандомизированные клинические исследования выполнялись с использованием оригинального препарата аторвастатина – кристаллической кальциевой соли аторвастатина.

ПРЕИМУЩЕСТВА АТОРВАСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СД

Наиболее эффективными из доступных для использования в России препаратов класса статинов являются аторвастатин и розувастатин. Именно эти препараты в соответствующих дозировках (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг) рекомендованы АНА/АСС в 2013 г. как препараты, обеспечивающие высокоинтенсивный режим терапии, приводящий к снижению ХС ЛНП на 50% и более [15]. Очевидно, что гиполипидемическая активность розувастатина превосходит таковую аторвастатина. В то же время применение аторвастатина у больных СД подкреплено значительной доказательной базой в отношении использования этого препарата как в рамках клинических исследований (свыше 400 клинических исследований с участием более 80 тыс. пациентов), так и в повседневной врачебной практике. Кроме того, фармакокинетические особенности аторвастатина позволяют выделить этот препарат как предпочтительный в лечении ДЛП у больных СД.

Аторвастатин – синтетический липофильный статин, характеризующийся продолжительным действием (период полувыведения (T_{50}) составляет 14 ч). Препарат метаболизируется при участии фермента СYP3A4, что следует учитывать при необходимости совместного использования с лекарственными средствами, являющимися субстратами или ингибиторами этой изоформы цитохрома P450. В то же время даже использование высоких доз аторвастатина не приводило к существенному повышению риска развития побочных явлений. Так, в анализе 49 завершенных клинических исследований у 14 236 лиц с ДЛП, выполненном С. Newman et al. в 2006 г., отмечено, что частота побочных эффектов в группе больных, получавших аторвастатин 80 мг, 10 мг и плацебо, была сопоставима [16]. Аторвастатин – единственный препарат класса статинов, выведение которого осуществляется почти исключительно через печень и не требует коррекции дозы даже при сниженной функции почек. Именно поэтому этот статин может рассматриваться как препарат первого выбора для пациентов с СД и диабетической нефропатией или другой патологией почек. Высокая степень безопасности применения аторвастатина, а также наличие нефропротективного эффекта в отношении больных СД с нефропатией и сниженной клубочковой фильтрацией были продемонстрированы в многоцентровом исследовании PLANET I, в котором 353 пациента с СД и протеинурией были рандомизированы в группы лечения аторвастатином в дозе 80 мг, розувастатином в дозе 10 мг или 40 мг. Исследование продолжалось в течение 52 нед., первичной конечной точкой служило изменение отношения протеин/креатинин в моче (МПК), достоверно снизившееся на 13% в группе больных, получавших аторвастатин 80 мг ($p = 0,033$). У пациентов, получавших розувастатин, это отношение достоверно не изменилось. При этом использование 80 мг аторвастатина сопровождалось развитием нежелательных почечных эффектов только у 9 больных из 110 (в 7,8%). В группе больных, получавших 40 мг розувастатина, аналогичные события регистрировались у 12 больных из 123 (в 9,8%).

Препаратами первой линии, значимо снижающими уровень ХС ЛНП, доказавшими эффективность как для первичной, так и для вторичной профилактики СС осложнений, а также позволяющими замедлить прогрессирование атеросклероза, являются статины

Впечатляющие результаты были получены при выполнении post-hoc анализа двух исследований с одинаковым дизайном: PLANET I и PLANET II, в которое были включены 237 пациентов с протеинурией без СД. У больных, получавших аторвастатин 80 мг, отношение МПК снизилось достоверно больше по сравнению с теми, кто получал розувастатин 10 мг (28,3% и 15,6% соответственно, $p = 0,043$) и розувастатин 40 мг (18,2%, $p = 0,013$) [17].

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К МАЛЫМ ПЛОТНЫМ ЛНП КАК ДЕМОНСТРАЦИЯ ПЛЕЙОТРОПНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА

В ряду плеiotропных эффектов аторвастатина существенное место занимают его положительное влияние на поддержание оптимального антиоксидантного потенциала плазмы крови и торможение аутоиммунных реакций, связанных с атерогенной модификацией ЛНП. Несколько лет назад нами было выполнено пилотное одиарное слепое плацебо-неконтролируемое исследование по изучению влияния аторвастатина на показатели липидного спектра, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и уровень антител к окисленным ЛНП (АТ к ок-ЛНП) у 20 женщин в постменопаузе. У всех пациенток в результате 4-недельного курса терапии аторвастатином в минимальной дозе 10 мг/сут было достигнуто достоверное снижение среднего уровня ХС ЛНП на 37,6%. Средний уровень ТГ в исследованной группе снизился на 32,3%, а содержание ХС ЛВП повысилось в среднем на 10,1%. При этом достоверно снизилась интенсивность индуцированной хемилюминесценции как показатель активации ПОЛ, а показатель общей антиокислительной активности крови повысился. Также было обнаружено достоверное снижение содержания в

сыворотке крови АТ к ок-ЛПНП, наиболее значимое у пациенток с гипоальфахолестеринемией [18].

Результаты многочисленных многоцентровых рандомизированных клинических и научных исследований подтверждают тот факт, что аторвастатин не только обеспечивает адекватный контроль липидного профиля у пациентов с СД, но и оказывает благоприятное влияние на прогноз

Таким образом, результаты многочисленных многоцентровых рандомизированных клинических и научных исследований, а также опыт повседневной клинической практики подтверждают тот факт, что оригинальный аторвастатин не только обеспечивает адекватный контроль липидного профиля у пациентов с СД, но и оказывает благоприятное влияние на прогноз, независимо от исходной степени риска, в соответствии с высокими требованиями к безопасности терапии.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- IDF Diabetes Atlas, 7th Edition, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-й выпуск, 2017. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет*, 2017, 20(15): 1-112. / Standards of specialized medical care in diabetes mellitus, 8th edition, 2017. Edited by Dedova II, Shestakova MV. *Sakharniy Diabet*, 2017, 20 (15): 1-112.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*, 2004, 364(9438): 937-952.
- ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias: The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 2016, 253: 281-344.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017, 3: 2-22. / Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and management of atherosclerosis. Russian guidelines VI revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii*, 2017, 3: 2-22.
- Глинкина И.В. Лечение нарушений липидного обмена при сахарном диабете 2 типа. *Лечащий врач*, 2002, 6: 6-8. / Glinkina IV. Treatment of lipid metabolism disorders in type 2 diabetes mellitus. *Lechashchiy Vrach*, 2002, 6: 6-8
- Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J et al. Hypertriglyceridemic hyperapo B in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25(3): 579-582.
- Уразгильдеева С.А., Малыгина О.Ф. Особенности лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*, 2016, 3: 48-53. / Urazgildeeva SA, Malygina OF. Features of dyslipidemia management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 3: 48-53.
- Алексеева И.А., Сергиенко И.В. Роль аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в свете современных рекомендаций. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017, 3: 23-32. / Alekseeva IA, Sergienko IV. The role of atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of contemporary guidelines. *Ateroskleroz i Dislipidemii*, 2017, 3: 23-32
- Kwiterovich PO. Dyslipidemia in Special Groups. *Dyslipidemia*, 2010: 124.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 369: 685-696.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NL et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149-1158.
- Poulter NL, Sever PS, Dahlöf B et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event noted in the -Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*, 2005, 366: 907-913.
- Shepherd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*, 2006, 29: 1220-1226.
- 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 129, 25(Suppl. 2): 1-45.
- Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Amer. J. Cardiol.*, 2006, 97(1): 61-67.
- De Zeeuw D., Anzalone DA, Cain VA et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 181-190.
- Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Шатилина Л.В. и др. Изменение уровней антител к окисленным липопротеидам при применении аторвастатина у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. *Кардиология*, 2004, 44(4): 76-77. / Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Shatilina LV. Changes in the levels of antibodies to oxidized lipoproteins in the treatment of atorvastatin in women with coronary heart disease in postmenopausal women. *Cardiologiya*, 2004, 44 (4): 76-77.

МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ:

РЕАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – инвалидизирующее осложнение хронической болезни почек (ХБП), которое характеризуется значительным увеличением скорости обменных процессов в костной ткани, приводящим к нарушению ее структуры и повышению риска переломов, а также к патологии сердечно-сосудистой системы. Дефицит витамина D, являющийся главным патогенетическим звеном развития минерально-костных нарушений (МКН), способствует снижению секреции инсулина, инсулинорезистентности и дефекту β-клеток поджелудочной железы (ПЖ). Благодаря воздействию на углеводный и липидный обмен, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а также участию в оксидативном стрессе препараты витамина D рассматриваются сегодня как неотъемлемая часть лечения кардиоренального синдрома, концепция которого основана на существовании взаимно влияющих различных патогенетических факторов, оказывающих неблагоприятное влияние в отношении сердца и почек. Метаанализ обсервационных исследований показал, что высокая концентрация витамина D в сыворотке крови ассоциирована с уменьшением кардиометаболических расстройств на 43% у пациентов с сахарным диабетом (СД), ХБП и ВГПТ по сравнению с низкими концентрациями. К перспективным препаратам для коррекции фосфорно-кальциевого обмена, улучшения почечной функции и снижения сердечно-сосудистых рисков у данной когорты больных относится парикальцитол.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, дефицит витамина D, кардиоренальный синдром, парикальцитол.

N.G. MOKRYSHEVA, MD, Prof. I.S. MAGANEVA

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

MINERAL-BONE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND DIABETES MELLITUS: THE REAL POSSIBILITIES OF CARDIO AND NEPHROPROTECTION.

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a disabling complication of chronic kidney disease (CKD), which is characterized by a significant increase in the rate of metabolic processes in bone tissue, leading to a disruption in its structure and an increased risk of fractures, as well as cardiovascular pathology. Vitamin D deficiency, which is the main pathogenetic link in the development of mineral-bone disorders (MBD), contributes to a decrease in insulin secretion, insulin resistance, and pancreatic β-cell defect. Due to the effects on carbohydrate and lipid metabolism, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and also participation in oxidative stress, vitamin D is considered today as an integral part of the treatment of cardiorenal syndrome, the concept of which is based on the existence of mutually affecting various pathogenetic factors that adversely affect in relation to the heart and kidneys. A meta-analysis of observational studies has shown that a high concentration of vitamin D in the blood serum is associated with a 43% reduction in cardiometabolic disorders in patients with diabetes mellitus (DM), CKD and SHPT, compared to low concentrations. Perspective drugs for correction of phosphoric-calcium metabolism, improvement of renal function and reduction of cardiovascular risks in this cohort of patients include paricalcitol.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, diabetes mellitus, vitamin D deficiency, cardiorenal syndrome, paricalcitol.

В 2006 г. в связи с высокой распространенностью нарушений фосфорно-кальциевого обмена и костной патологии у пациентов с ХБП, в KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) минеральные нарушения вместе с нарушением метаболизма костной ткани и развитием кальцификации сосудов или других мягких тканей были объединены в понятие МКН при ХБП [1].

В настоящее время МКН при ХБП составляют значительную проблему для мирового здравоохранения. Данные нарушения, по разным источникам, в 70–80% случаев сопровождают СД, что, несомненно, повышает

риск развития инвалидизирующих состояний у данной когорты пациентов [2].

СД и ХБП – два хронических неинфекционных заболевания, которые по темпам роста распространенности за последние 20 лет превысили эпидемические пороги во всех странах мира. Это явилось основанием для проведения многочисленных исследований, касающихся механизмов их развития. Согласно данным Международной федерации диабета от 2015 г., распространенность СД на планете колеблется от 4 до 11,5%, в среднем составляя 8,8%. Распространенность ХБП (по совокупности всех стадий) несколько превышает таковую для СД и составляет в среднем 15% [2].

По данным эпидемиологических исследований нарушение гомеостаза фосфора, кальция и витамина D, которые относят к основным этиологическим факторам формирования ВГПТ, выявляются уже на ранней стадии ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²). Распространенность ВГПТ по данным зарубежных исследований неуклонно возрастает по мере прогрессирования ХБП и составляет для ХБП 1–2 ст. 12–23%, ХБП 3 ст. – 76%, а при ХБП 4–5 ст. приближается к 100% [3].

ПАТОГЕНЕЗ МКН ПРИ ХБП

При ХБП уменьшение количества действующих нефронов вызывает каскад осложнений, включая дефицит витамина D, снижение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта, повышение уровня фосфора крови, изменение чувствительности и функции кальций-чувствительного рецептора (CaSR) и рецептора витамина D (VDR) околотитовидных желез (ОЩЖ), увеличение синтеза паратгормона (ПТГ) и гиперплазию клеток ОЩЖ, повышение уровня фактора роста фибробласта-23 (FGF-23), кальцификацию сосудов и мягких тканей.

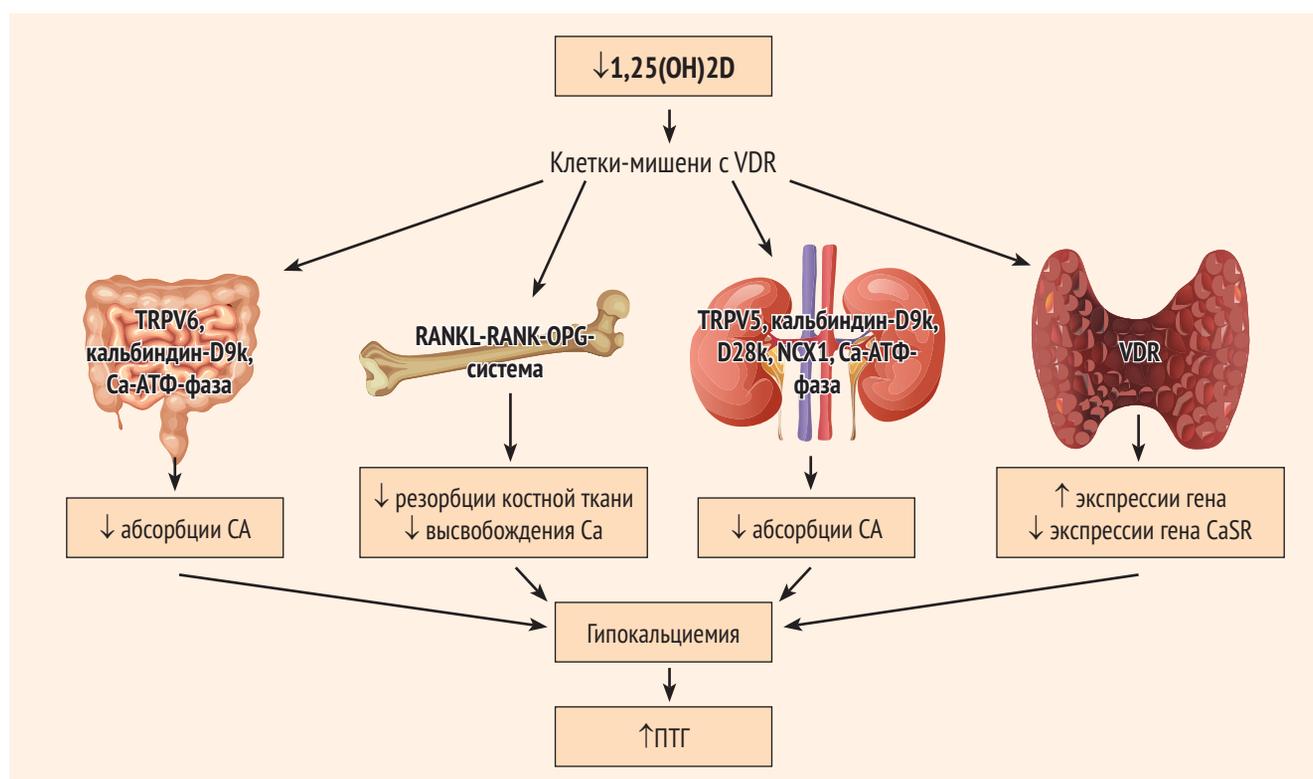
С одной стороны, из-за атрофии почечной паренхимы происходит недостаточный синтез 1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) – фермента, способствующего переходу неактивной формы витамина D – 25(OH)D в активную – 1,25(OH)2D [4]. Активные метаболиты витамина D действуют на уровне органов-мишеней, обладающих специфическими VDR. При дефиците 1,25(OH)2D не происходит должной активации VDR на апикальной мембране клеток

кишечника и в дистальных канальцах почки [5]. Не запускается экспрессия генов, участвующих в трансцеллюлярном транспорте кальция: в кишечнике – гена апикальных кальциевых каналов (TRPV6) (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 5/6), кальций-связывающего белка (кальбиндин-D9k), Ca-АТФазы; в дистальных канальцах почки – гена TRPV5-каналов, кальбиндина-D9k и кальбиндина-D28k, натрий-кальциевого насоса (NCX1) и Ca – АТФазы (рис. 1).

С другой стороны, участвующий в гомеостазе фосфора FGF-23, блокирует 1-альфа-гидроксилазу независимо от состояния почек [4].

FGF-23, синтезируемый остеоцитами в ответ на гиперфосфатемию, проявляет свою биологическую активность на органы-мишени, взаимодействуя с родственными FGF-рецепторами (FGFR) при участии ко-фактора – белка Klotho. Сывороточные концентрации фосфора на начальных этапах ХБП за счет компенсаторного увеличения FGF-23 долгое время остаются в пределах нормальных значений, приводя к гиперфосфатемии начиная с 3–4-й стадии ХБП [6]. Кроме FGF-23, фосфатурическим эффектом обладает сам фактор Klotho. Путем дегликозилирования натрий-зависимого фосфатного ко-транспортера NaPi2a, ингибируя реабсорбцию фосфатов, он приводит к снижению количества и активности NaPi2a и способствует фосфатурии. При снижении СКФ менее 45 мл/мин синтез фактора Klotho нарушен, выведение избытка фосфора не происходит [6,7]. При дальнейшем прогрессировании ХБП гиперфосфатемия приобретает стойкий характер, что стимулирует сверхсекрецию FGF-23, ПТГ и пролиферацию

Рисунок 1. Патогенез гипокальциемии и повышения ПТГ при дефиците активной формы витамина D



ОЩЖ. Кроме того, теряется супрессивное действие кальция и 1,25(OH)2D на ПТГ, развивается резистентность скелета к ПТГ. Данные нарушения приводят к гиперплазии ОЩЖ и развитию ВГПТ. В этой установке заметно увеличенный FGF-23 должен воздействовать на ОЩЖ как отрицательный регулятор, но не способен подавлять секрецию ПТГ в результате резистентности паратироцитов к нему в связи с дефицитом фактора Klotho (рис. 2).

ПАТОГЕНЕЗ МКН И СД

В последних зарубежных исследованиях все чаще подтверждается тот факт, что дефицит витамина D способствует развитию СД [8].

СД 1-го типа вызван аутоиммунным разрушением β-клеток ПЖ, что приводит к абсолютной недостаточности инсулина. Аутоиммунный характер СД 1-го типа был установлен после обнаружения аутоантител, атакующих β-клетки и вызывающих их инфильтрацию макрофагами и Т, В-лимфоцитами [9]. Поскольку VDR экспрессируются в Т, В-лимфоцитах человека, считается, что витамин D участвует в модуляции выработки цитокинов [8].

При СД 2-го типа дефицит витамина D способствует нарушению секреции инсулина, инсулинорезистентности и дефекту β-клеток ПЖ. Стимулируя экспрессию рецепторов инсулина (IR), рецепторов перекисного активатора пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor - PPAR), который является широко выраженным членом семейства рецепторов жирных кислот, витамин D регулирует чувствительность к инсулину и обмен жирных кислот в клетках скелетных мышц и жировой ткани [8].

Соответственно, при дефиците витамина D развивается избыточная масса тела, инсулинорезистентность.

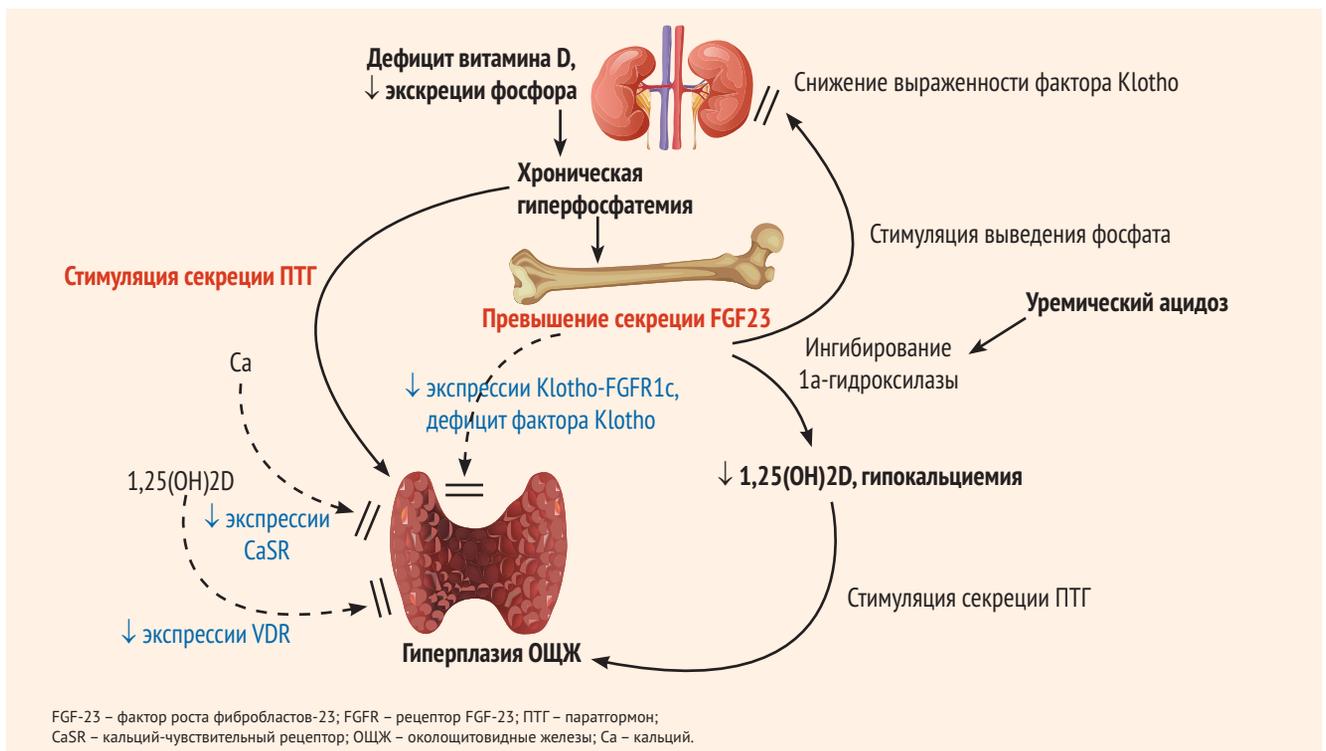
Секреция инсулина является кальцийзависимым процессом. При повышении уровня глюкозы в крови мембрана β-клеток деполяризуется, ионы кальция входят в клетки, благодаря этому происходит сокращение внутриклеточной микротубулярной системы и перемещение гранул инсулина к плазматической мембране с последующим их экзоцитозом. В данном процессе участвует и витамин D. Влияя на кальбиндин, – кальциевый белок, обнаруженный в том числе в клетках ПЖ, он также стимулирует секрецию инсулина путем увеличения внутриклеточного кальция и, нарушая механизм передачи сигнала рецептор – клетка, приводит к снижению активности транспортера глюкозы [10].

ПТГ, концентрация которого регулируется витамином D, связан с синтезом и секрецией инсулина в ПЖ [8–10]. При исследовании 494 женщин с метаболическим синдромом показано, что при дефиците витамина D и повышенном уровне ПТГ имелась дисфункция β-клеток, резистентность к инсулину и гипергликемия [10].

Витамин D влияет на резистентность к инсулину и через РААС. Исследования на животных моделях показали, что он отрицательно регулирует экспрессию гена ренина в модели мышей [11]. Кроме того, низкие уровни 1,25(OH)2D увеличивали выработку ренина почками и активировали РААС. Ангиотензин II ингибировал действие инсулина в тканях сосудов и скелетных мышц, что приводило к нарушению поступления глюкозы в ткани (рис. 3).

Окислительный стресс играет важную роль в развитии резистентности к инсулину и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа [10]. Поскольку цитоки-

Рисунок 2. Этапы патогенеза вторичного гиперпаратиреоза



ны отрицательно влияют на β -клетки в ПЖ, вызывая апоптоз, высокие их уровни ухудшают гликемический контроль. Витамин D может уменьшать эффекты системного воспаления и защитить от цитокинин-индуцированного апоптоза β -клетки, непосредственно модулируя экспрессию и активность цитокинов, как показано на животных моделях [10, 11]. У пациентов с СД 2-го типа терапия парикальциолом уменьшала экспрессию воспалительных цитокинов, влияющих на резистентность к инсулину, таких как интерлейкин (IL) 1, IL6 и фактор некроза опухолей (TNF) [10].

При исследовании уровня FGF-23 у пациентов с ХБП было выявлено, что более высокие его уровни были связаны с диабетом, курением, предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и более высокими уровнями маркеров воспаления [10–12].

В развитии воспаления и кальцификации сосудов гипергликемия и резистентность к инсулину являются ключевыми игроками.

Исходным триггером, при котором высокие концентрации глюкозы изменяют сосудистую функцию, является дисбаланс между биодоступностью оксида азота (NO) и накоплением активных форм кислорода (ROS), что приводит к дисфункции эндотелия [9]. Это приводит к запуску сложных механизмов окислительного стресса, усилению синтеза факторов вазоконстрикции (эндотелин-1, тромбоксан A2, простагландин, ангиотензин II), агрегации тромбоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), ускоряя атеросклеротический процесс. Кроме того, ROS увеличивает синтез метилглиоксаля глюкозы, что приводит к активации сигналов AGE/RAGE (продукты гликозилирования бел-

ково-липидных комплексов, в частности липопротеинов крови и их рецепторы) и потока прооксидантного гексозамина и полиола [8, 10–12]. Они активируют как минерализацию, так и развитие воспаления и атеросклероза. Показано, что эти процессы характерны для СД даже без наличия сопутствующей гиперлипидемии.

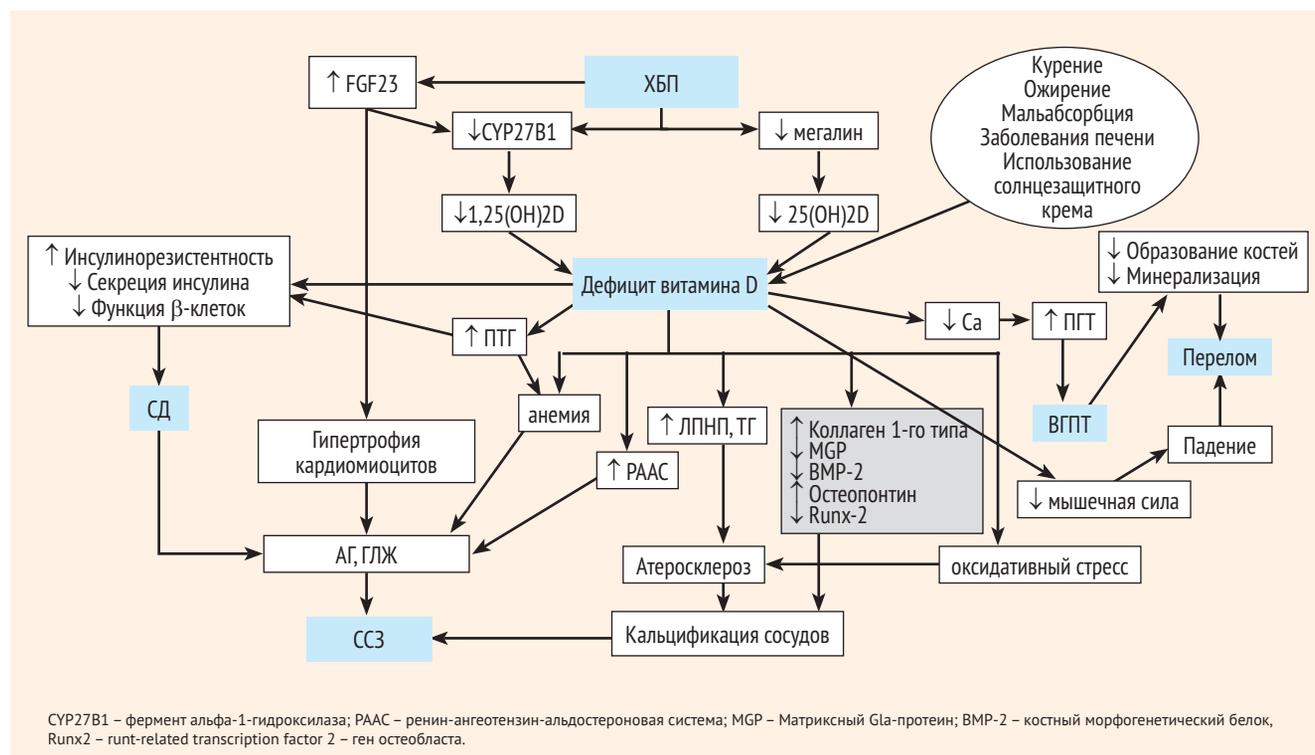
СД клинически часто сочетается с остеопорозом на фоне кальцификации артерий, наличие которой является достоверным маркером будущих кардиоваскулярных событий.

Абсолютный или относительный дефицит инсулина, инсулинорезистентность приводят к снижению уровня инсулиноподобных факторов роста (ИПФР) и их рецепторов, анаболического эффекта инсулина на остеобласты и на синтез коллагена 1-го типа [13].

Гипергликемия способствует накоплению продуктов гликозилирования белково-липидных комплексов, которые инициируют оксидативный стресс, дисбаланс между костной резорбцией и костеобразованием. Кроме того, в связи со структурными изменениями почек совместно с глюкозурией возникает гиперкальциурия, в результате чего в крови кальций снижается, уровень ПТГ растет, развивается ВГПТ [13].

В патогенезе снижения уровня витамина D также изучена роль мегалина. Мегалин – это гликопротеин, который экспрессируется в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек. Он участвует в реабсорбции белков из клубочковых ультрафильтратов [8]. Мегалин опосредует последующее внутриклеточное превращение 25(OH)D в его активную форму. По мере того, как функция почек снижается, экспрессия мегалина в проксимальных канальцах уменьшается [8].

Рисунок 3. Совокупность процессов минерально-костных нарушений при хронической болезни почек и сахарном диабете



CYP27B1 – фермент альфа-1-гидроксилаза; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; MGP – Матричный Gla-протеин; BMP-2 – костный морфогенетический белок, Runx2 – runt-related transcription factor 2 – ген остеобласта.

В патогенезе МКН и СД важная роль отводится дефициту магния. Гипомагниемия стимулирует секрецию ПТГ, усиливающего всасывание магния из желудочно-кишечного тракта. Метаболический ацидоз, гипокалиемия и потери фосфатов угнетают реабсорбцию магния в почках [14].

В исследовании Х. Мацузаки в 2013 г. было показано, что дефицит магния приводит к нарушению реабсорбции фосфора путем снижения экспрессии ко-транспортера NaPi2a, а также увеличивает уровни FGF-23 не изменяя уровни ПТГ, но вызывая дефицит витамина D [15]. В исследовании А. Сильва в 2015 г. доказано, что гипомагниемия и высокие уровни FGF-23 являются независимыми предикторами кальцификации митрального клапана и увеличения комплекса интима-медиа у пациентов с ХБП. Они могут использоваться в качестве диагностических и терапевтических целей в управлении сердечно-сосудистых рисков в данной категории больных [16].

Кроме того, магний является ко-фактором, который помогает связыванию инсулина с IR путем стимулирования аутофосфорилирования β -субъединицы посредством активации тирозинкиназы [17]. Установлено, что при СД вне зависимости от уровня секреции инсулина нормальное содержание магния повышает чувствительность тканей к инсулину. В исследованиях среди пациентов с СД 2 типа было выявлено широкое распространение дефицита магния. Наиболее серьезные отклонения были обнаружены у лиц с плохо компенсированным углеводным обменом и множественными осложнениями [18].

Механизмы, лежащие в основе развития дефицита магния, до конца не ясны. Предполагается, что гипергликемия и гиперинсулинемия приводит к избыточной экскреции магния почками. Поскольку магний является ко-фактором киназы IR, его нехватка способствует развитию инсулинорезистентности. Некоторые исследователи предполагают связь дефицита магния с развитием оксидативного стресса [17].

ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

В консервативной терапии ВГПТ удалось достичь значимых успехов, в том числе с помощью применения активных метаболитов витамина D. У большинства пациентов при своевременном начале терапии удается контролировать ВГПТ и профилировать осложнения заболевания.

Ранняя диагностика и адекватная коррекция дефицита витамина D при ВГПТ предотвращает формирование узловой гиперплазии ОЩЖ, влияя на отдаленные цели – нарушение костного метаболизма, сердечно-сосудистую заболеваемость.

Терапевтическое использование препаратов витамина D в основном направлено на повышение всасывания кальция в кишечнике с целью предотвращения развития остеопороза и гиперплазии ОЩЖ [20]. В имеющихся клинических рекомендациях нет четкого алгоритма ведения этих пациентов, что значительно снижает качество оказываемой им помощи [3]. Неселективные активные метаболиты витамина D, наряду с несомненными положительными

эффектами, обладают нежелательными явлениями в виде повышения концентрации общего кальция и фосфора за счет увеличения их всасывания в кишечнике, особенно при применении больших доз кальцитриола, что связано с кальцификацией сосудов в отличие от селективного активного метаболита витамина D – парикальцитола [19].

Известно, что он оказывает противовоспалительное и антитромботическое действие и может подавлять пролиферацию ГМК, активность РААС и, как следствие, замедлять прогрессирование нефропатии, кальцификацию сосудов и их жесткость, а также способствовать регрессии гипертрофии левого желудочка сердца, тем самым выполняя функцию кардиоренальной протекции.

Парикальцитол тормозит кальцификацию сосудов посредством подавления индукторов кальцификации, таких как коллаген I типа, костный сиалопротеин, IL1 и TNF либо через активацию супрессоров кальцификации – матриксного Gla-белка, остеопонтина и остеокальцина [20].

Существует свидетельство обратной зависимости между уровнем витамина D и активностью ренина плазмы. Обнаружено, что парикальцитол снижает уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ангиотензиногена, ренина, рецепторов ренина и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) у крыс с ХБП [21]. Известно также, что парикальцитол может снижать конечные продукты гликозилирования у пациентов с СД, воздействуя на сигнал AGE/RAGE [25].

Характерное для СД и ХБП повреждение подоцитов является одной из основных причин, приводящих к дефекту клубочковой фильтрации, протеинурии и прогрессированию фиброза [21, 22]. Известно, что передача сигналов Wnt/ β -катенин (сигнальный канонический путь, ключевой регулятор процессов регенерации, роста костей, дифференцировки стволовых клеток) играет решающую роль в повреждении подоцитов, протеинурии и фиброзе почек. Кроме того, Wnt/ β -катенин сигналинг также участвует в подавлении дифференцировки мезенхимальных клеток-предшественников в адипоциты и в увеличении объема костной массы за счет усиления дифференциации/активности остеобластов с сопутствующим подавлением дифференциации/активности остеокластов [23]. В исследовании показано, что парикальцитол блокирует Wnt/ β -катенин сигналинг, тем самым предотвращая повреждение подоцитов. При ХБП на ранних стадиях парикальцитол восстанавливал структуры подоцитов. Таким образом, введение аналогов витамина D способно снижать протеинурию и способствовать общей выживаемости у пациентов с ХБП с помощью механизма, который не зависит от уровней ПТГ, фосфора и кальция.

Проблема остеопороза у пациентов с ХБП и СД в последнее время активно изучается, при этом область изучения в основном ограничивается терминальной стадией. Выявлено, что парикальцитол способен в 7–10 раз менее активно мобилизовать кальций из кости по сравнению с кальцитриолом и альфакальцидолом.

Примерно у 30% пациентов с СД наблюдается супрессия уровня ПТГ, что представляет собой повышенный риск развития адинамической костной болезни и переломов, а также кальцификации сосудов. Было выявлено, что при назначении больших доз альфакальцидола с

целью коррекции гипокальцемии или ВГПТ наблюдается «сверхподавление» костного метаболизма с формированием адинамической костной болезни, а терапия парикальцитолом лишена этого побочного эффекта.

При сравнении стоимости затрат на терапию парикальцитолом и кальцитриолом, назначенную на 3-й стадии ХБП и продолжавшуюся на 4-й и 5-й стадиях в течение 10 лет, при которых учитывались количество госпитализаций и их продолжительность, количество амбулаторных обращений, отсроченность перехода на заместительную терапию, лечение парикальцитолом на одного пациента обходилось дешевле на 1714 евро в год, при этом удлинняя продолжительность жизни на 0,47 года и обеспечивая более высокое качество жизни [24]. Таким образом, лечение парикальцитолом, по данным исследования, является экономически выгодным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы идет активное обсуждение стандартов лечения больных с минерально-костными нару-

шениями при хронической болезни почек, вторичным гиперпаратиреозом и сахарным диабетом. Современные клинические рекомендации, такие как KDIGO, K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative), вносят значительный вклад в качественное оказание помощи этому тяжелому контингенту пациентов, но учитывая множество обсуждаемых тем не могут в полной мере охватить все аспекты коррекции и профилактики осложнений. Это создает предпосылки к применению в клинической практике новых подходов к лечению данной категории больных, основанных на иных принципах воздействия на почки, сердечно-сосудистую систему, околотитовидные железы, углеводный и жировой обмен. Применение парикальцитолом в этом ключе до настоящего времени изучено недостаточно. Возможно, именно он окажет дополнительный кардио- и нефропротективный эффект со значительной клинической выгодой у данных пациентов.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. KDIGO clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disease (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.*, 2009, 113: 1–130.
2. М.В. Шестакова. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. *Терапевтический архив*, 2016, 6. doi: 10.17116/terarkh201688684-88./ Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: limitations of prognosis, early diagnosis and nephroprotection in the 21st century. *Терапевтический Архив*, 2016, 6. doi: 10.17116/terarkh201688684-88.
3. Guideline Update: what's changed and why it matters Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International*, 2017, 92: 26–36.
4. Biragova MS, Gracheva SA, Martynov SA. Compromised calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes mellitus*, 2012, 4: 74–80.
5. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bone Key Reports*, 2014, 3: 496.
6. Мелентьева А.А., Барышева О.Ю., Везикова Н.Н., Хейфец Л.М. Роль фактора роста фибробластов 23 и фактора Klotho в развитии минерально-костных нарушений при хронической болезни почек. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, 2014, 3. / Melentjeva AA, Barysheva OYu, Vezikova NN, Kheifets L. The role of fibroblast growth factor 23 and Klotho factor in the development of mineral-bone disorders in chronic kidney disease. *Kurskiy Nauchno-Prakticheskiy Vestnik Chelovek i Ego Zdorovye*, 2014, 3.
7. Courbebaisse M and Lanske B. Biology of Fibroblast Growth Factor 23: From Physiology to Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. August 6, 2017.
8. Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes*, 2016, 7(5): 89–100.
9. Lin CH, Kadakia S, Frieri M. New insights into an autoimmune mechanism, pharmacological treatment and relationship between multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*, 2014, 13: 114–116. doi: 10.1016/j.autrev. 2013.09.011.
10. Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. Prospective associations of vitamin D status with β -cell function, insulin sensitivity, and glycaemia: the impact of parathyroid hormone status. *Diabetes*, 2014, 63: 3868–3879. doi: 10.2337/db14-0489.
11. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, Liu W, LiX, Gardner DG, Li YC. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288: E125–E132.
12. Wohlfahrt P, Melenovsky V, Kotrc M, Benes J, Jabor A, Franekova J, Lemaire S, Kautzner J, Jarolim P. Association of FGF23 levels and Angiotensin – Converting Enzyme Inhibition in Chronic Systolic. *JACC: Heart Failure*, 2015 Oct, 3(10): 829–39.
13. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia*, 2017, 60: 1163–1169. doi: 10.1007/s00125-017-4269-4/
14. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, and Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*, 2015, 95(1):1–46.
15. Matsuzaki H, Kajita Y, Miwa M. Magnesium deficiency increases serum fibroblast growth factor-23 levels in rats. *Magn Res*, 2013 Jan-Feb, 26(1): 18–23. doi: 10.1684/mrh.2013.0331.
16. Silva AP, Gundlach K, Büchel J, Jerónimo T, Frago A, Silva C, Guilherme P, Santos N, Faisca M, Neves P. Low Magnesium Levels and FGF-23 Dysregulation Predict Mitral Valve Calcification as well as Intima Media Thickness in Predialysis Diabetic Patients. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 308190. doi: 10.1155/2015/308190. Epub 2015 May 18.
17. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and Type 2 Diabetes. *World Journal of Diabetes*, 2015, 6: 1152–1157.
18. Fang X et al. Dose-Response Relationship between Dietary Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*, 2016 Nov 19, 8(11). pii: E7397.
19. Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 2003, 63: 1483–1490.
20. Карлович Н.В. Вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина D3 и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. *Лечебное дело*, 2016, 5(51)./ Karlovich NV. Secondary hyperparathyroidism, vitamin D3 deficiency, and phosphorus-calcium metabolism disorders in patients with various stages of chronic kidney disease. *Lechebnoe Delo*, 2016, 5 (51).
21. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Шукина А.А. Повреждение почек при сахарном диабете. *Сахарный диабет*, 2014, 3: 39–50. / Bobkova IN, Shestakova MV, Shchukina AA. Podocyte injury in diabetes. *Sakharny Diabet*, 2014, 3: 39–50.
22. He W, Kang YS, Dai C, Liu Y. Blockade of Wnt/ β -catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 2011 Jan, 22(1): 90–103. doi: 10.1681/ASN.2009121236. Epub 2010 Oct 28.
23. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез. *Нефрология*, 2017, 21(4): 30–39. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39./ Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 1. Classification and pathogenesis. *Nephrologiya*, 2017, 21 (4): 30–39. doi: 10.24884/ 1561-6274-2017-21-4-30-39.
24. Nuijten M, Marx S, Andress D, Sterz R. Health economic evaluation of paricalcitol compared to non-selective vitamin D receptor activator for the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients: US perspective. Abstract presented at: 13 th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), May 3–7, 2008, Toronto, Canada. Abstract PUK9.
25. Torino C, Pizzini P, Cutrupi S, Tripepi R, Vilasi A, Tripepi G, Mallamaci F, ZoccaliCorresponding C. Effect of Vitamin D Receptor Activation on the AGE/RAGE System and Myeloperoxidase in Chronic Kidney Disease Patients. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2801324.

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ПРИЧИНЫ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Гипогликемический синдром – это симптомокомплекс, развивающийся вследствие снижения уровня глюкозы крови. В практике эндокринолога основной причиной гипогликемии у больных без сахарного диабета является инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы – инсулинома. В ткани инсулиномы происходят различные молекулярно-генетические нарушения, которые приводят к изменению секреции инсулина и его предшественников.

Нередко возникает ситуация, в которой не удается установить причину снижения уровня глюкозы крови. В таких случаях развитие гипогликемии может быть результатом различных генетически детерминированных ферментных, аутоиммунных и рецепторных нарушений, которые обуславливают изменение метаболизма глюкозы или синтеза/биоактивности инсулина. При мягком течении таких врожденных заболеваний гипогликемические состояния могут впервые проявляться во взрослом возрасте. В представленном обзоре описаны различные генетические предикторы (мутации), играющие решающую роль в возникновении ферментных, аутоиммунных, рецепторных и пролиферативных нарушений и, как следствие, гипогликемии.

Ключевые слова: гипогликемия, гипогликемический синдром, инсулинома, врожденные нарушения метаболизма, ферментные нарушения, гиперинсулинемическая гипогликемия.

M.Yu. YUKINA, PhD in medicine, N.F. NURALIEVA, E.A. TROSHINA, MD, Prof., correspondence fellow of Russian Academy of Sciences, N.M. PLATONOVA, MD, N.S. KUZNETSOV, MD, Prof.

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
GENETICALLY DETERMINED CAUSES OF HYPOGLYCEMIC SYNDROME IN ADULTS WITHOUT DIABETES

Hypoglycemic syndrome is a symptom complex that results from low blood sugar levels. In the endocrinologist practice, an insulinoma that is a small tumor in the pancreas that produces an excess amount of insulin is regarded as the main cause of hypoglycemia in patients without diabetes mellitus. Various molecular and genetic disorders develop in the insulinoma tissue, that lead to a change in the secretion of insulin and its precursors.

There is often a situation when it is not possible to establish the cause of lowering blood glucose levels. In such cases, the development of hypoglycemia can result from various genetically determined enzyme, autoimmune and receptor disorders that cause a change in glucose metabolism or the synthesis/bioactivity of insulin. In the mild course of such congenital diseases, hypoglycemic conditions may first manifest in adulthood.

The review describes various genetic predictors (mutations) that play a decisive role in the development of enzyme, autoimmune, receptor and proliferative disorders and, as a consequence, hypoglycemia.

Keywords: hypoglycemia, hypoglycemic syndrome, insulinoma, congenital metabolic disorders, enzyme disorders, hyperinsulinemic hypoglycemia.

Гипогликемический синдром – это симптомокомплекс, развивающийся вследствие снижения уровня глюкозы крови. Гипогликемия – это снижение уровня глюкозы крови менее 2,8–3,0 ммоль/л. Клинически данное состояние проявляется симптомами активации вегетативной нервной системы (потливость, сердцебиение, тремор, возбуждение, раздражительность и т.д.) и депривации головного мозга глюкозой (зрительные, речевые, двигательные и другие неврологические нарушения). По некоторым данным, частота гипогликемии у больных без сахарного диабета составляет 50 случаев на 10 тыс. пациентов в год. Гипогликемия развивается у пациентов с инсулинпродуцирующей нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы (инсулиномой), незидиобластомой, при тяжелой полиорганной и экстрапанкреатической опухолевой патологии, а также на фоне экзогенного искусственного введения сахароснижаю-

щих препаратов и после бариатрических операций в анамнезе.

Наиболее частой причиной гипогликемии у пациентов без сахарного диабета, с которой сталкивается эндокринолог, является инсулинома. Инсулинома – это инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы. Выявляемость оценивается в 1–3 случая на 1 млн населения в год. В ткани инсулиномы происходят различные молекулярно-генетические нарушения, которые приводят к изменению секреции инсулина и его предшественников. Однако точные механизмы развития опухоли, ее злокачественный потенциал в настоящее время изучены недостаточно.

В клинической практике нередко возникает ситуация, в которой не удается установить причину снижения уровня глюкозы крови. В таких случаях развитие гипогликемии может быть обусловлено рядом генетически детерминированных ферментных, аутоиммунных и рецептор-

ных нарушений, которые обуславливают изменение метаболизма глюкозы или синтеза/биоактивности инсулина. В частности, различные врожденные нарушения могут впервые проявляться во взрослом возрасте при мягком течении заболевания.

Целью данного обзора является представление различных генетических предикторов, играющих решающую роль в возникновении ферментных, аутоиммунных, рецепторных и пролиферативных нарушений и, следовательно, гипогликемии.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ФЕРМЕНТНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Семейная гиперинсулинемическая гипогликемия (распространенность $<1-9/1000000$ [1]) – наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлена активирующей гетерозиготной мутацией гена глюкокиназы GCK [2]. Глюкокиназа – это фермент β -клеток поджелудочной железы, который катализирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат, стимулирующий синтез и секрецию инсулина. При активирующей мутации GCK происходит неадекватная секреция инсулина с развитием гипогликемии на фоне голодания и у некоторых пациентов после приема пищи [1–3].

Чаще всего заболевание диагностируется в период новорожденности. Описан случай манифестации на пятой декаде жизни, но у большинства взрослых заболевание протекает бес- или малосимптомно, и гипогликемия выявляется только при обследовании в связи с наличием в семье ребенка с подтвержденным диагнозом. В некоторых случаях могут развиваться спонтанная ремиссия заболевания и даже сахарный диабет [2].

С целью диагностики заболевания проводятся проба с длительным голоданием и продленный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). При подтверждении гиперинсулинемической гипогликемии, согласно стандартному обследованию для исключения инсулиномы, выполняется визуализирующее обследование поджелудочной железы. При отсутствии данных за опухоль целесообразно проведение генетического обследования для подтверждения наличия мутации GCK [2].

Для предупреждения гипогликемии у пациентов с активирующей мутацией GCK рекомендуется питание с ограничением углеводов [2]. Однако в некоторых случаях требуется медикаментозное лечение: возможно назначение акарбозы, диазоксиды, октреотида [2–3].

Болезни накопления гликогена (гликогенозы, GSD) – это группа заболеваний, связанных с дефектами гликогенеза, гликогенолиза или гликолиза. Выделяют гликогенозы с поражением печени, с поражением мышц и генерализованные гликогенозы. Гипогликемия отмечается наиболее часто при печеночных (GSD 0, I, III, IV, VI, IX, XI (синдром Фанкони – Биккеля)) и – реже – при мышечных (GSD XIV) гликогенозах [1,4]. У взрослых с гипогликемией описаны GSD III и XIV [5,6].

GSD III (распространенность $<1-9/100000$ [1]) – это аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с

дефицитом дебранчинг-фермента (GDE) и обусловленное мутацией гена AGL. Данный фермент в норме имеет 2 каталитические активности, обеспечивающие изменение структуры гликогена в процессе гликогенолиза: олигосахаридтрансферазную и амило-1,6-гликозидазную. При дефиците дебранчинг-фермента происходит избыточное накопление аномального гликогена в печени и мышцах (GSD IIIa) или только в печени (GSD IIIb). В очень редких случаях выявляется нарушение изолированно гликозидазной (GSD IIIc) или трансферазной (GSD IIId) активностей [7].

Гипоинсулинемическая гиперкетонемическая гипогликемия обычно возникает на фоне голодания и обусловлена нарушением гликогенолиза. К другим клиническим проявлениям относятся гепатомегалия, гиперлипидемия, кардиомиопатия, проксимальная и дистальная миопатия [7].

Диагностика заболевания основана на выявлении избыточного накопления аномального по структуре гликогена и низкой активности дебранчинг-фермента в печени и/или мышцах или генетическом подтверждении заболевания. С целью профилактики гипогликемии рекомендуется частое дробное питание с ограничением простых углеводов [7].

GSD XIV (распространенность $<1/1000000$ [8]) – это аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с дефицитом фосфоглюкомутазы 1 (мутация гена PGM1). Данный фермент в норме обеспечивает синтез (превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозо-1-фосфат) и расщепление (обратная реакция) гликогена. При дефиците фосфоглюкомутазы 1 в постпрандиальном периоде нарушается образование глюкозо-1-фосфата (и последующий синтез гликогена), вследствие чего избыток глюкозо-6-фосфата распадается в ходе реакций гликолиза с образованием лактата, а также расходуется на синтез жирных кислот. В постабсорбтивном периоде расщепление гликогена печени до глюкозы блокируется на этапе образования глюкозо-6-фосфата, вследствие чего развивается гипогликемия. При физической нагрузке нарушение гликогенолиза в скелетных мышцах приводит к невозможности быстрого получения энергии в ходе анаэробного гликолиза, в результате чего развивается рабдомиолиз [6].

В 2014 г. L.C. Tegtmeyer и др. [6] доказали, что дефицит фосфоглюкомутазы 1 ассоциирован с нарушением гликозилирования, вследствие чего заболевание было отнесено к группе врожденных нарушений гликозилирования (CDG) и получило второе название – PGM1-CDG. Развитие гипогликемии при данном нарушении, как и при других CDG, также обусловлено гиперинсулинемией (механизм – см. ниже). При этом необходимо отметить, что патогенез снижения глюкозы крови у пациентов индивидуален: так, в зависимости от преимущественного механизма развития гипогликемии уровень инсулина может быть нормальным или повышенным [9].

Клинически заболевание проявляется миопатией, гепатопатией, дилатационной кардиомиопатией, задержкой роста, возможно развитие гипогонадотропного гипогонадизма. При рождении в некоторых случаях выявляется раздвоение язычка [6]. Заболевание нередко диагностируется во взрослом возрасте [6, 10]. Для диагностики

проводится анализ активности фосфоглюкомутазы 1 и генетическое исследование [6].

С целью профилактики гипогликемий при дефиците фосфоглюкомутазы 1 рекомендуется частое дробное питание с высоким содержанием сложных углеводов с ограничением физической активности до уровня ниже аэробного порога. В некоторых случаях успешно применялся диазоксид [6, 9]. L.C. Tegtmeier и др. впервые успешно применили галактозу/лактозу в лечении PGM1-CDG с целью коррекции процессов гликозилирования [6]. Последующие исследования продемонстрировали эффективность монотерапии галактозой/лактозой с целью профилактики гипогликемий [9].

Нарушения окисления жирных кислот – группа наследственных заболеваний, которая включает в себя:

- нарушения карнитинового цикла – гипогликемия в детском возрасте развивается при дефиците карнитин-пальмитоилтрансферазы I и II типов (мутации генов CPT1A и CPT2 соответственно). Однако в литературе не описано случаев диагностики данных заболеваний у взрослых с гипогликемическим синдромом [1];

- нарушения β -окисления жирных кислот – к данной группе относится дефицит очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (VLCAD), среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD), длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (LHCAD) и короткоцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (SCHAD), который проявляется снижением уровня глюкозы с детства [1]. Манифестация гипогликемии во взрослом возрасте может иметь место при дефиците MCAD [1, 11]. Это аутосомно-рецессивное заболевание [12] с распространенностью от 1/19000 до 1/15000 [11], ассоциированное с мутацией гена ACADM. В результате дефицита MCAD во время голодания нарушается расщепление жирных кислот и, следовательно, снижается уровень ацетил-КоА, который в норме активирует глюконеогенез и является субстратом для кетогенеза, что приводит к развитию гипoinsулинемической гипокетонемической гипогликемии. В то же время происходит накопление ацилкарнитин (преимущественно октаноилкарнитина) в крови и развитие вторичного дефицита карнитина, повышение экскреции бикарбонатов и ацилглицинов с мочой. Вследствие низкого уровня глюкозы и кетонных тел, которые являются источниками энергии для головного мозга, возникает поражение нервной системы. Клинически заболевание проявляется развитием типичных приступов (рвота, выраженная заторможенность, судороги, гепатомегалия, кома и в последующем смерть), возникающих на фоне длительного голодания или состояний, требующих увеличения энергетических затрат организма [12].

В большинстве случаев диагноз устанавливается в возрасте до 2 лет. В 18% случаев первый же приступ заболевания заканчивается летальным исходом [12]. Однако заболевание может длительное время протекать бессимптомно [11, 12]. В частности, описан случай манифестации дефицита MCAD в 33 года: клинически заболевание проявлялось типичным приступом в сочетании с желудочковыми аритмиями и острой почечной недостаточностью [11].

Для диагностики дефицита MCAD на фоне приступа в первую очередь проводится исследование ацилкарнитинового профиля крови, анализ мочи на органические кислоты и ацилглицины. Далее выполняются подтверждающие тесты – поиск мутации гена ACADM или определение ацилкарнитина или анализ активности MCAD в культивируемых фибробластах. С целью исключения дефицита MCAD вне приступов необходимо биохимическое (анализ крови на ацилкарнитины или анализ мочи на ацилглицины) и/или генетическое исследование [12].

С целью профилактики приступов пациентам показано частое дробное питание с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров (менее 30% суточного калоража), воздержание от употребления алкоголя. Также некоторые авторы рекомендуют дополнительный прием L-карнитина, однако результаты проведенных исследований не продемонстрировали значимого положительного эффекта данного лечения на метаболизм среднецепочечных жирных кислот [12];

- нарушение переноса электронов (множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы (MADD) или

глутаровая ацидурия 2-го типа) – это аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с дефицитом электронпереносащего флавопротеина (ETF) – мутация генов ETFA или ETFB; ETF-дегидрогеназы – мутация гена ETFDH; синтетазы флавинадениндуклеотида (FAD-синтетазы) – мутация гена FLAD1; митохондриального переносчика FAD – мутация гена SLC25A32, переносчиков рибофлавина – мутация генов SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3 [13–16]. Распространенность MADD составляет 1–9/1000000 [13]. Дефицит вышеперечисленных переносчиков и ферментов, в норме обеспечивающих окисление жирных кислот и некоторых аминокислот (лизина и триптофана), приводит к снижению синтеза АТФ, избыточному накоплению в органах липидов и нарушению глюконеогенеза с развитием гипогликемии. В крови выявляется повышение коротко-, средне- и длинноцепочечных ацилкарнитин (C8–C16). В моче фиксируется повышение органических кислот и конъюгатов глицина [14]. Наиболее часто отмечается гипокетотическая гипогликемия, однако в некоторых случаях продукция кетонных тел значительно увеличивается и развивается кетонурия [17].

Взрослые пациенты, как правило, жалуются на хроническую мышечную слабость и боль, эпизодическую рвоту. У части пациентов на фоне голодания, длительной физической активности, инфекционных заболеваний и других факторов может развиваться острая метаболическая декомпенсация (гипогликемия, ацидоз, рабдомиолиз, гипераммониемия, гиперлактатемия) [14, 17].

Алгоритм обследования при MADD включает в первую очередь исследование ацилкарнитинового профиля крови, анализ мочи на органические кислоты и ацилглицины. Далее, у всех пациентов с подозрением на MADD обязательно подтверждение диагноза при помощи генетического тестирования [14]. Согласно данным Grunert S.H. (2014), все случаи гипогликемии вследствие MADD, выявленного во взрослом возрасте и подтвержденного данными генетического исследования, обусловлены мутацией

гена ETFDH [14]. Необходимо отметить, что в этом исследовании изучались только три гена: ETFA, ETFB и ETFDH. При отрицательном результате автор рекомендует секвенирование генов – транспортеров рибофлавина (SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3) [14]. Вместе с тем в 2016 г. было идентифицировано два других гена (FLAD1 [18] и SLC25A32 [16]), мутации в которых могут вызывать развитие MADD. Тем не менее данных о наличии гипогликемии у пациентов с MADD, обусловленном мутациями в SLC52A1-3, FLAD1 и SLC25A32, в настоящее время не получено.

Пациентам с MADD рекомендовано частое питание с высоким содержанием углеводов и низким содержанием белков и жиров. Также большинство больных отвечают на терапию рибофлавином [14];

■ нарушения кетогенеза 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-синтаза (ГМГ-КоА-синтаза) или ГМГ-КоА-енолаза обеспечивают синтез кетоновых тел, ГМГ-КоА-енолаза также участвует в метаболизме аминокислоты лейцина. Дефицит данных ферментов приводит к снижению синтеза глюкозы вследствие дефицита АТФ и ацетил-КоА, а также ингибирования глюконеогенеза органическими кислотами.

При дефиците ГМГ-КоА-енолазы описан случай манифестации гипогликемии во взрослом возрасте [1]. Это аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с мутацией гена HMGCL, распространенность менее 1 на 100000 [19]. Клинически данный синдром проявляется эпизодами гипокетотической гипогликемии, гиперлактатемии, гипераммониемии и ацидозом, возникающими на фоне голодания или инфекций. У некоторых пациентов развиваются неврологические осложнения: эпилепсия, гемиплегия, нарушения зрения [20].

При лабораторном исследовании выявляются изменения ацилкарнитинового профиля крови и профиля органических кислот в моче [19]. Для подтверждения диагноза необходимо ферментативное (снижение активности ГМГ-КоА-енолазы в лейкоцитах, культуре фибробластах или в гепатоцитах) или генетическое исследование [19, 20]. При МРТ головного мозга (как при манифестном, так и при бессимптомном течении заболевания) выявляются патогномические признаки – множество очаговых изменений МР-сигнала на фоне умеренных диффузных изменений в белом веществе на T2-взвешенных изображениях [20].

Пациентам с дефицитом ГМГ-КоА-енолазы рекомендовано питание с ограничением белков и жиров, а также исключить факторы, которые могут спровоцировать развитие метаболического криза [20].

Дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы (FBP) (распространенность 1/900000–1/350000) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена FBP1 и ассоциированное с нарушением конечного этапа глюконеогенеза. У пациентов с данным синдромом на фоне длительного голодания, лихорадки, диареи и рвоты возникают эпизоды гипоинсулинемической резистентной к введению глюкагона гипогликемии, гиперлактатемии и ацидоза [21]. В большинстве случаев отмечается гиперкетонемия, однако также может фиксироваться снижение или отсутствие кетоновых тел в крови [22]. Приступы провоцируются приемом большого количества фруктозы, сорбитола или гли-

церола [21, 22], что обусловлено синтезом глюкозо-1-фосфата, который ингибирует гликогенолиз. Однако, в отличие от нарушения толерантности к фруктозе (см. ниже), прием незначительного количества данного углевода не вызывает развитие гипогликемии [22].

Почти в половине случаев заболевание манифестирует в первые дни жизни, но клинические признаки могут также возникнуть и у детей более старшего возраста [22]. Описаны единичные случаи диагностики дефицита FBP у взрослых [1, 23].

При подозрении на дефицит FBP необходимо проведение молекулярного анализа ДНК периферических лейкоцитов. При отсутствии мутации в гене FBP1 рекомендуется определение ферментативной активности FBP в гепатоцитах или лейкоцитах. При отрицательном результате возможно проведение нагрузочного теста с фруктозой (или аланином/глицеролом) или пробы с голоданием. Но эти тесты не позволяют установить точный диагноз дефицита FBP [22].

Пациентам с дефицитом FBP рекомендуется частое питание, особенно на фоне лихорадки, с высоким содержанием сложных углеводов. В рационе детей младшего возраста дополнительно следует уменьшить количество фруктозы, сахарозы и сорбитола, а также белков до 10% и жиров до 20–25% [22].

Нарушение толерантности к фруктозе или фруктоземия (точная распространенность не известна, но, по некоторым данным, может достигать 1/26000 [24]) – аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с дефицитом фруктозо-1-фосфаталядозы (мутация гена ALDOB) [1]. Данный фермент в норме расщепляет фруктозо-1-фосфат до дигидроксиацетонфосфата и глицеральдегида. При приеме пищи, содержащей фруктозу или сорбитол (который превращается в печени во фруктозу), происходит накопление фруктозо-1-фосфата, который ингибирует гликогенолиз и глюконеогенез, что приводит к развитию гипогликемии [22]. При этом вследствие блокировки гликогенолиза и глюконеогенеза введение глюкагона не повышает уровень глюкозы крови. Стимуляция фруктозо-1-фосфатом одного из ключевых ферментов гликолиза – пируваткиназы – вызывает накопление лактата в крови. Кроме того, при дефиците фруктозо-1-фосфаталядозы происходит дегградация АТФ, что приводит к гиперурикемии, гипофосфоремии и гипопроteinемии, вызывает микроструктурные изменения в печени и почках. В биохимическом анализе мочи во время приступа фиксируются фруктозурия и – при прогрессировании тубулярной недостаточности – глюкозурия [24, 25]. Клинически заболевание проявляется гипогликемией, желудочно-кишечным дискомфортом, тошнотой, рвотой, бледностью кожных покровов, потливостью, дрожью, заторможенностью. При рецидивировании подобных приступов, приводящих к прогрессированию печеночной и почечной недостаточности, может наступить кома и смерть.

В подавляющем большинстве случаев диагноз устанавливается в грудном возрасте (после введения прикорма) [25]. Тем не менее заболевание может длительное время оставаться не диагностированным несмотря на наличие типичных клинических проявлений [1]. Более

того, описаны случаи бессимптомного течения заболевания у пациентов, которые с детства эмпирически соблюдают диету с низким содержанием фруктозы.

С целью диагностики заболевания проводится генетическое исследование – поиск мутации гена ALDOB в лейкоцитах периферической крови.

При дефиците фруктозо-1-фосфаталядозы прежде всего необходимо исключить из рациона пациента продукты, содержащие фруктозу (фрукты, фруктовые соки, продукты с добавлением сахарозы, некоторые овощи) [22, 24, 25]. Также необходимо полное исключение продуктов и лекарственных препаратов, содержащих фруктозу, сорбитол и сахарозу.

Врожденные нарушения гликозилирования (CDG; распространенность $1-9/100000$ [1]) – это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным или X-сцепленным наследованием, характеризующихся дефектами синтеза углеводной части гликопротеидов и гликолипидов. В зависимости от вида гликозилированной формы трансферрина, различают CDG I и II типов. Клинически данные синдромы проявляются задержкой развития, патологией печени, неврологическими и иммунологическими нарушениями, энтеропатией с потерей белка, поражением глаз, кожи, скелета [26]. Некоторые из этих заболеваний: дефицит фосфоманномутаза (PMM2-CDG (CDG-Ia)), маннозо-6-фосфат изомеразы (MPI-CDG (CDG-Ib)) и α -1,3-маннозилтрансферазы (ALG3-CDG (CDG-Ic)) – также характеризуются развитием гиперинсулинемической гипогликемии [26, 27], предположительно, вследствие нарушения гликозилирования SUR1 (регулирующая субъединица рецептора сульфонилмочевины) и других белков, ответственных за секрецию инсулина, однако точный механизм неизвестен [27].

Большинство из этих синдромов манифестируют в детском возрасте. Однако при врожденном нарушении гликозилирования типа 1a (PMM2-CDG (CDG-Ia)), обусловленном мутацией гена фосфоманномутаза PMM2, заболевание может оставаться недиагностированным вплоть до взрослого возраста [28]. MPI-CDG (CDG-Ib) обусловлено мутацией гена маннозо-6-фосфат изомеразы MPI, а ALG3-CDG (CDG-Ic) – мутацией гена α -1,3-маннозилтрансферазы ALG3. Вместе с тем у взрослых пациентов с гипогликемическим синдромом данные гены ранее не исследовались.

Диагностика PMM2-CDG (CDG-Ia) включает анализ изоформ трансферрина, а также генетическое исследование. В случае сомнительных результатов проводится исследование активности фосфоманномутаза в лейкоцитах или фибробластах [28]. Специфическое медикаментозное лечение гипогликемии при PMM2-CDG (CDG-Ia) не разработано, тогда как при MPI-CDG (CDG-Ib) с целью поддержания нормального уровня глюкозы и коррекции других нарушений назначается манноза [26].

ГИПОГЛИКЕМИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

В литературе сообщается о 13 случаях данного состояния (12 из них – представители 2 семейств в Финляндии) [29]. Это аутосомно-доминантное заболевание, ассоции-

рованное с мутацией промотора гена SLC16A1, который в норме не транскрибируется в β -клетках и кодирует монокарбоксилатный переносчик 1 (MCT1), обеспечивающий межклеточный транспорт лактата и пирувата. Синтез MCT1 β -клетками у пациентов с данной патологией приводит к поступлению в них пирувата и пируват-стимулированной секреции инсулина на фоне анаэробной физической нагрузки [30].

Впервые случаи гипогликемии, индуцированной физической нагрузкой, описаны у 2 подростков, которые ранее были неоднократно обследованы в связи с симптомами нейрогликопении. При этом у одного из пациентов была зафиксирована гиперинсулинемическая гипогликемия на фоне теста с длительным голоданием (через 12 часов от начала пробы) и неинтенсивной физической нагрузки (ходьба, подъем по лестнице), тогда как после ночного голодания отмечалась нормогликемия. При инструментальном обследовании (УЗИ, МРТ, сцинтиграфия с октреотидом, диагностическая лапаротомия с интраоперационным УЗИ и даже неоднократные биопсии поджелудочной железы) данных за инсулиному не получено [31]. Далее пациентам был выполнен тест с интенсивной (анаэробной) физической нагрузкой (упражнение с гантелями в первом случае и на велотренажере – во втором), на фоне которого у больных развилась гиперинсулинемическая гипогликемия [31]. При обследовании родственников данных больных (тест с физической нагрузкой) дополнительно выявлено 10 случаев – наиболее часто у взрослых пациентов и у большинства с детства отмечались симптомы гипогликемии на фоне интенсивной физической нагрузки, в частности плавания (только 2 пациента не предъявляли жалобы). При этом больные хорошо переносили нагрузки малой интенсивности. Наряду с этим, следует отметить нормальный уровень гликемии у всех пациентов после ночного голодания [29]. Таким образом, можно предположить большую распространенность гипогликемии, индуцированной физической нагрузкой, так как у многих лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, заболевание может протекать бессимптомно.

В то же время с целью диагностики данной формы гипогликемии предлагается проведение внутривенного пируватного теста: введение пирувата в дозе 46,3 мл/1,7 м² площади поверхности тела с последующим забором крови на глюкозу, инсулин и пируват на 0, 1, 3, 5, 10 и 30 минутах [31].

В настоящее время, медикаментозное лечение с целью предупреждения гипогликемии на фоне физической нагрузки не разработано. У некоторых пациентов незначительный положительный эффект отмечался на фоне приема диазоксиды [29].

АУТОИММУННАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Данная патология обусловлена формированием аутоантител:

- к инсулину (инсулиновый аутоиммунный синдром (ИАС), болезнь Хирата);
- к проинсулину и его промежуточным формам;
- к рецептору инсулина [31–34].

Сообщалось о возможности наличия у пациента одновременно аутоантител к инсулину и его рецептору [32]. В настоящее время генетические изменения при аутоиммунной гипогликемии вследствие формирования аутоантител к проинсулину и рецептору инсулина не изучены.

Молекулярно-генетические исследования продемонстрировали ассоциацию ИАС с определенными аллелями гена HLA-DRB1. В частности, при обследовании 50 пациентов из Японии у 96% выявлен аллель DR4, в большинстве случаев – DRB1*0406 (также у некоторых больных обнаружены аллели DRB1*0403 и DRB1*0407) [35]. У представителей европеоидной расы ИАС ассоциирован с DRB1*0403 [36]. Наиболее часто ИАС диагностируется в Восточной Азии (преимущественно в японской популяции – 380 пациентов [36], тогда как в остальных странах – всего 20 [35]), реже – в Европе и Америке (70 сообщений) [32]. В Японии данный синдром является третьей причиной гипогликемии после инсулиномы и экстрапанкреатических опухолей [32]. ИАС обычно развивается в возрасте старше 40 лет с пиком заболеваемости 60–69 лет [36].

ИАС чаще диагностируется у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, в т. ч. в составе полигландулярных синдромов. Триггерами для формирования аутоантител к инсулину (АИ) являются вирусные инфекции (паротит, краснуха и др.) и прием препаратов, содержащих сульфгидрильные группы (каптоприл, клопидогрел, имипенем, метионин, дилтиазем, пропилтиоурацил, метимазол, альфа-меркаптопропионилглицин, глутатион, гидралазин, изониазид, липоевая кислота, прокаинамид и пенициллин) [32, 36–38]. Также АИ могут формироваться на фоне множественной миеломы или доброкачественной моноклональной гаммапатии [37]. Наиболее часто выявляются АИ класса IgG (реже – IgM, IgA) [32].

В большинстве случаев при ИАС развивается постпрандиальная гипогликемия (реже тощачковая или индуцированная физической нагрузкой) [39]. После приема углеводсодержащей пищи аутоантитела связывают секретлируемый инсулин и блокируют его действие, в результате чего увеличивается продолжительность постпрандиальной гипергликемии. Вследствие сохраняющейся гипергликемии поджелудочная железа продолжает секретировать инсулин до тех пор, пока его уровень не превысит связывающую способность аутоантител и концентрация глюкозы не снизится до ~4,5 ммоль/л [32, 39]. Таким образом, развивается гиперинсулинемия (за счет длительной секреции поджелудочной железой и «депонирования» в крови в комплексе с АИ), при этом уровни проинсулина и С-пептида кратковременно увеличиваются после приема пищи и далее снижаются до нормы или ниже. Далее происходит диссоциация комплекса инсулин-аутоантитело с последующим снижением уровня глюкозы крови. При этом длительность и выраженность гипогликемии зависят от связывающей способности аутоантител [32].

Для диагностики ИАС нет единого алгоритма обследования: может проводиться тест с длительным голоданием [33] и ПГТТ [36]. При лабораторном исследовании на фоне гипогликемии выявляется повышение общего (свободного и связанного с антителами) инсулина (более 1000 пмоль/л),

проинсулина и С-пептида, титра АИ; уровень свободного инсулина может быть нормальным или высоким. При этом выраженное увеличение концентрации инсулина не коррелирует с незначительным повышением концентрации С-пептида [39]. АИ имеют период полувыведения 3 недели, что позволяет выявлять их в отсроченном периоде, но исследование желательнее проводить на фоне диагностических тестов [32]. Наряду с этим, у пациентов с ИАС часто фиксируется повышение гликированного гемоглобина, что объясняется длительной постпрандиальной гипергликемией [39].

В 80% случаев достигается спонтанная ремиссия заболевания без какого-либо специфического лечения [36, 39]. При сохранении гипогликемии рекомендуется дробное питание с низким содержанием углеводов, что позволит уменьшить концентрацию глюкозы крови и, следовательно, стимуляцию секреции инсулина поджелудочной железой. По возможности необходимо отменить лекарственные средства, которые стимулируют синтез аутоантител. Может потребоваться медикаментозная коррекция гипогликемии: акарбоза, преднизолон, диазоксид, октреотид [39].

ГИПОГЛИКЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ РЕЦЕПТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Гиперинсулинемическая гипогликемия, обусловленная мутацией в гене рецептора инсулина (INSR), – это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое может манифестировать в детском или взрослом возрасте. Сообщалось о 14 случаях, 10 из них – представители трех поколений одного датского семейства [40–42]. Вследствие мутации в INSR нарушается интернализация и деградация комплекса «инсулин – рецептор инсулина», что приводит к развитию инсулинорезистентности и избыточной секреции инсулина после приема пищи. При этом сохраняется способность инсулина блокировать выброс глюкозы печенью, что приводит к развитию гипогликемии в постпрандиальном периоде [40].

Единого алгоритма диагностики гипогликемии, обусловленной мутацией INSR, нет. В большинстве случаев проводится продленный (3–5 часов [40–42]) ПГТТ. Результаты пробы позволяют выявить выраженную базальную и постпрандиальную гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, у некоторых пациентов диагностируется нарушение толерантности к глюкозе [40]. На фоне длительного голодания отмечается тенденция к снижению инсулина, однако, несмотря на это, также может быть зафиксирована гипогликемия [40–42]. При объективном обследовании в ряде случаев выявляются признаки инсулинорезистентности (acanthosis nigricans, синдром поликистозных яичников) [40, 41].

С целью профилактики снижения глюкозы крови у пациентов с мутацией в INSR эффективно назначение октреотида длительного действия [40] или метформина [41].

ГИПОГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ ОПУХОЛЕВОЙ БЕТА-КЛЕТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ (ИНСУЛИНОМА)

В редких случаях инсулинома диагностируется в рамках генетических синдромов: преимущественно – син-

дром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1; мутация гена MEN1), реже – болезнь фон Гиппеля – Линдау (VHL-синдром; мутация гена VHL) [43] и синдром Бурневилля (или туберозный склероз; мутация генов TSC1 или TSC2) [44]. Однако наиболее часто встречаются спорадические инсулиномы, молекулярные механизмы формирования которой малоизучены [45-47].

Обсуждается роль соматических мутаций в гене MEN1 в развитии спорадической инсулиномы. В частности, при нарушении экспрессии менина в клетках с мутацией гена MEN1 включаются механизмы туморогенеза, связанные с активацией циклинзависимой киназы 4 (Cdk4), которая участвует в клеточном цикле [48], а также с изменением экспрессии факторов транскрипции MAFA и MAFB (белков онкогена мышечно-апоневротической фибросаркомы, гомологи А и В) и, следовательно, с нарушением баланса дифференцировки/пролиферации β -клеток. Более того, предполагается, что снижение экспрессии менина и MAFA ассоциировано со злокачественной инсулиномой и Ki67 >2% [49].

Moore и др. обнаружили в ткани спорадической злокачественной инсулиномы мутацию в гене VHL [50]. Механизм туморогенеза, возможно, обусловлен активацией сигнального пути гипоксии, которая имеет место при гиперметилировании промотора и делеции VHL [45].

Ряд исследований продемонстрировал, что гены семейства gas, ответственные за регуляцию клеточной пролиферации и дифференцировки, тоже играют роль в развитии нейроэндокринных опухолей. В частности соматические мутации гена K-Ras были обнаружены как в доброкачественных, так и в злокачественных инсулиномах [51, 52].

При сравнительном анализе панкреатических нейроэндокринных опухолей выявлено, что для инсулином специфично гиперметилирование дифференциально метилированной области второго гена инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2 DMR2). Более того, с уменьшением степени метилирования увеличивается степень злокачественности опухоли по классификации WHO [53]. Примечательно, что в ткани инсулиномы также обнаружено увеличение экспрессии химерного гена INS-IGF2, который формируется в результате комбинации экзонов IGF2 и соседнего гена инсулина INS. Продукт INS-IGF2 может потенциально рассматриваться как кандидат в биомаркеры инсулиномы [46].

Нужно отметить характерную для спорадической инсулиномы особенность – сайленсинг гена белка репарации MLH1, что приводит к микросателлитной нестабильности ДНК. В частности, метилирование промотора и потеря гетерозиготности данного гена были обнаружены в 31 и 49% инсулином соответственно. Более того, уменьшение экспрессии белка MLH1 ассоциировано со злока-

чественной инсулиномой. Таким образом, определение данного протеина может использоваться для прогнозирования исхода заболевания [47].

Кроме того, в клетках инсулиномы идентифицирована соматическая мутация в гене Yin Yang 1. Изменение связывания одноименного фактора транскрипции с ДНК приводит к усилению экспрессии генов ADCY1 и CACNA2D2, которые кодируют, соответственно, аденилатциклазу 1 и субъединицу кальциевых каналов, играющих важную роль в нарушении секреции инсулина [54].

Некоторыми исследователями предполагается, что снижение экспрессии генов-онкосупрессоров p16INK4a, p14ARF может приводить к развитию инсулиномы. В частности, потеря экспрессии этих генов вследствие гомозиготной делеции или гиперметилирования было идентифицировано в 30% инсулином [51].

Таким образом, целый ряд врожденных нарушений метаболизма и других генетически детерминированных состояний, которые ранее расценивались как патология детского возраста, вполне могут являться редкой причиной гипогликемического синдрома у взрослых больных. Пациенты с данными заболеваниями длительное время (с детства!) находятся в состоянии рецидивирующей гипогликемии и имеют высокий риск развития жизнеугрожающего состояния – гипогликемической комы. При обращении за медицинской помощью уже во взрослом возрасте этим больным в большинстве случаев проводятся многочисленные безуспешные попытки поиска инсулиномы, в то время как истинная причина снижения глюкозы крови остается не уточненной, диагностированной как «идиопатическая гипогликемия».

В то же время изучение генетических маркеров спорадической и наследственной инсулиномы как одной из причин гипогликемического синдрома позволит определить прогноз заболевания и выбрать оптимальную тактику ведения пациентов.

Учитывая вышесказанное, необходимо внедрить в алгоритм обследования пациентов с гипогликемическим синдромом молекулярно-генетические исследования. Это позволит своевременно установить точный диагноз и назначить адекватное лечение с учетом механизма снижения глюкозы крови, провоцирующих факторов (например, высокое содержание углеводов в рационе в одних случаях и низкое – в других) и особенностей течения заболевания.



Выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-75-30035).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau J-L, Saudubray J-M, Vantghem M-C. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7(1): 26. doi: 10.1186/1750-1172-7-26.
2. Challis BG, Harris J, Sleight A, Isaac I, Orme SM, Seevaratnam N, et al. Familial adult onset hyperinsulinism due to an activating glucokinase mutation: Implications for pharmacological glucokinase activation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(6): 855-861. doi: 10.1111/cen.12517.
3. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(4): 1017-1036. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.010.
4. Laforet P, Weinstein DA, Smit GPA. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In: Saudubray JM, van den Berghe G,

- Walter JH, editors. *Inborn Metab Dis Diagnosis Treat*. Springer. 2012: 115-141. doi: 10.1007/978-3-642-15720-2_6.
5. Schoser B, Gläser D, Müller-Höcker J. Clinicopathological analysis of the homozygous p. W1327X AGL mutation in glycogen storage disease type 3. *Am J Med Genet Part A*, 2008, 146(22): 2911-2915. doi: 10.1002/ajmg.a.32529.
 6. Tegtmeier LC, Rust S, van Scherpenzeel M, Ng BG, Losfeld M-E, Timal S, et al. Multiple Phenotypes in Phosphoglucomutase 1 Deficiency. *N Engl J Med*, 2014, 370(6): 533-542. doi: 10.1056/NEJMoa1206605.
 7. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*, 2010, 12(7): 446-463. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181e655b6.
 8. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=319646.
 9. Morava E. Galactose supplementation in phosphoglucomutase-1 deficiency, review and outlook for a novel treatable CDG. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2014, 112: 275-279.
 10. Voermans NC, Preisler N, Madsen KL, Janssen MCH, Kusters B, Abu Bakar N, et al. PGM1 deficiency: Substrate use during exercise and effect of treatment with galactose. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(4): 370-376. doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.014.
 11. Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, de Chillou C, Sadoul N, Lefebvre E, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 1594-1597. doi: 10.1007/s00134-003-1871-3.
 12. Matern D, Rinaldo P. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>.
 13. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=26791.
 14. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 117. doi: 10.1186/s13023-014-0117-5.
 15. Udhayabanu T, Manole A, Rajeshwari M, Varalakshmi P, Houlden H, Ashokkumar B. Riboflavin Responsive Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *J Clin Med*, 2017, 6(5): 52. doi: 10.3390/jcm6050052.
 16. Schiff, M., Veauville-Merliet, A., Acquaviva-Bourdain C. SLC25A32 mutations and riboflavin-responsive exercise intolerance. *New Eng J Med*, 2016, 374(1): 795-797. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.013.
 17. Izumi R, Suzuki N, Nagata M, Hasegawa T, Abe Y, Saito Y, et al. A Case of Late Onset Riboflavin-responsive Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Manifesting as Recurrent Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure. *Intern Med*, 2011, 50(21): 2663-2668. doi: 10.2169/INTERNALMEDICINE.50.5172.
 18. Olsen RJK, Koňářková E, Giancaspero TA, Mosegaard S, Boczonadi V, Mataković L, et al. Riboflavin-Responsive and -Non-responsive Mutations in FAD Synthase Cause Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase and Combined Respiratory-Chain Deficiency. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(6): 1130-1145. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.04.006.
 19. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=20.
 20. Morris AAM. Disorders of Ketogenesis and Ketolysis. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metab Dis Diagnosis Treat*. Springer. 2012: 217-223. doi: 10.1007/978-3-642-15720-2_14.
 21. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=348.
 22. Steinmann B, Santer R. Disorders of fructose metabolism. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metab Dis Diagnosis Treat*. Springer. 2012: 157-165. doi: 10.1007/978-3-642-15720-2_9.
 23. Lu JR, Wang C, Shao LP. A Chinese Adult Patient with Fructose 1,6-bisphosphatase Deficiency. *Chin Med J*, 2017, 130: 2009-10. doi: 10.4103/0366-6999.211890.
 24. Kishnani PS, Chen YT. Defects in Metabolism of Carbohydrates. In: Kliegman R, Stanton B, Geme StJ, Schor N. *Nelson Textbook Of Pediatrics*. 20th Edition. Elsevier. 2015: 715-737.
 25. Baker P, Ayres L, Gaughan S, Weisfeld-Adams J. Hereditary Fructose Intolerance. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33439/>.
 26. Sparks SE, Krasnewich DM. Congenital Disorders of N-Linked Glycosylation and Multiple Pathway Overview. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/>.
 27. Jain V, Chen M, Menon RK. Disorders of Carbohydrate Metabolism. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. *Avery's Diseases of the Newborn* (Ninth Edition). Elsevier Inc, 2012: 1320-1329. doi: 10.1016/B978-1-4377-0134-0.10094-0.
 28. Sparks SE, Krasnewich DM, PMM2-CDG (CDG-1a). In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1110/>.
 29. Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, Lapatto R, Meissner T, Mayatepek E, et al. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes*, 2003, 52(1): 199-204. doi: 10.2337/diabetes.52.1.199.
 30. Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, Tapia-Paez I, Ullah MS, Parton LE, et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(3): 467-474. doi: 10.1086/520960.
 31. Meissner T, Otonkoski T, Feneberg R, Beinbrech B, Apostolidou S, Sipilä I, et al. Exercise induced hypoglycaemic hyperinsulinism. *Arch Dis Child*, 2001, 84(3): 254-257. doi: 10.1136/adc.84.3.254.
 32. Ismail AA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: An update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(11): 1715-1724. doi: 10.1515/ccml-2015-1255.
 33. Narla RR, Hashimoto T, Kelly K, Heaney A. Hypoglycemia: A tale of three causes. *J Clin Transl Endocrinol Case Reports*, 2016, 2(2016): 4-6. doi: 10.1016/j.jecr.2016.04.001.
 34. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3): 709-728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
 35. Uchigata Y, Hirata Y. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease). In: Eisenbarth, editor. *Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects*. Humana Press, 2011: 343-368.
 36. Zhang Y, Zhao T. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: A rare case report. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5): 1581-1584. doi: 10.3892/etm.2014.1964.
 37. Masjhur JS. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata's disease): severe hypoglycemic episodes in Graves' hyperthyroidism patient treated with methimazole. *Acta Med Indones*, 2005, 37(4): 214-217.
 38. Guerci B, Kuhn JM, Llarger E, Reznik Y. Hypoglycaemia in adults: When should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, 74(3): 168-173. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.002.
 39. Wong SL, Priestman A, Holmes DT. Recurrent hypoglycemia from insulin autoimmune syndrome. *J Gen Intern Med*, 2014, 29(1): 250-254. doi: 10.1007/s11606-013-2588-9.
 40. Højlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, et al. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes*, 2004, 53(6): 1592-1598. doi: 10.2337/diabetes.53.6.1592.
 41. Preumont V, Feincoeur C, Lascols O, Courtillot C, Touraine P, Maiter D, et al. Hypoglycaemia revealing heterozygous insulin receptor mutations. *Diabetes Metab*, 2017, 43(1): 95-96. doi: 10.1016/j.diabet.2016.07.001.
 42. Kuroda Y, Iwahashi H, Mineo I, Fukui K, Fukuhara A, Iwamoto R, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome associated with mutations in the human insulin receptor gene: report of two cases. *Endocr J*, 2015, 62(4): 353-362. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0547.
 43. McAuley G, Delaney H, Colville J, Lyburn I, Worsley D, Govender P, et al. Multimodal pre-operative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol*, 2005, 60: 1039-1050. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.06.005>.
 44. Minnetti M, Grossman A. Somatic and germline mutations in NETs: Implications for their diagnosis and Management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016, 30: 115e127. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.09.007>
 45. Chou A, Toon C, Pickett J, Gill AJ. VHL inactivation is an important pathway for the development of malignant sporadic pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(4): 1219-27. doi: 10.1677/ERC-08-0297.
 46. Johannessen LE, Panagopoulos I, Haugvik SP, Gladhaug IP, Heim S, Micci F. Upregulation of INS-IGF2 read-through expression and identification of a novel INS-IGF2 splice variant in insulinomas. *Oncol Rep*, 2016, 36(5): 2653-2662. doi: 10.3892/or.2016.5132.
 47. Mei M, Deng D, Liu TH, Sang X-T, Lu X, Xiang H-D, et al. Clinical implications of microsatellite instability and MLH1 gene inactivation in sporadic insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9): 3448-3457. doi: 10.1210/jc.2009-0173.
 48. Gillam MP, Nimbalkar D, Sun L, Christov K, Ray D, Kaldis P, et al. MEN1-tumorigenesis in the pituitary and pancreatic islet requires *Cdk4* but not *Cdk2*. *Oncogene*, 2015, 34(7): 932-938. <https://doi.org/10.1038/ncr.2014.3>
 49. Hamze Z, Vercherat C, Bernigaud-Lacheretz A, et al. Altered MENIN expression disrupts the MAFA differentiation pathway in insulinoma. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(6): 833-848. <https://doi.org/10.1530/erc-13-0164>.
 50. Moore PS, Missiaglia E, Antonello D, Bazzi W, Bonnavion R, Lu J, et al. Role of disease-causing genes in sporadic pancreatic endocrine tumors: MEN 1 and VHL. *Genes Chromosome Cancer*, 2001, 32: 177-81.
 51. Duerr EM, Chung DC. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007, 21(1): 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.12.001>
 52. Hrašćan R, Pećina-Slaus N, Martić TN, et al. Analysis of selected genes in neuroendocrine tumours: Insulinomas and pheochromocytomas. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20(8): 1015-1022. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01755.x.
 53. Dejeux E, Olaso R, Bertrand DB, Colic JF, Gall-Troselj K, Pavelic K. Hypermethylation of the IGF2 differentially methylated region 2 is a specific event in insulinomas leading to loss-of-imprinting and overexpression. *Endocrine-Related Cancer*, 2009, 16: 939-952. <https://doi.org/10.1677/erc-08-0331>.
 54. Cromer MK, Choi M, Nelson-Williams C, Fonseca AL, Kunstman JW, Korah RM, et al. Neomorphic effects of recurrent somatic mutations in Yin Yang 1 in insulin-producing adenomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(13): 4062-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503696112>.

ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Несахарный диабет (НД) – это синдром, характеризующийся экскрецией большого количества низкоосмолярной мочи, причинами которого являются две группы патологических состояний, имеющих принципиальные различия как в механизмах возникновения, так и в исходах и принципах терапии. Первая группа заболеваний включает центральный НД, имеющий в своей основе дефицит антидиуретического гормона – аргинин-вазопрессина (АВП), и нефрогенный НД, развивающийся вследствие нарушения биологического действия АВП на почки. Вторая группа представлена состояниями, характеризующимися подавлением продукции АВП в ответ на чрезмерное потребление жидкости, – первичная полидипсия. В обзоре представлены методы дифференциальной диагностики НД. В статье делается акцент на необходимости функциональных тестов и МРТ головного мозга для точной диагностики центрального НД. Также обсуждаются общие алгоритмы лечения НД и управления НД у нейрохирургических пациентов. В статье приведены сравнительные данные по эффективности и безопасности различных фармакологических форм десмопрессина при лечении центрального НД.

Ключевые слова: несахарный диабет, десмопрессин, дифференциальный диагноз, магнитно-резонансная томография, нейрохирургия.

G.R. VAGAPOVA, MD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan
ISSUES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CENTRAL DIABETES INSIPIDUS / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CENTRAL DIABETES INSIPIDUS

Diabetes insipidus (DI) is a syndrome characterized by the excretion of abnormally large volumes of diluted urine. It can be caused by two fundamentally different defects that must be distinguished for safe and effective management. First: central DI, due to inadequate production/secretion of vasopressin (AVP) and nephrogenic DI, due to renal insensitivity to AVP. Second: primary polydipsia, due to suppression of AVP secretion by excessive fluid intake. This review provides methods of differential diagnosis of DI. The article highlights the availability of functional tests and pituitary MRI in correct diagnosis of central DI. Common treatment algorithms of DI and management of DI in the neurosurgical patients are also discussed. The article provides comparative data of the efficacy and safety of various pharmacological forms of desmopressin in the treatment of central DI.

Keywords: diabetes insipidus, desmopressin, differential diagnosis, magnetic resonance imaging, neurosurgery.

Несахарный диабет (НД) (Diabetes insipidus) – заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефицит антидиуретического гормона – вазопрессина или нечувствительность к нему аквапориновых каналов дистального отдела нефрона, проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества низкоосмолярной мочи [1–4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НД

Главный регулятор водно-электролитного гомеостаза – антидиуретический гормон аргинин-вазопрессин (АДГ/АВП) синтезируется в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, по аксонам этих клеток в составе гипофизарной ножки поступает в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз), откуда секретировается в системный кровоток. Функция АДГ заключается в поддержании объема циркулирующей жидкости и ее осмолярности. Секреция АДГ начинается при осмотическом давлении 280 мОсм/кг и повышается пропорционально его увеличению. Повышение осмолярности крови на 1–2% и падение внутрисосудисто-

го объема на 10% стимулируют секрецию АДГ. АДГ и другие гормоны, в т. ч. предсердный натрийуретический пептид, альдостерон, простагландины, ангиотензин II, контролируют экскрецию или задержку соли и воды почками. АДГ, взаимодействуя со специфическими V₂-рецепторами главных клеток корковых и мозговых собирательных канальцев почек, активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, что вызывает открытие вазопрессин-чувствительных водных (аквапориновых) каналов дистального отдела нефрона, в результате чего вода по осмотическому градиенту поступает из просвета канальца в интерстициальное пространство (реабсорбируется). Снижение секреции АДГ более чем на 80% и/или блокада V₂-рецепторов аквапориновых каналов почек приводит к нарушению реабсорбции воды. В итоге вода, которая должна была реабсорбироваться на последнем этапе прохождения фильтрата по нефрону, уходит в мочу, развивается гипотоническая полиурия. Потеря большого количества воды с полиурией вызывает дегидратацию, жажду и полидипсию [1, 3, 5, 6].

Синдром повышенной потери воды почками вследствие снижения секреции АДГ определяется как центральный несахарный диабет (ЦНД). Причиной возникновения

ЦНД могут быть любые поражения гипоталамо-гипофизарной области. Это воспалительные, аутоиммунные или инфекционные процессы, первичные опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома), метастазы (рак молочной железы, легких, простаты, почек, лимфомы), сосудистые нарушения (апоплексия гипофиза, аневризмы, серповидно-клеточная анемия), гранулематозные заболевания (саркоидоз, гистиоцитоз Х, туберкулез), травмы, субарахноидальные кровоизлияния и оперативные вмешательства на гипоталамо-гипофизарной зоне. Если в общей популяции распространенность ЦНД низкая и соответствует 0,004–0,01%, то среди пациентов нейрореанимации часто наблюдаются состояния, сопряженные с транзитным или перманентным нарушением секреции АДГ, что составляет до 40% от всех случаев ЦНД. Высокая частота водно-электролитных нарушений требует обязательного скрининга на ЦНД у этой категории больных. До 5% ЦНД может быть обусловлено наследственно-генетическими причинами, сопряженными с продукцией неполноценного АДГ. Это инактивирующие мутации гена препро-аргинин-вазопрессина – *pprpro-AVP2*, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу, и аутосомно-рецессивный синдром Вольфрама или DIDMOAD: несахарный диабет [Diabetes Insipidus], сахарный диабет [Diabetes Mellitus], атрофия зрительных нервов [Optic Atrophy], глухота [Deafness]. До 1% ЦНД может быть вызвано дефектами формирования среднего мозга и/или гипофиза (первичные хромосомные/генные мутации или вторичные дисплазии мозга: септооптическая дисплазия, микроцефалия, голопрозэнцефалия). Более чем в 50% случаев причину нарушения секреции АДГ установить не удается, что классифицируется как идиопатический ЦНД [3, 5, 7, 8].

Синдром полиурии вследствие нарушения биологического действия АДГ в результате блокады/повреждения его V2-рецепторов в почках классифицируется как нефрогенный несахарный диабет (ННД). При ННД клинические проявления такие же, что и при ЦНД – полиурия и полидипсия. Но, в отличие от ЦНД, при ННД отсутствуют повреждения гипоталамо-гипофизарной области, и уровень АДГ в крови повышен. ННД развивается при хронических заболеваниях почек (нефрокальциноз, обструкция мочевыводящих путей, поликистоз почек), хронической почечной недостаточности, нарушениях электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкальциемия), серповидно-клеточной анемии (интерстициальный нефрит), алиментарных нарушениях (увеличение приема воды и уменьшение употребления соли), при голодании, воспалительных и дегенеративных заболеваниях почек (саркоидоз, амилоидоз, множественная миелома). Причиной ННД может быть воздействие нефротоксичных веществ (алкоголь, препараты лития, тетрациклины). Транзитный ННД исчезает по мере разрешения синдрома интоксикации. Также выделяют семейный ННД: рецессивный X-сцепленный тип (мутация гена V2-рецептора АДГ) и аутосомно-рецессивный тип (мутация гена аквапорина-2 – *AQP-2*) [3–6].

Наряду с гормональными и почечными механизмами к основным регуляторам водно-электролитного гомеостаза относится чувство жажды, которое контролируется осмо-

рецепторами сосудистого сплетения передней части гипоталамуса. Жажда активируется при более высоком пороговом значении осмотического давления, чем стимуляция секреции АДГ. Рецепторы ротоглотки также играют важную роль в регуляции полидипсии: жажда усиливается при сухости полости рта и, напротив, снижается после приема воды, в количестве, не вызывающем изменения осмотического давления. Уменьшение объема циркулирующей крови, воздействие на барорецепторы, повышение ангиотензина II усиливают полидипсию. Снижение порога чувствительности осморекцепторов гипоталамического центра жажды (без нарушений секреции или действия АДГ) является причиной развития состояния, которое определяется как дипсогенная первичная полидипсия (ПП). При этом пациент ощущает жажду и принимает воду при нормальной или даже низкой осмолярности крови. Объем циркулирующей жидкости в организме у таких пациентов повышен. Снижение осмолярности крови приводит к физиологическому блоку синтеза и секреции АДГ с развитием компенсаторной полиурии с целью выведения излишка воды из организма. В группу ПП с развитием обратимого нарушения реабсорбции воды в канальцах почек и гипотонической полиурии включают и психогенную полидипсию (компульсивное потребление жидкости при неврозах, маниакально-депрессивном синдроме, шизофрении), и ятрогенную полидипсию (прием лекарств, вызывающих сухость во рту и жажду: антихолинергические препараты, клофелин, фенотиазиды) [3, 5–7, 9].

Важно понимать принципиальное различие в механизмах возникновения полидипсии и полиурии при ПП, с одной стороны, и ЦНД/ННД – с другой. При ПП полиурия – результат полидипсии (развивается вследствие блокады синтеза и секреции АДГ в ответ на чрезмерный прием жидкости). При ЦНД и ННД полидипсия является следствием полиурии (развивается вследствие абсолютного или относительного дефицита АДГ). Для ПП характерны гиперволемиа и гипоосмолярность крови, а для ЦНД и ННД – гиповолемиа и гиперосмолярность крови. Поэтому если ограничение приема жидкости при ПП не несет в себе потенциальной угрозы, то при ЦНД и ННД попытка ограничить прием жидкости может быстро привести к формированию гиповолемии и гипернатриемии. Сохранная питьевая мотивация (жажда) при ЦНД спасает пациента от жизнеугрожающих водно-электролитных нарушений. Снижение питьевой мотивации или невозможность ее реализации (нарушение сознания, седация и др.), напротив, являются ключевыми факторами в формировании гиповолемии и гипернатриемии. Питьевая мотивация может быть снижена у пожилых больных, может отсутствовать при повреждении диэнцефальной области у пациентов с онкологическими, травматическими или сосудистыми заболеваниями ЦНС. Запоздалая диагностика ЦНД у пациентов со сниженной (вследствие любых причин) питьевой мотивацией крайне опасна, поскольку выраженная гиповолемиа и гипернатриемия могут привести к фатальным последствиям [1, 7–9].

При легком и среднетяжелом течении ЦНД благодаря компенсаторной полидипсии, когда больной получает

жидкость пропорционально ее потере, уровень натрия в плазме может длительно поддерживаться в нормальных пределах. Попытка ограничить прием жидкости у таких пациентов может быстро привести к гиповолемии и гипернатриемии. Поэтому с точки зрения безопасности, до установления причины полиурии и до определения уровня натрия в плазме ограничивать прием воды больному с подозрением на НД не следует. При тяжелом течении ЦНД в результате трудновосполняемой потери жидкости возможно развитие гиповолемии и гипернатриемии. Гипернатриемия констатируется при повышении концентрации натрия в крови более 145 мОсм/л или более 145 ммоль/л, или более 145 мэкв/л. Основные симптомы гипернатриемии при ЦНД связаны с дегидратацией, уменьшением объема головного мозга. Если снижение общего содержания воды в организме развивается быстрее, чем могут отреагировать адаптационные механизмы мозга, то происходит его обезвоживание, сморщивание, отделение от твердой мозговой оболочки с разрывом сосудов и внутрисерпными кровотечениями, повышением внутрисерпного давления с компрессионными повреждениями ствола головного мозга. Клинически это проявляется патологическими неврологическими симптомами в виде слабости, возбуждения, летаргического состояния, спутанности сознания, сонливости, судорог, угнетения дыхания, паралича и смерти [1, 4].

Таким образом, на основании ведущих клинических проявлений (полиурии и полидипсии) в группу болезней, которая классифицируется как НД, включены совершенно разные по патогенезу и требующие принципиально отличающихся подходов в терапии состояния: ЦНД и ННД (гиповолемия и гиперосмолярность крови), ПП (гиперволемиа и гипоосмолярность крови). С этих позиций понятно, насколько важной для прогноза является дифференциальная диагностика разных типов НД.

ЦНД встречается со средней частотой 1:25 000, распространенность в различных популяциях варьирует от 0,004% до 0,01%. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет. Определить истинную распространенность других типов НД крайне сложно – хотя они и не так редко встречаются в клинической практике, но, как правило, носят стертый и транзиторный характер, поэтому редко диагностируются. Клиницисты часто сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики НД, поскольку абсолютный или относительный дефицит АДГ может наблюдаться при множестве патологических и физиологических состояний. Это полиурия во время беременности из-за повышенной активности фермента плаценты аргининаминопептидазы, разрушающей АДГ (гестационный НД), полиурия у детей первого года жизни вследствие незрелости концентрационного механизма почек и повышенной активности фосфоэстеразы 5 типа, вызывающей быструю дезактивацию рецепторов АДГ (функциональный НД). Развитие полиурии возможно при приеме лекарственных препаратов, вызывающих снижение секреции АДГ (резерпин, этанол, налоксан, фенотиазины, глюкокортикоиды, катехоламины, галоперидол, антигистаминные средства, фенитоин и сосудосуживающие

средства) или подавляющих биологическое действие АДГ (диметилхлортетрациклин, метоксифлуран, препараты лития, ацетогексамид, толазамид, глибурид, пропоксифен, амфотерицин, колхицин, винбластин, простагландин E₂, простагландин, сольвентные диуретики, фуросемид, этикриновая кислота). Помимо этого, полиурия может быть результатом осмотического диуреза при повышении концентрации глюкозы в моче при сахарном диабете, мочевины – в период восстановления функции почек после почечной недостаточности, при приеме осмодиуретиков, массивной инфузии сольвентов [1, 3, 6, 7].

Проводить дифференциальную диагностику в группе НД сложно, поскольку выраженность водно-электролитных нарушений зависит от степени (полная или частичная) недостаточности секреции или биологического действия АДГ, которое, в свою очередь, может быть перманентным или транзиторным и комбинироваться друг с другом. Так, возможно сочетание ЦНД и ННД, а в некоторых случаях ПП могут блокироваться не только синтез и секреция АДГ, но и его рецепторы в почках. При полном дефиците АДГ или полной блокаде его эффектов в почках клинические проявления не отличаются (полиурия и полидипсия). При частичном снижении секреции АДГ или его биологического действия клиническая симптоматика может быть стертой и проявляться только в условиях пищевой депривации или повышенных потерь жидкости (физические нагрузки, гипертермия). Особую сложность в диагностике и лечении представляет адипсическая форма НД, при которой вследствие снижения чувствительности гипоталамического центра жажды отсутствуют опорные клинические симптомы НД – жажда и полидипсия, несмотря на выраженную дегидратацию и гиперосмолярность крови. Патология центра жажды может наблюдаться как самостоятельное нарушение и проявляться в виде гипер-, гипо- или адипсии, так и сочетаться с ЦНД [3, 5, 7–9].

АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НД

Основной лабораторный симптом НД – гипотоническая полиурия присутствует при всех основных типах НД (ЦНД, ННД и ПП). Клинико-лабораторные диагностические критерии гипотонической полиурии следующие: выделение более 3 л мочи в сутки / более 40 мл на 1 кг массы тела мочи в сутки / темп диуреза более 250 мл/ч; осмолярность мочи менее 300 мОсм/кг или относительная плотность менее 1005 г/л во всех порциях разовой мочи или анализа мочи по Зимницкому [1, 4–7]. Для ЦНД и ННД характерны отсутствие повышения концентрации мочи выше 300 мОсм/л в условиях дегидратации; гиперосмолярность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л), жажда и полидипсия (3–18 л/сут) при отсутствии психических нарушений; развитие дегидратации и гипернатриемии при отсутствии возмещения потерь воды и адекватной терапии; сухость кожи и слизистых, снижение слюно- и потоотделения; нормальное или сниженное систолическое и повышенное диастолическое АД. При ПП наряду с гипотонической полиурией и полидипсией определяется снижение осмо-

лярности крови, нормо- или гипонатриемия [1, 5]. Первый этап лабораторной диагностики НН – это подтверждение персистирующей гипотонической полиурии – базисного симптома НД. Далее в рамках диагностического алгоритма рекомендуется исключение наиболее частых причин осмотической и нефротической полиурии: гипергликемии, глюкозурии, гиперкальциемии, гиперкальциурии, гипокалиемии, почечной недостаточности. Вторым этапом (при отсутствии четких лабораторных критериев ЦНД или ННД (гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг)), позволяющих отдифференцировать их от ПП) с целью исключения ПП рекомендуется проведение пробы с сухоедением, поскольку дегидратация делает более очевидными различия в клинических проявлениях и лабораторных показателях между ЦНД и ННД, с одной стороны, и ПП – с другой. Третьим этапом, после подтверждения присутствия НД с помощью пробы с сухоедением, показано проведение теста с десмопрессинном для дифференциального диагноза между ЦНД и ННД. При необходимости проведения дифференциальной диагностики частичных форм ЦНД и ННД, с одной стороны, и ПП в сочетании с умеренным снижением концентрационной функции почек – с другой, показано пробное непродолжительное назначение низких доз десмопрессина. У больных ПП после пробного лечения десмопрессинном отмечается восстановление фильтрационной функции почек, появляется нормальный ответ на пробу с сухоедением [1, 2, 5, 6].

ПРОТОКОЛ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПРОБЫ С СУХОЕДЕНИЕМ

Перед началом пробы проводится забор крови на осмоляльность и уровень натрия, анализ мочи для определения ее объема и осмоляльности; измеряются вес пациента, АД и пульс. В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния больного (через 1 или 2 ч) перечисленные исследования повторяются. Во время пробы пациенту не разрешается пить, ограничивается прием пищи, по крайней мере в течение первых 8 ч проведения пробы; разрешенная к приему пища не должна содержать много воды и легко усвояемые углеводы. Проба прекращается при: потере более 3–5% массы тела; невыносимой жажде; объективно тяжелом состоянии пациента; повышении уровня натрия и осмоляльности крови выше границ нормы; повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг. Продолжительность пробы с сухоедением зависит от причины и выраженности симптомов НД. Больные с ЦНД и ННД могут быстро обезвоживаться в течение нескольких часов, тогда как пациентам с ПП может понадобиться до 12–24 ч, чтобы произошло повышение осмоляльности мочи, достаточное для исключения НД. В норме и при ПП на фоне дегидратации происходит концентрирование мочи выше 600 мОсм/кг, при этом осмоляльность и уровень натрия в крови остаются в пределах нормальных значений, самочувствие пациентов не ухудшается. У боль-

ных ЦНД или ННД осмоляльность мочи на фоне дегидратации не повышается и остается ниже 300 мОсм/кг, а осмоляльность и концентрация натрия в крови возрастают, появляются выраженная жажда, симптомы дегидратации: сухость кожи и слизистых, общая слабость, тахикардия, гипотензия, головная боль, в тяжелых случаях – гипернатриемия, тошнота/рвота, лихорадка, судороги, психомоторное возбуждение [1, 2, 5, 6].

ПРОТОКОЛ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПРОБЫ С ДЕСМОПРЕССИНОМ

Проба проводится для определения степени чувствительности V2-рецепторов почек к десмопрессину. Тест начинается сразу после окончания пробы с сухоедением, на фоне максимума секреции и/или биологического действия эндогенного АДГ, который был достигнут во время дегидратации. Пациент принимает 0,1 мг десмопрессина обычной таблетированной форме или 60 мкг в десмопрессина в виде подъязычных лиофилизированных таблеток, или 10 мкг в виде интраназального спрея, или 2 мкг десмопрессина в/в, в/м или п/к. Объем и осмоляльность мочи измеряются до и через 2 и 4 ч после приема десмопрессина. В ходе теста пациенту разрешается принимать жидкости в количестве не более 1,5-кратного объема мочи, выделенной во время пробы с сухоедением. Если прирост осмоляльности мочи относительно величин, достигнутых на фоне пробы с сухоедением, составит более 50%, то чувствительность V2-рецепторов почек считается сохранной и констатируется ЦНД. Если прирост осмоляльности мочи менее 50%, то это указывает на снижение чувствительности почек к десмопрессину и соответствует ННД. При ПП десмопрессин практически не повышает осмоляльность мочи, поскольку на фоне дегидратации уже были достигнуты ее максимальные значения [1, 2, 5, 6].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЧАСТИЧНЫХ ФОРМ НД И ПП

Частичные формы НД характеризуются сохранением остаточной секреции АДГ при ЦНД и неполной блокадой V2-рецепторов почек при ННД. У пациентов с ПП возможно умеренное снижение концентрационной функции почек в результате вымывания минеральных веществ и мочевины из интерстиция мозгового вещества почек вследствие полиурии. С целью дифференциального диагноза частичных форм НД и ПП назначаются малые дозы десмопрессина: по 0,1 мг 2–3 р/сут в обычной таблетированной форме или 60 мкг подъязычных лиофилизированных таблеток МЕЛТ 2–3 р/сут, или интраназально в виде спрея 10 мкг/сут в течение 5–7 дней. До и во время пробного лечения оцениваются: концентрация натрия в крови, осмоляльность крови и мочи, суточный диурез и самочувствие пациента. У больных ЦНД отмечается положительная динамика клинико-лабораторных показателей, при ННД существенных изменений не происходит. У пациентов с ПП могут развиваться гипотоническая гиперво-

лемия и гипонатриемия. Непродолжительный прием малых доз десмопрессина у больных с ПП со снижением почечной фильтрации может восстановить осмотический градиент почек, при повторной пробе с сухоедением у таких пациентов будет получен нормальный прирост осмоляльности и концентрации мочи [3, 6].

МРТ В АЛГОРИТМЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЦНД

Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением (КУ) показано всем пациентам с подтвержденным ЦНД [3, 5]. В норме на МР-томограммах в сагиттальной проекции на T1-взвешенных изображениях (T1ВИ) без КУ нейрогипофиз визуализируется в виде очагового гиперинтенсивного сигнала за аденогипофизом. Гиперинтенсивный сигнал нейрогипофиза связывают с депонированием в нем богатых фосфолипидами секреторных гранул, содержащих АДГ. Отношение интенсивности МР-сигнала нейрогипофиза к интенсивности сигнала мозга коррелирует с содержанием в нем АДГ. Отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза многими экспертами рассматривается как неспецифический признак его патологии. Отмечено, что при ЦНД гиперинтенсивный сигнал нейрогипофиза, как правило, не визуализируется, что объясняется истощением запаса АДГ вследствие нарушения его синтеза и/или транспорта из гипоталамуса [5]. У пациентов с ЦНД также возможно отсутствие гиперинтенсивного сигнала нейрогипофиза в результате высокой скорости секреции АДГ без его депонирования в задней доле гипофиза [6]. Снижение депо АДГ в нейрогипофизе описано также у пожилых лиц, у пациентов на программном гемодиализе, у больных нервной анорексией и при септическом шоке. Часто истощение запасов АДГ в нейрогипофизе наблюдается при некомпенсированном сахарном диабете, что обусловлено гиперсекрецией АДГ в ответ на гиперосмоляльность крови из-за гипергликемии [5]. С другой стороны, присутствие сигнала от нейрогипофиза, например, при аутосомном доминантном ЦНД (мутация гена *rgpr*AVP2) не означает сохранение функциональной целостности оси гипоталамус – нейрогипофиз. А отсутствие гиперинтенсивного сигнала нейрогипофиза, которое нередко наблюдается у пациентов с синдромом пустого турецкого седла, часто не сопровождается развитием ЦНД. В ряде случаев, в т. ч. и при ЦНД, может сложиться ситуация, когда скопление костного мозга / жира в спинке турецкого седла, обладающего гиперинтенсивным сигналом на T1ВИ, может быть неверно принято за нейрогипофиз. Для исключения такого рода ошибки рекомендуется использование метода подавления жира (*fat saturation*). У детей с идиопатическим ЦНД примерно в 30–60% случаев на T1ВИ без КУ обнаруживается утолщение проксимальной части ножки гипофиза более 3 мм по сравнению с ее дистальной частью [4]. С другой стороны, при объемных образованиях хиазмально-селлярной области, сдавливающих ножку гипофиза, описан феномен «застаивания» (*dumtimg-up*), который проявляется отсутствием сигнала от нейрогипофиза и появлением

гиперинтенсивного сигнала от утолщенной ножки гипофиза (за счет скопления в ней АДГ). Секреция АДГ в системный кровоток при этом не нарушается, ЦНД не развивается. У части больных с ЦНД вследствие повреждения/пересечения ножки гипофиза со временем может сформироваться эктопический нейрогипофиз, способный к секреции АДГ, степень которой коррелирует с его размерами. На T1ВИ без КУ эктопический нейрогипофиз выглядит как гиперинтенсивное образование, локализованное в области проксимального конца пересеченной ножки гипофиза. При достаточном размере эктопического нейрогипофиза клиника ЦНД может регрессировать. [5]. Перечисленные состояния, проявляющиеся гиперинтенсивностью и утолщением гипофизарной ножки на T1ВИ без КУ, необходимо дифференцировать с лимфоцитарным инфундибуло-нейрогипофизитом. Клинически гипофизит проявляется симптомами гипопитуитаризма и/или ЦНД. На МРТ гипофизит сопровождается значительным утолщением ножки гипофиза, которая на T1ВИ без КУ имеет сигнал, идентичный сигналу аденогипофиза. После КУ утолщенная ножка гипофиза приобретает равномерный гиперинтенсивный сигнал [10]. Таким образом, дифференциальная МР-диагностика ЦНД является сложной: только на основании присутствия или отсутствия гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на МР-томограммах нельзя ни отрицать, ни подтвердить наличие ЦНД [6]. Основной целью проведения МРТ головного мозга является выявление патологии гипоталамо-гипофизарной зоны (врожденные аномалии, опухоли, аденомы и т. п.) как причины ЦНД. При идиопатической форме ЦНД рекомендуется проведение МРТ головного мозга в динамике через 6 мес. и далее ежегодно в течение 5–7 лет после дебюта заболевания [5].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦНД

При ЦНД назначается терапия синтетическим аналогом АДГ десмопрессином (1-дезамино-8-D аргинин-вазопрессин), обладающим высокой селективностью связывания с V2-рецепторами и более выраженным и продолжительным антидиуретическим действием по сравнению с эндогенным АДГ.

Основной целью лечения ЦНД десмопрессином является подбор минимальной дозы препарата, позволяющей купировать полидипсию и полиурию. Целью лечения не является повышение относительной плотности мочи во всех пробах, поскольку не у всех пациентов с ЦНД на фоне клинической компенсации заболевания достигаются нормальные показатели концентрационной функции почек (физиологическая вариабельность концентрации мочи в течение дня, пожилой возраст, сопутствующая патология почек и др.). В РФ десмопрессин доступен в виде нескольких фармакологических форм: обычная таблетированная форма для перорального приема (начальная доза – 0,1 мг 2–3 р/сут); сублингвальная таблетированная форма – оральная лиофилизат десмопрессина (начальная доза – по 60 мкг 2–3 р/сут); интраназальный спрей (10 мкг в 1 дозе, начальная доза – по 1 дозе 2 р/сут); интраназальные капли (5 мкг в 1 капле, начальная доза – по 1 капле 2–3 р/сут).

Обычная таблетированная форма десмопрессина имеет самую низкую биодоступность, что компенсируется увеличением содержания активного вещества в таблетке, которое измеряется в мг. При приеме вместе с пищей биодоступность этой формы десмопрессина снижается еще на 40%. Поэтому обязательным условием для обычной таблетированной формы является прием за 30–40 мин до еды или через 2 ч после еды, что доставляет определенные неудобства пациентам. Таблетированные формы препарата более удобны при небольшой (до 0,4 мг/сут) потребности пациента в десмопрессине. Интраназальный спрей обладает высокой биодоступностью и продолжительностью действия, что несет в себе потенциальный риск передозировки препарата. Интраназальная форма удобна для больных с высокой потребностью в десмопрессине (более 40 мкг/сут), такие случаи составляют около 10% от всех случаев ЦНД. Однако при любых заболеваниях, сопровождающихся отеком слизистой носа (в т. ч. в течение нескольких недель после трансназальной хирургии), эффективность интраназального десмопрессина резко снижается, и может потребоваться переход на инсуффляцию его в полость рта, но с 1,5–2-кратным увеличением дозы, либо перевод на таблетированные формы препарата. Сублингвальная лиофилизированная форма десмопрессина выгодно отличается от других фармакологических форм препарата. Ее биодоступность на 60% выше обычной таблетированной формы; нет необходимости приема натошак; она быстро растворяется во рту, не требует запивания водой и поэтому может применяться у любой категории больных, в т. ч. и у пациентов со сниженным уровнем сознания (например, находящихся в отделениях интенсивной терапии); клинический эффект наступает быстро – через 15–45 мин после приема; выпускается в виде различных дозировок (60, 120 и 240 мкг) с возможностью деления таблеток на части, что позволяет тщательно титровать дозы и практически исключает риск передозировки препарата; не содержит крахмала и лактозы, что исключает развитие глютенной энтеропатии и явлений непереносимости лактозы. Клиническая эффективность 0,2 мг десмопрессина в обычных таблетках соответствует 120 мкг десмопрессина в сублингвальной форме или 10 мкг десмопрессина в виде спрея для интраназального применения [1, 4–6]. Терапия десмопрессином должна быть индивидуализированной. Лечение частичных форм НД (объем выделяемой мочи – менее 4 л/сут) может проводиться без медикаментозной терапии, путем потребления адекватных количеств жидкости, либо в виде однократного приема минимальной дозы десмопрессина перед ночным сном. В связи с высоким риском развития передозировки с гиперволемией и гипонатриемией на этапе подбора дозы десмопрессина лечение начинают с короткодействующих аналогов АДГ под контролем показателей водно-электролитного обмена. Для инициации терапии не рекомендуется применять интраназальную форму десмопрессина, которая имеет более высокую дозу и продолжительность действия по сравнению с таблетированными формами и вызывает передозировку у 25–35% пациентов с ЦНД [2, 4–6]. Для снижения риска водной интоксикации

и гипонатриемии на фоне приема десмопрессина рекомендуется обучение пациентов соблюдению правильного питьевого режима (пить только при возникновении чувства жажды, не выпивать за один прием более 250–300 мл жидкости); определять индивидуальную продолжительность действия десмопрессина и подбирать кратность его приема путем увеличения интервала времени до следующего приема препарата, пока не появятся чувство жажды и полиурия. Длительность антидиуретического действия таблетированных форм десмопрессина составляет 8–12 ч, а у интраназального спрея продолжается до 8–24 ч. Предлагаются два алгоритма инициации приема препарата. При применении алгоритма «средней дозы» препарат назначается в средней дозе 0,1 мг 3 р/сут в форме обычных таблеток для приема внутрь или по 60 мкг 3 р/сут в форме подъязычных лиофилизированных таблеток, или по 10 мкг (1 доза) 2 р/сут в форме спрея. В дальнейшем титрация дозы проводится по клиническим симптомам. Более безопасным в отношении возникновения передозировки десмопрессина является алгоритм «по потребности», когда препарат назначается в разовой дозе 60 мкг в форме лиофилизированных подъязычных таблеток или 0,1 мг в форме обычных таблеток для приема внутрь, или 10 мкг интраназального спрея. Последующая доза принимается по окончании действия предшествующей (при появлении полиурии и чувства жажды); через 2–3 дня рассчитывается суточная доза препарата и перераспределяется на удобное время приема [2, 5, 6, 8].

Пациентам с ЦНД и нарушением функции центра жажды титрация дозы десмопрессина и объема принимаемой жидкости должна проводиться в условиях стационара под контролем уровня натрия в крови, массы тела, объема принимаемой жидкости и выделяемой мочи. Пациенты с ЦНД и адипсией находятся в группе риска жизнеугрожающей гипернатриемии, а пациенты с гипердипсией – гипонатриемии. Показан ежедневный прием десмопрессина, по крайней мере 2 раза в день, чтобы обеспечить контролируемый антидиурез. Пациентам рекомендуется фиксированный прием жидкости – приблизительно 2 л воды в день (точное количество жидкости может меняться в зависимости от условий). В стационаре титруется количество потребляемой жидкости, определяется вес пациента, при котором поддерживается нормальный уровень натрия в крови. Если у пациента с адипсией вес снижается на 0,5 кг ниже веса, при котором поддерживалась эунатриемия, то он должен принять дополнительно 0,5 л жидкости. Пациентам с гипердипсией рекомендуется периодически (например, 1 раз в неделю) пропускать приемы десмопрессина для индукции полиурии с целью удаления избытка жидкости из организма [2, 5, 6, 9].

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЦНД ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ХИАЗМАЛЬНО-СЕЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ

Всем пациентам, находящимся в нейрореанимации с черепно-мозговыми травмами или после нейрохирургических вмешательств на гипоталамо-гипофизарной области, рекомендуется контроль водно-электролитного баланса:

определение объема введенной жидкости и выделенной мочи каждый час; удельного веса мочи – каждые 4 ч или при повышении темпа диуреза свыше 250 мл/ч; уровня натрия плазмы, осмолярности плазмы – каждые 6 ч [1, 4, 8]. Выделяют три типа течения ЦНД после травмы гипоталамо-гипофизарной области: транзиторный (встречается наиболее часто – до 75%), перманентный и трехфазный ЦНД (встречается наиболее редко – до 3–5%). Транзиторный ЦНД проявляется умеренно выраженной полидипсией и полиурией, без дегидратации и гипернатриемии, клинические симптомы регрессируют в течение первых 12–36 ч после операции. Перманентный ЦНД характеризуется длительным, как правило, пожизненным нарушением водно-электролитного баланса. Однако менее чем у трети пациентов клинические проявления ЦНД могут спонтанно регрессировать в течение 12 мес. Трехфазный ЦНД наблюдается в основном при травме гипоталамической области. Трехфазное течение ЦНД является клиническим отражением последовательности патологических изменений в нейрочитах гипоталамуса и сопряженных с ними нарушений секреции АДГ. Первая фаза характеризуется полидипсией и полиурией вследствие снижения продукции АДГ в результате повреждения диэнцефальных структур, продолжается от 12–36 ч до нескольких дней. Вторая фаза начинается, когда гибель клеток гипоталамуса приводит к нерегулируемому высвобождению АДГ в течение последующих 4–5 сут. В это время наблюдается транзиторный регресс клиники ЦНД либо синдром неадекватной секреции АДГ с развитием гиперволемии и гипонатриемии. В случае запоздалой диагностики этой фазы ЦНД и продолжения приема десмопрессина создается риск острой гипонатриемии. В третьей фазе на фоне значительного снижения или отсутствия продукции АДГ возвращаются симптомы НД, который уже приобретает перманентный характер [1, 5, 6, 8].

Особенности клинического течения ЦНД у больных после хирургии хиазмально-селлярной области увеличивают риск передозировки десмопрессина с развитием угрожающей гипонатриемии в раннем послеоперационном периоде. Поэтому не рекомендуется досрочное (профилактическое) назначение препаратов АДГ в течение первых 7–10 дней после операции в связи с высокой вероятностью либо ремиссии транзиторного ЦНД, либо развития синдрома неадекватной секреции АДГ в этом

периоде [2]. Инициация терапии десмопрессином показана пациентам с диурезом более 3000 мл или при повышении его темпа свыше 300 мл/ч, при отсутствии гипонатриемии, гипокалиемии и гипергликемии более 10 ммоль/л. Для начала терапии НД рекомендуется использование короткодействующих аналогов АДГ в режиме «по потребности», что более безопасно в случаях спонтанной ремиссии НД [5, 8]. При подтверждении перманентного течения ЦНД через 3–4 нед. назначается постоянная терапия десмопрессином в подобранной дозе. Пациентам показано периодическое увеличение интервалов между приемами десмопрессина или еженедельные перерывы в приеме препарата для провокации полиурии с целью удаления избытка воды из организма и профилактики гипонатриемии. С учетом высокой вероятности ремиссии ЦНД через 3–6 мес. после операции при выписке пациенты должны быть информированы о необходимости периодических попыток отмены десмопрессина сначала на короткое время, а затем на недели/месяцы для определения состояния функции нейрогипофиза и ремиссии НД [2, 8]. Следует помнить, что ЦНД часто сочетается с гипопитуитаризмом. Надпочечниковая недостаточность может маскировать полиурию при НД. Это обусловлено тем, что дефицит глюкокортикоидов вызывает нарушение клиренса свободной воды в почках. С другой стороны, глюкокортикоиды тормозят секрецию эндогенного АДГ. Поэтому на фоне инициации заместительной терапии глюкокортикоидами может произойти манифестация ранее скрытого ЦНД. Старт терапии глюкокортикоидами может потребовать увеличения дозы десмопрессина пациентам с компенсированным НД. И, наоборот, пациенты со спонтанной ремиссией ЦНД должны быть протестированы на возможное развитие НН [2, 6, 8]. Оценку компенсации ЦНД рекомендуется проводить не менее 1 раза в год у пациентов со стабильным течением заболевания. Она должна включать: общий анализ мочи (отсутствие признаков мочевого инфекции, глюкозурии); частоту мочеиспусканий ночью; количество и продолжительность периодов жажды в течение суток; диурез; определение в сыворотке крови уровней натрия, калия, глюкозы, креатинина [1, 2, 5].



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савин И.А., Горячев А.С. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. М.: АКЦИОМ ГРАФИКС ЮНИОН, 2015. 332 с./ Savin IA, Goryachev AS. Water-electrolyte disorders in neuroreanimation. Moscow: AXIOM GRAPHICS UNION, 2015. 332 pp.
2. Fliseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 3888-3921.
3. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет. В кн. Эндокринология. Национальное руководство. Ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Гл. 14: 804-809./ Dzeranova LK, Pigarova EA. Diabetes insipidus. In the book *Endocrinology. National guidelines*. Edited by Dedov II, Melnichenko GA. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. Ch. 14: 804-809
4. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri A, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A et al. Diabetes Insipidus – Diagnosis and Management. *Horm Res Paediatr*, 2012, (77): 69-84.
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета. *Ожирение и метаболизм*, 2014, 4: 48-55./ Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2014, 4: 48-55
6. Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016, 30(2): 205-218.
7. Лукьянчиков В.С. Несахарный диабет и коморбидные нарушения водно-электролитного обмена. *Медицинский совет*, 2017, 3: 89-94./ Lukyanchikov VS. Diabetes insipidus and comorbid disturbances of water-electrolyte metabolism. *Meditsinskiy Sovet*, 2017, 3: 89-94.
8. Garrahy A, Sherlock M, Thompson CJ. Neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients. *European Journal of Endocrinology*, 2017, 176: 217-233.
9. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus in adult patients. *Pituitary*, 2017, 20(3): 372-380.
10. Sugihara H. Review on Recent Topics in Hypophysitis. *J Nippon Med Sch*, 2017, 84(5): 201-208.

ОЖИРЕНИЕ – ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОГО МИРА

ВОЗМОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1975 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое. В 2016 г. 39% людей старше 18 лет имели избыточный вес, а 13% страдали ожирением. Большая часть населения планеты проживает в странах, где от последствий избыточного веса и ожирения умирает больше людей, чем от последствий аномально низкой массы тела. При этом специалисты ВОЗ уверены, что ожирение можно предотвратить. Насколько актуальна для России проблема избыточного веса и ожирения? Каково ее медицинское значение? Существуют ли фармакотерапевтические средства, способные эффективно и безопасно помочь человеку с лишним весом от него избавиться? На эти и другие вопросы отвечает Ашот Мусаелович Мкртумян, заслуженный врач России, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета и факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

OBESITY: A CONTEMPORARY WORLD ISSUE. AN OVERVIEW OF POSSIBLE THERAPEUTIC APPROACHES TO THERAPY.

According to the World Health Organization (WHO), the number of overweight people around the world has more than tripled since 1975. In 2016, 39% of adults aged 18 and over were overweight, and 13% were obese. Most of the world's population live in countries where overweight and obesity kills more people than underweight. However, WHO experts believe that obesity can be prevented. How relevant is the problem of overweight and obesity for Russia? What is its medical significance? Are there pharmacotherapeutic products that can efficiently and safely help an overweight person get rid of such problem? These and other questions are answered by Ashot Musaelovich Mkrtyunyan, Honored Doctor of Russia, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Medical Faculty and Faculty of Postgraduate Education of the Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University.

– Ашот Мусаелович, с тем, что ожирение и избыточный вес – это проблема, вряд ли кто-то будет спорить. Но насколько она серьезна с медицинской точки зрения? Может быть, всеобщее стремление к стройности, часто безуспешное, – это лишь бездумный ответ общества на провокации индустрии красоты?

– Ожирение сегодня – серьезнейшая медицинская проблема. По сути, это заболевание уже превращается в неинфекционную эпидемию, значение которой выходит за рамки медицинской проблемы, становясь стратегическим направлением борьбы на государственном уровне.

Ожирению подвержены практически все социальные слои общества, захватывает оно и самые разные возрастные группы: от раннего детства и до глубокой старости. Наиболее резкое увеличение числа случаев ожирения среди молодого населения еще более повышает стратегическую значимость этой патологии. Ибо именно молодые люди должны стоять на защите государственных границ, должны нести воинскую службу, должны продвигать науку, промышленность и тому подобное. А многие из них больны, так как ожирение – это серьезное заболевание, а не косметическая проблема. Заболевание, которое затрагивает все виды обмена веществ, угрожает развитием поражения различных органов и систем организма.

Сегодня из 7,5 миллиарда жителей планеты около 2 миллиардов людей имеют избыточную массу тела или



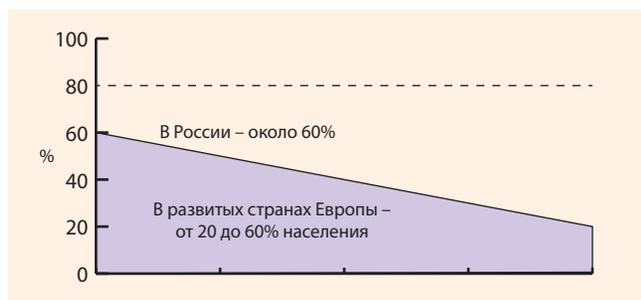
ожирение. У большинства из них, конечно, присутствует избыточная масса тела, но на долю ожирения приходится 25%. Это миллионы больных людей (рис. 1).

– Да, людей с лишним весом много. Но в чем заключается патология этого состояния? Каждый ли человек с ожирением болен?

– Есть немало доказательств того, что ожирение – болезнь, и достаточно серьезная. К чему может привести ожирение? Это коморбидное состояние, при котором формируются и развиваются различные патологические изменения. Многие из них имеют как бы отдельную нозологическую форму и выносятся в основной диагноз. Например, артериальная гипертензия, которую чаще всего формируют в диагноз гипертонической болезни. Между тем артериальная гипертензия может быть обусловлена ожирением. По разным данным, у нас в стране от 30 до 40 миллионов больных с повышенным артериальным давлением. Если провести среди этих пациентов, которые в подавляющем большинстве имеют ожирение или избыточную массу тела, скрининг по выявлению нарушений углеводного обмена, то, без сомнения, частота патологических изменений будет высокой.

Установлено, что ожирение является самым мощным модифицируемым фактором развития сахарного диабета 2 типа. Хорошо известно, что 90% пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеют избыточную массу тела или ожи-

Рисунок 1. В Российской Федерации 60% населения – с избыточной массой тела



рение. Сегодня оба этих заболевания (сахарный диабет 2 типа и ожирение) приобрели характер неинфекционной эпидемии. В России 55% взрослого населения имеют избыточную массу тела или ожирение, это более 60 миллионов человек.

В 2016 году в нашей стране было проведено самое крупное эпидемиологическое исследование Nation по эпидемиологии сахарного диабета 2 типа среди взрослых в возрастной группе от 20 до 79 лет. Оказалось, что почти 5,5% (около 6 миллионов человек) активно движущегося населения в этой возрастной группе имеют сахарный диабет. Из них почти 3% впервые при исследовании гликированного гемоглобина, который оказался в пределах от 6,5 до 10%, узнали, что у них сахарный диабет. Все эти люди имели избыточную массу тела. Этим же исследованием Nation было показано, что около 20% жителей в нашей стране имеют предиабет (рис. 2).

Следует отметить, что исследование касалось только активного населения, людей, находящихся в общественных местах. В очередях в поликлиниках, в домах престарелых, среди инвалидов, находящихся дома, исследование не проводилось. Поэтому прав академик И.И. Дедов, главный эндокринолог Минздрава России, который еще 5 лет назад настаивал на том, что в нашей стране до 10 миллионов человек больны сахарным диабетом. Международная федерация диабета со своей стороны настаивает на цифре в 12 миллионов больных диабетом в России. Это число ставит нашу страну в топ-10 стран по распространенности диабета в мире. Если продолжить расчеты и учесть, что 55% населения имеют избыточную массу тела или ожирение, что косвенно говорит о нарушенной толерантности к глюкозе или гликемии натощак, тоже весьма серьезном нарушении обмена, то можно ожидать, что заболеваемость сахарным диабетом будет стремительно расти. Дело в том, что ожирение с высокой частотой сопровождается инсулинорезистентностью.

Трудно сказать, что первично – инсулинорезистентность или ожирение. Инсулинорезистентность характеризуется гиперинсулинемией. Гиперпродукция инсулина развивается компенсаторно при сниженной чувствительности организма к инсулину с целью преодоления низкой чувствительности. А инсулин помимо сахароснижающего эффекта обладает выраженным антилипидическим действием, препятствующим распаду жира.

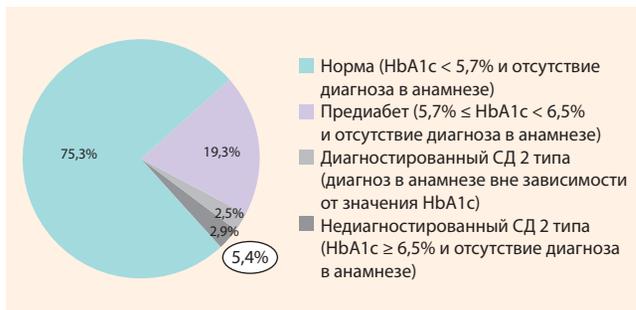
Инсулинорезистентность – это ключевое звено в формировании и развитии многочисленных осложнений ожирения. Но сегодня почему-то врачи все эти состояния рассматривают не как осложнения ожирения, а как заболевания, которые ассоциированы с ожирением. Например, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь. Ожирение стоит в конце формулировки диагноза в качестве фонового заболевания. В действительности все эти патологические состояния возникают вследствие ожирения. Это доказывает то обстоятельство, что успешное лечение ожирения приводит к нивелированию названных заболеваний. Ожирение практически всегда сопровождается дислипидемией. Это состояние повышает индекс атерогенности, который ответственен за раннее старение – состояние, при котором биологический возраст организма превышает паспортный.

Еще раз подчеркну, что при ожирении страдают все виды обменов. В свое время нами было проведено научное исследование по изучению нарушения пуринового обмена при метаболическом синдроме. Было четко показано, что при метаболическом синдроме и наличии инсулинорезистентности имеется прямая корреляционная связь с мочевой кислотой. И это следствие нарушения пуринового обмена, которое в клинике реализуется таким заболеванием, как подагра. Снижение веса, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину приводили к улучшению в том числе пуринового обмена.

С избыточным весом связаны не только всевозможные заболевания метаболического характера. Ожирению сопутствует нарушение эндотелиальной функции сосудистой стенки, оно нередко сопровождается нарушениями со стороны иммунной системы и, соответственно, повышенной продукцией провоспалительных цитокинов.

Если широко посмотреть на такие коморбидные состояния, как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, подагра, синдром поликистозных яичников, бесплодие, андрогендефицитные состояния у мужчин, эректильная дисфункция и опять бесплодие и ряд других, можно понять, что всех их объединяет избыточная масса тела. А непосредственным механизмом, отвечающим за столь масштабные изменения в организме, является инсулинорезистентность, которая наблюдается более чем у 80% лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Рисунок 2. Число больных сахарным диабетом (по результатам исследования Nation)



Инсулинорезистентность может быть генетически обусловлена, это так называемая первичная инсулинорезистентность, на фоне которой развивается ожирение. Но нужно отметить, что у современного поколения людей культ еды.

– Предупредить легче, чем лечить, – это известно всем. Какие, на Ваш взгляд, есть возможности профилактики эпидемии ожирения?

– По сути, люди сейчас постоянно жуют, причем высококалорийную еду. Пища стала легкодоступной. Изобилие еды, практически неконтролируемая активная реклама формируют у людей чрезмерные пищевые потребности. Реклама по ТВ высококалорийной продукции и фастфуда с использованием образов спортивных, мускулистых молодых людей и стройных девушек особенно увлекает молодежь. К сожалению, молодежь не понимает, что эти модели не пользуются рекламируемым продуктом, иначе бы они так не выглядели. К сожалению, молодежь «идет на поводу». Я считаю, что такие же ограничения, которые есть в рекламе табачных и алкогольных изделий, должны быть и для рекламы высококалорийной и сладкой продукции. Нужна государственная программа, чтобы бороться с ожирением.

Сегодня в научной литературе проблема ожирения достаточно хорошо освещается. Выходит множество монографий, статей. Однако необходимо донести до населения результаты имеющихся научных достижений. Потому что отношение к ожирению лишь как к косметической проблеме – это трагедия общества.

Можно часто видеть программы на ТВ с приглашенными тучными людьми, которые с улыбкой говорят о том, что нужно любить себя таким, каков ты есть, и не испытывать психологического дискомфорта. А я считаю, что его надо чувствовать. Такие передачи вредны. Ожирение – это серьезное заболевание. Болезнь не может быть к лицу. Можно привести пример с туберкулезом. В начальной стадии активного туберкулеза пациенты похудевшие, стройные, у них всегда влажная бледная кожа и легкий румянец на щеках, лучистый взгляд. Можно ли сказать: «Как тебе идет туберкулез, не лечись»? Так же и с ожирением. Это опасное заболевание. В последние годы активно обсуждается и частота онкологических заболеваний при ожирении. Колоректальный рак в 40% случаев связан с ожирением, рак молочной железы – в 20–25%.

Поэтому борьба с ожирением должна стать первоочередной задачей медицины и здравоохранения. В нее должны быть вовлечены и государственные структуры, СМИ. Необходима и просветительская работа среди населения, в которую должно быть включено врачебное сообщество. Ожирение – междисциплинарная проблема. Любой врач, к которому впервые явился пациент с ожирением, должен активно им заниматься.

– Ашот Мусаелович, существуют ли на сегодняшний день эффективные и безопасные методы лечения ожирения?

– Подходы к лечению ожирения сегодня хорошо разработаны и сочетают изменение образа жизни, меди-

каментозную терапию, хирургическое лечение. Имея длительный опыт работы с пациентами с ожирением, я должен сказать, что одно лишь изменение образа жизни, включая, естественно, диетотерапию и физическую активность, способно привести к снижению массы тела. Я уверен, что нет такого пациента с избыточной массой тела или ожирением, который когда-либо с помощью диеты и физических упражнений с той или иной степенью успеха не снижал вес. Но поддержать достигнутое удается единицам. Счастливицам с огромной силой воли. Подавляющее большинство, 99%, через какое-то время возвращаются к исходному весу, а чаще – с дополнительным плюсом. Поэтому изменение образа жизни должно быть краеугольным камнем при любом подходе к лечению – и медикаментозном, и хирургическом. Нет такого чудотворного препарата, который бы снижал вес без усилий со стороны пациента. Люди, стремящиеся избавиться от лишнего веса, должны знать, что лекарства облегчают соблюдение диеты, облегчают поддержание нового пищевого поведения. Но не замещают диету.

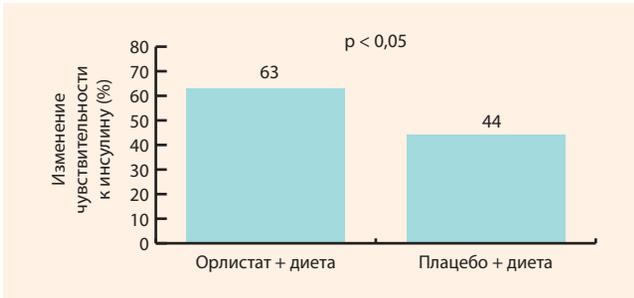
Что касается хирургического лечения, сегодня очень широко и активно внедряются бариатрические вмешательства, но они преимущественно показаны в случаях чрезмерного, патологического ожирения. Когда ИМТ приближается к 40 или выше, бариатрическая или, точнее, метаболическая хирургия проводится по жизненным показаниям. В более легких случаях показана медикаментозная терапия.

История медикаментозной терапии ожирения – одна из самых драматичных страниц современной медицины. Большое количество лекарственных препаратов для лечения ожирения, которые выходили на рынок, вскоре с него отзывались из-за возникновения нежелательных побочных эффектов. Эти препараты преимущественно относились к средствам центрального действия, аноректикам. Их эффекты в отношении снижения аппетита реализовывались через центральные структуры. Конечно, модуляция различных структур в ЦНС давала определенные нежелательные эффекты. В этом причина их отзыва.

Самыми безопасными являются препараты периферического действия. Оригинальным препаратом в этой группе является орлистат. Препарат очень давно присутствует на рынке и из года в год демонстрирует свою высокую эффективность и безопасность. Что представляет собой орлистат? Это ингибитор желудочно-кишечных липаз, которые в норме расщепляют жиры, поступающие с пищей, на свободные жирные кислоты, триглицериды и так далее. Орлистат препятствует расщеплению пищевых жиров, они остаются в кишечнике и выводятся с калом.

Таким образом, потеря жира приводит к потере калорий и, соответственно, к снижению веса. Достоверное снижение массы тела отмечалось в исследованиях XENDOS ($p < 0,001$) и X-PERT ($p < 0,001$) через 1 год терапии. Более того, эффективность терапии орлистатом 120 мг три раза в день сохранялась в течение 4 лет в исследовании XENDOS. В исследовании XENDOS было четко пока-

Рисунок 3. Терапия орлистатом 120 мг 3 раза в день достоверно улучшала чувствительность к инсулину у пациентов с СД 2 через 6 месяцев терапии по сравнению с плацебо (адаптировано из Kelley DE, Kuller LH et al. *Diabetes care*, 2004, 27(1): 33-40)



зано, что терапия орлистатом по 120 мг три раза в день в сочетании с изменением образа жизни привела к статистически более выраженному снижению веса как в кратковременной, так и в долгосрочной перспективе по сравнению с только изменением образа жизни. Важно отметить, что число пациентов, завершивших исследование, было выше в группе терапии орлистатом 120 мг три раза в день, чем в группе терапии плацебо (52% по сравнению с 34% соответственно) через 4 года терапии. Безопасность препарата объясняется его способностью блокировать всасывание примерно 30% поступающего с пищей жира. Остальные жиры всасываются и обеспечивают свои физиологические функции. Сохраняется в полном объеме всасывание жирорастворимых витаминов, происходит синтез стероидных гормонов из холестерина. Препарат практически не поступает в кровь, поэтому никак не взаимодействует с другими лекарственными средствами.

Как было сказано выше, инсулинорезистентность лежит в основе метаболического синдрома, ведущим клиническим проявлением которого является висцеральное ожирение. Во многом адипокины, вырабатываемые висцеральными адипоцитами, повинны в той коморбидности, о которой мы говорили в начале нашей беседы. Терапия орлистатом 120 мг три раза в день в сочетании с гипокалорийной диетой достоверно ($p < 0,05$) улучшала чувствительность к инсулину (при оценке с использованием метода гликемических клэмпов) через 6 месяцев терапии по сравнению с плацебо (рис. 3).

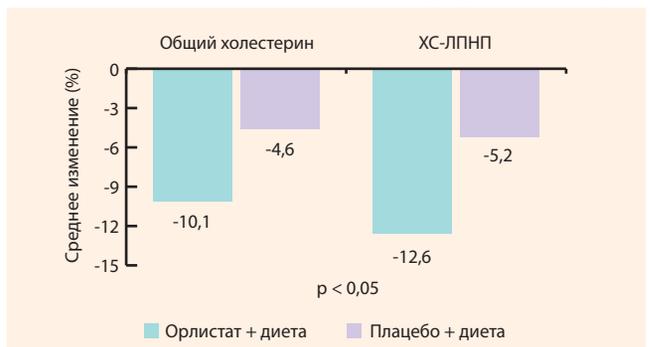
Исследования орлистата у больных с ожирением и сахарным диабетом 2 типа показали возможность у части пациентов достижения ремиссии диабета с полной отменой сахароснижающих препаратов и со снижением массы тела на 15–20% от исходной массы. У остальных пациентов произошло снижение дозы антидиабетических препаратов в разной степени. Некоторые сахароснижающие препараты стимулируют увеличение массы тела. Терапевтически индуцированное увеличение веса часто является серьезной проблемой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так как многие пациенты уже имеют избыточный вес или ожирение при начале прове-

дения сахароснижающей терапии. Для эффективной терапии сахарного диабета нередко необходимо назначение большого количества фармацевтических препаратов. При назначении пероральных сахароснижающих препаратов прием каждого средства ассоциируется с развитием разных побочных эффектов, которые препятствуют нормализации гликемического контроля и приверженности этой терапии. Следовательно, любой терапевтический режим, позволяющий прекратить или снизить дозу принимаемых препаратов, обладает рядом преимуществ по сравнению с режимом, который не имеет таковых.

У части пациентов на инсулинотерапии исчезла потребность в инсулине. Одновременно у этих пациентов наблюдалось снижение систолического и диастолического артериального давления. Результаты исследований XXL и X-PERT показали, что терапия орлистатом по 120 мг три раза в день достоверно снижала систолическое и диастолическое давление у пациентов с нормальными показателями артериального давления, большее снижение систолического и диастолического давления отмечалось у пациентов с артериальной гипертензией. Антигипертензивный эффект орлистата 120 мг три раза в день зависит от снижения массы тела. Результаты исследования демонстрируют важность снижения массы тела и ограничения жиров в потребляемой пище для контроля показателей артериального давления и показывают, что, в отличие от других препаратов для снижения веса, орлистат 120 мг три раза в день не увеличивает артериальное давление.

Также наблюдался положительный эффект снижения холестерина, части пациентов удавалось отказаться от статинов или снизить их дозу (рис. 4). Положительные эффекты кратковременной терапии орлистатом 120 мг три раза в день на липидный профиль у пациентов с ожирением также отмечались после длительных периодов терапии и были показаны в рандомизированном двойном слепом исследовании пациентов с ожирением (ИМТ 30–43 кг/м²), находившихся на терапии орлистатом 120 мг три раза в день или плацебо в сочетании с

Рисунок 4. Снижение уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП через 1 год терапии орлистатом 120 мг 3 раза в день (адаптировано из Muls E, Kolanowski J, Scheen A et al. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, 25(11): 1713-1721)



гипокалорийной диетой в течение 1 года. В то время как уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности снизились (примерно на 8% каждый) в обеих группах в период фазы включения в исследование, последующее снижение уровней ОХ и ХС-ЛПНП через 1 год наблюдалось только в группе терапии орлистатом 120 мг три раза в день; при этом уровни ОХ и ХС-ЛПНП выросли в группе плацебо. Был также подтвержден независимый от потери веса эффект снижения уровня липидов при терапии орлистатом по 120 мг три раза в день.

Особое значение имеет способность препарата при длительном применении поддерживать достигнутые результаты. Например, есть исследования, где пациенты принимали препарат по 4 года.

Прием орлистата дисциплинирует пациентов вести здоровый образ жизни. И даже после отмены препарата они продолжают соблюдать режим питания. Но бывают случаи – новогодний стол или свадебный, гости, юбилей. После достижения определенных целевых показателей по массе тела орлистат можно использовать как «банкетную таблетку», по требованию. Нарушил режим – выпил капсулу однократно. Пациенты должны знать о побочных нежелательных эффектах препарата. Но я бы их не называл так, например, маслянистые выделения из прямой кишки. Это же, наоборот, действие препарата,

который был принят с целью предотвратить массивное поступление пищевого жира в кровь. Препарат эффективно предотвратил его. И не вина препарата, что человек съел такое количество жира, что сфинктеры не смогли удержать его в кишечнике. Это явление лежит в основе механизма действия препарата. Дисциплинированный пациент не имеет никаких проблем с приемом орлистата. Поэтому я и не называю вытекание жира нежелательным явлением. Других особенных нежелательных явлений у препарата нет. С осторожностью его следует принимать пациентам с желчекаменной болезнью, необходимо проконсультироваться с врачом перед началом применения препарата.

Таким образом, сегодня не вызывает сомнений, что при снижении веса можно улучшить течение сахарного диабета 2 типа, а в ряде случаев – ввести в состояние ремиссии. Известно также, что снижение массы тела приводит к снижению систолического артериального давления. Поэтому борьба с ожирением – это улучшение не только общего состояния пациента, это еще и большая экономическая выгода, потому что снижаются дозы препаратов – антилипидемических, антидиабетических, антигипертензивных. Или полностью пропадает необходимость в них.



Беседовала Ирина Филиппова



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛИРАГЛУТИДОМ 3 МГ

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ожирение – хроническое заболевание, ассоциированное с кардиометаболическими факторами риска, в первую очередь сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. В 2016 г. в России зарегистрирован новый препарат для лечения пациентов с ожирением лираглутид 3,0 мг, являющийся аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1. Учитывая актуальность проблемы, приводим клинический случай, демонстрирующий эффективность терапии лираглутидом 3,0 мг/сут у пациентки с ожирением и его влияние на метаболические факторы риска.

Ключевые слова: ожирение, лираглутид 3,0 мг/сут, аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1.

K.A. KOMSHILOVA, PhD in medicine, E.A. TROSHINA, Corr. Member of RAS, MD, Prof.
 National Medical Research Centre of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

EFFICACY OF LIRAGLUTIDE 3 MIG THERAPY IN OBESITY AND ASSOCIATED DISEASES

Obesity is a chronic disease associated with cardiometabolic risk factors, primarily cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. In 2016, Russia registered a new drug for treating obese patients - liraglutide 3.0 mg, which is an analogue of human glucagon-like peptide-1. Given the urgency of the problem, we present a clinical case that shows the efficacy of therapy with liraglutide 3.0 mg daily in a patient with obesity, and its effect on metabolic risk factors.

Keywords: obesity, liraglutide 3.0 mg once daily, analogue of human glucagon-like peptide-1.

Эпидемия избыточного веса и ожирения является одной из наиболее острых проблем здравоохранения во всем мире. Рост распространенности ожирения и ассоциированных с ним сахарного диабета 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистых (ССЗ) и других заболеваний, представляет собой глобальную медицинскую проблему, сопряженную со значительно возрастающим риском заболеваемости и смертности.

Избыточное накопление жира, в особенности висцерального, является составной частью общего кардиометаболического риска, увеличивающего вероятность развития и прогрессирования ССЗ и СД2, лидирующих среди причин смертности во многих странах мира [1].

Известно, что риск развития сопутствующих ожирению заболеваний повышается по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) и ассоциируется преимущественно с висцеральным типом ожирения, который является независимым от степени ожирения фактором риска развития СД2 и ССЗ. Частота и выраженность инсулинорезистентности, являющейся ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома, возрастают при увеличении общей жировой массы организма, особенно в висцеральной области. Поэтому в первую очередь в комплексном лечении ожирения должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира и связанных с ним факторов риска.

Учитывая вышесказанное, чрезвычайно важным является эффективное лечение ожирения и снижение заболе-

ваемости и смертности от ССЗ, СД2 и их осложнений. Мероприятия, направленные на снижение массы тела, и особенно массы висцерального жира, оказывают благоприятное влияние на большинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Даже умеренное снижение массы тела на 5–10% от исходной уже сопровождается выраженным уменьшением частоты сопутствующих заболеваний.

Поскольку основными причинами ожирения является избыточная калорийность пищи в совокупности с малоподвижным образом жизни, основу лечения составляет модификация образа жизни, основанная на коррекции питания и расширении объема аэробных физических нагрузок. Однако не всем пациентам удается изменить сложившиеся годами привычки в питании, образе жизни и достичь положительных результатов лечения. В таком случае для повышения эффективности терапии ожирения используется фармакотерапия, которая позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела.

Известно, что ИМТ от 18,5 до 25 кг/м² является нормальным диапазоном и обусловленные весом вероятные риски для здоровья у лиц с таким ИМТ минимальные, в то время как ожирение (ИМТ 25–30) имеет очевидные доказанные неблагоприятные последствия для здоровья. В то же время некоторые клиницисты все еще придержи-

ваются мнения, что ИМТ 25 кг/м^2 является слишком низким для использования в качестве критерия диагностики ожирения, тогда как другие утверждают, что диагностировать и лечить ожирение как хроническое заболевание необходимо раньше. Подобное расхождение во мнениях, вероятно, связано с тем, что ИМТ указывает главным образом на объем, а не на распределение жира в организме, которое может быть даже более опасным. При этом независимо от ИМТ висцеральный жир связан с отдельными компонентами метаболического синдрома и является независимым фактором сердечно-сосудистого риска даже при нормальных значениях ИМТ [2, 3].

Учитывая повышенный сердечно-сосудистый риск, при наличии висцерального ожирения медикаментозная терапия может быть назначена уже при $\text{ИМТ} \geq 27$. Важно отметить, что фармакотерапия ожирения не используется в качестве монотерапии, а эффективна лишь в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни.

Основными задачами фармакотерапии являются: достижение клинически значимого снижения массы тела (более 10% от исходной массы тела); компенсация имеющихся метаболических нарушений; улучшение переносимости лечения; повышение приверженности больных лечению; предотвращение рецидивов заболевания [4].

Исходя из возложенных на них задач, препараты для лечения ожирения должны иметь установленный механизм действия, клинически значимо снижать массу тела, положительно влиять на сопутствующие ожирению метаболические нарушения (дислипидемию, СД2, ССЗ и т. д.), иметь преходящие побочные эффекты, не вызывать зависимости и быть эффективными и безопасными при длительном применении.

В 2016 г. в России был зарегистрирован препарат для лечения пациентов с ожирением лираглутид $3,0 \text{ мг/сут}$, являющийся аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1.

Лираглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, имеющий 97% гомологичности аминокислотной последовательности эндогенному человеческому ГПП-1. ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. В исследованиях на животных введение лираглутида приводило к его захвату в специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации ГПП-1R усиливал сигналы о насыщении и ослаблял сигналы о голоде, тем самым приводя к уменьшению массы тела. Фармакокинетические свойства препарата позволяют его применять 1 раз в день.

Лираглутид уменьшает массу тела у человека преимущественно посредством уменьшения массы жировой ткани за счет уменьшения потребления пищи и регуляции аппетита с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи.

Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозо-

зависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы также включает небольшую задержку опорожнения желудка.

Результаты проведенных в мире долгосрочных клинических исследований подтверждают не только значимую эффективность лираглутида $3,0 \text{ мг/сут}$ в отношении снижения массы тела у пациентов с ожирением, но и его положительное влияние на метаболические показатели [5–7].

Согласно данным литературы, терапия лираглутидом $3,0 \text{ мг/сут}$ в комбинации с модификацией образа жизни является эффективной для лечения и коррекции ассоциированных с ожирением кардиометаболических нарушений, поскольку способствует более эффективному снижению массы тела и жировой ткани в организме и, кроме того, приводит к улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Лечение, включающее прием лираглутида $3,0 \text{ мг/сут}$ в комбинации с мероприятиями по модификации образа жизни, является хорошо переносимым, безопасным, эффективным в отношении воздействия на ключевые патофизиологические основы ожирения – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, что в совокупности способствует снижению общего кардиометаболического риска и улучшению качества и прогноза жизни у данной категории пациентов.

Учитывая актуальность проблемы, приводим клинический случай, демонстрирующий эффективность лечения ожирения лираглутидом $3,0 \text{ мг/сут}$ на метаболические факторы риска.

Пациентка Н., 38 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на избыточный вес, отеки нижних конечностей, одышку при физической нагрузке, отсутствие наступления беременности.

Из анамнеза известно: постоянная прибавка массы тела с детства; вес в 28 лет – 70 кг. С 2007 г. на фоне психоэмоциональной нагрузки прогрессирующее увеличение массы тела до 100 кг. Минимальный вес после 18 лет – 70 кг, максимальный – 105 кг. Предпринимались различные попытки снижения массы тела: диеты (-10 кг за 2 недели), прием сибутрамина в дозе 15 мг (снижение массы тела до 85 кг с удержанием веса до 1,5 лет с последующим набором), прием орлистата (отменен в связи с побочными явлениями со стороны ЖКТ). Физические нагрузки – нерегулярные. Аппетит повышен, гиперфагическая реакция на частые стрессы, постоянное подавленное настроение. Наследственность отягощена по ожирению и СД2 по материнской линии. Сопутствующие заболевания – отрицает.

По данным анализа дневника питания выявлено превышение суточной калорийности рациона $> 3500 \text{ ккал}$, содержание жиров $> 150 \text{ г}$ ($> 40\%$). Пищевые пристрастия: сладкое, хлеб, выпечка, жирные виды мяса, сливочное масло. Прием пищи 3 раза в сутки, преимущественно в вечернее время.

При осмотре: рост – 159 см, масса тела – 105,3 кг, окружность талии – 107,0 см, $\text{ИМТ} = 41,7 \text{ кг/м}^2$, АД = 125/80 мм рт. ст., ЧСС = 82 уд/мин.

Данные клинико-лабораторных обследований:

- Липидный спектр: общий холестерин – 5,78 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,89 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,01 ммоль/л, триглицериды – 1,84 ммоль/л.
- Углеводный обмен: HbA1c = 5,1%, глюкоза плазмы натощак – 5,8 ммоль/л, ОГТТ: глюкоза (0 мин) – 5,37 ммоль/л, глюкоза (120 мин) – 4,55 ммоль/л.
- Биохимические параметры: креатинин – 70 мкмоль/л, мочевины – 5,01 ммоль/л, мочевины кислоты – 323 мкмоль/л, кальций общий – 2,28 ммоль/л, АСТ – 18,4 Ед/л, АЛТ – 19,2 Ед/л.
- Гормональные анализы: ТТГ – 2,63 мЕД/л, кальцитонин – 1,4 пг/мл, пролактин – 18,3 нг/мл, ИРИ – 17,1 мкЕд/мл, кортизол – 21,3 нмоль/л (ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона).

Таким образом, по результатам обследования были исключены эндокринные причины ожирения (гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперкортицизм). Диагностирована дислипидемия, нарушений углеводного обмена выявлено не было.

По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены эхографические признаки умеренной гепатомегалии, жирового гепатоза, деформации желчного пузыря, диффузных изменений ткани поджелудочной железы (липоматоз).

Учитывая наличие ожирения, отсутствие эффекта на фоне ранее предприняемых мероприятий по снижению массы тела (в том числе приема медикаментозных препаратов), сложности в удержании массы тела, методом выбора лечения явилась комплексная терапия: рациональное сбалансированное гипокалорийное (1400 ккал) антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, увеличение физической активности – это ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки (ходьба 30–40 мин в день) в сочетании с медикаментозной терапией лираглутидом 3,0 мг/сут (раствор для подкожного введения 6 мг/мл; картридж в шприц-ручке 3 мл).

Согласно инструкции препарат вводился подкожно один раз в сутки утром независимо от приема пищи в область живота, бедра или плеча. Начальная доза составляла 0,6 мг/сут, дальше проведена стандартная титрация дозы препарата согласно инструкции: доза увеличивалась на 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости до целевой 3 мг/сут. Противопоказаний к назначению терапии лираглутидом у пациентки не было. Пациентке даны индивидуальные рекомендации по рациональному питанию и режиму физических нагрузок.

Длительность наблюдения и лечения пациентки составила 3 месяца, после чего проведено повторное клиническое и лабораторное обследование, а также анализ эффективности и безопасности проводимой терапии.

Динамика антропометрических параметров

Уже через 1 месяц лечения лираглутидом 3,0 мг/сут наблюдалось значимое снижение массы тела на 5,3 кг (-5,0% от исходной), ИМТ уменьшился на 2,1 кг/м², ОТ на 13 см. Через 3 месяца терапии снижение МТ составило

12,3 кг (-11,7% от исходной), ИМТ – 4,9 кг/м² (ИМТ = 36,8 кг/м²), а ОТ – 20,0 см (p = 0,003) соответственно. Таким образом, через 3 месяца терапии достигнуто клинически значимое (≥10%) снижение МТ, ИМТ и ОТ, что свидетельствует о клинически значимой эффективности терапии лираглутидом 3,0 мг/сут для снижения МТ и массы висцерального жира (на что косвенно указывает значимое уменьшение ОТ).

Динамика биохимических параметров

По истечении 3 месяцев терапии отмечалось значимое улучшение параметров липидного и углеводного обмена. Уровень общего холестерина составил 5,3 ммоль/л (-0,48 ммоль/л), ХС ЛПВП – 1,2 ммоль/л (+0,31 ммоль/л), ХС ЛПНП – 3,7 ммоль/л (-0,31 ммоль/л), триглицериды – 1,5 ммоль/л (-0,34 ммоль/л), глюкозы плазмы натощак – 4,6 ммоль/л (-1,2 ммоль/л).

На основании проведенного анализа биохимических показателей можно сделать заключение о том, что терапия лираглутидом 3,0 мг/сут в комбинации с модификацией образа жизни эффективна для профилактики и коррекции имеющихся нарушений липидного и углеводного обмена, ассоциированных с висцеральным ожирением, что указывает на эффективность комплексной терапии, включающей лираглутид 3,0 мг/сут, для улучшения показателей липидного и углеводного обмена и, таким образом, снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением.

Пациентка на фоне терапии лираглутидом 3,0 мг/сут отметила значительное снижение аппетита, особенно в вечернее время, увеличение чувства насыщения и уменьшение объемов потребляемой пищи. Также пациентка отметила улучшение общего самочувствия, улучшение психоэмоционального состояния и настроения, уменьшение одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение отеков. Терапия лираглутидом 3,0 мг хорошо переносилась, в начале терапии отмечала тошноту, которая носила транзиторный характер. Каких-либо иных побочных эффектов приема лираглутида 3,0 мг за весь период терапии у пациентки отмечено не было. Показатели артериального давления и пульса у пациентки в течение 3 месяцев терапии лираглутидом 3,0 мг/сут регистрировались в пределах целевых значений.

Учитывая значимое снижение массы тела, отсутствие подобных эффектов, терапию лираглутидом 3,0 мг/сут решено было пролонгировать до 1 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, суммируя результаты анализа эффективности терапии лираглутидом 3,0 мг/сут в сочетании с модификацией образа жизни у пациентки с ожирением, можно сделать заключение о том, что терапия, включающая прием лираглутида 3,0 мг/сут в течение 3 месяцев, явилась эффективной в отношении снижения массы тела и жировой ткани в организме и, кроме того, привела к улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Представленные данные еще раз доказывают клиническую эффективность лираглутида 3,0 мг/сут в отноше-

нии лечения ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, что полностью согласуется с данными ранее проведенных многочисленных исследований.

Лечение, включающее прием лираглутида 3,0 мг/сут в комбинации с мероприятиями по модификации образа жизни, является хорошо переносимым, безопасным,

эффективным в отношении воздействия на ключевые патофизиологические основы ожирения – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, что в совокупности способствует снижению общего кардиометаболического риска и улучшению качества и прогноза жизни у данной категории пациентов.



Работа выполнена в рамках реальной клинической практики по инициативе и при личном участии авторов. Материалы опубликованы при финансовой поддержке компании «Ново Нордиск». «Ново Нордиск» не оказывала влияния на содержание публикации, не участвовала в сборе, обработке и анализе данных. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Комшилова К.А. выступает с лекциями от компаний «Ново Нордиск», MSD, Berlin-Chemie, Roshe и др., а также принимает участие в клинических исследованиях, поддерживаемых компаниями «Ново Нордиск».

Трошина Е.А. – член Европейского экспертного совета по ожирению; выступает с лекциями от компаний «Ново Нордиск», «Промомед», MSD, Berlinchemie, Roshe и др., является членом консультационных советов, а также принимает участие в клинических исследованиях, поддерживаемых компаниями «Ново Нордиск», «Промомед».

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998.
2. Bosello O and Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obesity reviews?* 2000, 1: 47-56.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*, 2004, 364(9438): 937–52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
4. Jensen MD, Ryan MD, Donato SM, et al. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society Published by The Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(suppl 2): 5-39.
5. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*, 2013 Feb, 37(2): 322.
6. Dombrowski SU, Knittle K, et al. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, 2014, 348: 2646.
7. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*, 2013 Nov, 37(11): 1514.

Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличает четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама



www.asurgery.ru

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

КОСТНЫЕ И ВНЕКОСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D, А ТАКЖЕ

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ЕГО ДЕФИЦИТА

Общеизвестна решающая роль витамина D в поддержании здоровья опорно-двигательной системы. С учетом высокой распространенности нарушений кальций-фосфорного обмена в данной статье мы рассмотрим некоторые аспекты дисфункции метаболизма костей, вызванные дефицитом витамина D. Кроме того, недавние исследования показали, что внекостные эффекты витамина D так многообразны и значительны, что позволяют трактовать его роль в организме как глобального регулятора гомеостаза организма. В связи с этим в настоящем обзоре мы проанализируем и обобщим плеiotропные эффекты витамина D, касающиеся его влияния на самые разные органы и системы организма, а также приведем результаты некоторых исследований, убедительно продемонстрировавших, что оптимальный уровень витамина D в крови оказывает благотворное влияние на здоровье и защищает организм человека от множества болезней цивилизации. Будут рассмотрены подходы по медикаментозной коррекции недостаточности или дефицита витамина D, приведен клинический случай, показывающий трудности диагностики и лечения гиповитаминоза D.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, плеiotропные эффекты, аналоги витамина D.

V.V. SALUKHOV, MD, Prof., E.A. KOVALEVSKAYA, V.V. KURBANOVA
S.M. Kirov Military Medical Academy

OSTEAL AND EXTRAOSTEAL EFFECTS OF VITAMIN D AND ITS OPPORTUNITIES OF MEDICATION CORRECTION OF ITS DEFICIENCY
A well-known crucial role of Vitamin D is in the maintenance of musculoskeletal system. In terms of high prevalence of violations of calcium-phosphorus metabolism, in the following article we will touch upon some aspects bone metabolic dysfunction, caused by Vitamin D deficiency. Moreover, recent researches reveal that the great amount of Vitamin D and their importance lead us to calling it a global regulator of homeostasis of human body, so below we are to analyze and generalize the pleiotropic effects of Vitamin D, concerning its influence on organs and systems of organs. Also in this article we bring up the results of some researches, which have persuasively demonstrated that the optimal level of Vitamin D in blood has a positive effects on a humans health and protects it from many more diseases of civilization. Futhermore, there are going to be regarded various methods for medication correction of vitamin D deficiency, and one clinical case of an inadequate diagnosis and treatment of hypovitaminosis D.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, pleiotropic effects, vitamin D analogs.

В многочисленных исследованиях последнего десятилетия было убедительно показано, что обеспеченность организма человека достаточным количеством витамина D не только влияет на состояние здоровья скелета и мышечной ткани, но и существенным образом определяет профилактику заболеваний других органов и систем.

Открытие витамина D принадлежит британскому фармакологу Эдварду Мелланби, который в 1919 г. описал образование некоего «антирахитического вещества» при облучении ультрафиолетом кожи. Структура витамина D описана немецким ученым Адольфом Виндаусом, за что в 1928 г. ему была вручена Нобелевская премия по химии. До 80-х гг. прошлого века роль витамина D сводилась исключительно к антирахитическому средству для детей, а содержание этого витамина у взрослых не вызывало ни научного, ни практического интереса. Однако в настоящее время после открытия рецепторов к витамину D в различных органах и тканях можно говорить об эпохе ренессанса в его изучении [1, 2]. Все больше исследуются плеiotропные – внекостные – эффекты витамина D, в результате чего обнаружена взаимосвязь между его

дефицитом и различными метаболическими нарушениями, заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной, репродуктивной и других систем. Благодаря этим работам, в настоящее время недостаточное количество витамина D представляется далеко не только как одна из главных причин остеопороза, но и как комплексная проблема для всего метаболизма, ассоциированная с развитием онкологических заболеваний, ожирения и сахарного диабета и др. [2].

По данным масштабных эпидемиологических исследований, проводимых во всем мире, выяснилось, что дефицит витамина D у взрослых широко распространен как в странах северных широт, так и в благополучных южных странах вне зависимости от уровня инсоляции [3–5]. Например, 60 и 72% постменопаузальных женщин в Канаде и Индонезии соответственно страдают гиповитаминозом D [6, 7]. Значительный дефицит кальцидиола (менее 10 нг/мл) очень распространен в странах Южной Азии и на Ближнем Востоке [8, 9]. В России, по данным различных отечественных исследований, ситуация сопоставима с мировыми трендами – дефицит кальцитриола наблюдается в различных регионах и во всех возрастных группах [10–14].

Положение дел в нашей стране усугубляется еще и тем, что большая часть Российской Федерации расположена севернее широты 35-й параллели, в результате чего из-за угла падения солнечных лучей витамин D в коже человека не вырабатывается с ноября по март, вне зависимости от продолжительности пребывания на солнце [15, 16].

ВИТАМИН D И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

В соответствии с исторической традицией витамин D относят к группе жирорастворимых витаминов, причем под витамином D понимают целую группу родственных веществ – секостероидов (витамины D₁, D₂, D₃, D₄, D₅). В отличие от других витаминов, витамин D поступает в организм в метаболически неактивной форме и имеет специфические рецепторы, локализованные в ядрах клеток многих органов и тканей, демонстрируя, таким образом, свойства стероидного гормона (или D-гормона).

Гормональной активностью обладает его дважды гидроксированная форма – кальцитриол – продукт эндогенного превращения витамина D₃ (холекальциферола). Холекальциферол имеет как эндогенное происхождение (синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей из предшественника 7-дегидрохолестерина), так и экзогенное (из животной пищи: рыбьего жира, печени, яичного желтка) (табл.).

Таблица. Метаболиты витамина D и его источники

Животного происхождения	Растительного происхождения
7-дегидрохолестерин (предшественник)	эргостерол (предшественник)
холекальциферол (витамин D ₃)	эргокальциферол (витамин D ₂)
кальцидиол (25-гидроксивитамин D ₃) 25(OH)D	эркальцидиол (25-гидроксивитамин D ₂)
кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D ₃) 1,25(OH) ₂ D	эркальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D ₂)

Все остальные продукты питания практически лишены витамина D. В связи с этим в ряде стран его специально добавляют в некоторые продукты, например в молоко, фруктовые соки, маргарин. Напротив, витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм только с растительными продуктами питания (хлеб, молоко), причем весьма ограниченно [15, 17]. Эндогенное образование витамина D₃ – многофазный процесс, состоящий из нескольких стадий:

- биосинтеза сквалена и холестерина;
- превращения холестерина в провитамин D₃ – 7-дегидрохолестерин;
- образования провитамина D₃ в ходе неферментативной фотохимической реакции, зависимой от ультрафиолета;
- термической трансформации провитамина D₃ в витамин D₃ [15].

Синтезируясь в коже или поступаая в организм с пищей, витамин D преобразуется в более активные метаболиты путем сложных превращений в печени и почках. В печени под действием фермента 25-гидроксилазы превращается в 25-гидроксисхолекальциферол (кальцидиол) (25 (OH) D), являющийся основной формой. Затем, после поступления кальцидиола в почки, путем циркуляции в крови вместе с витамином D-связывающим белком – транскальциферинем 25 (OH) D повторно гидроксилируется на уровне митохондрий с помощью фермента α1-гидроксилазы в наиболее активный метаболит – 1,25-дигидроксикальциферол и 24,25-дигидроксикальциферол.

В настоящее время недостаточное количество витамина D представляется далеко не только как одна из главных причин остеопороза, но и как комплексная проблема для всего метаболизма, ассоциированная с развитием онкологических заболеваний, ожирения и сахарного диабета и др.

При достаточной и регулярной инсоляции потребность в витамине D полностью обеспечивается фотохимическим синтезом его в коже. Именно фотохимические стадии во многих аспектах являются определяющими и лимитирующими в деятельности D-гормональной системы. Пищевой источник витамина D выполняет лишь компенсирующую роль в случаях эндогенного дефицита. Активность фотохимических стадий синтеза кальцитриол находится в прямой зависимости от интенсивности, а также спектрального состава УФ-облучения и в обратной – от степени пигментации (загара) кожи. Наличие пигмента при сформированном загаре существенно увеличивает время достижения максимума накопления провитамина D в коже, вместо 15 минут – 3 часа. Летний загар и зимняя депигментация людей в северных широтах позволяют регулировать интенсивность образования витамина D в коже [3, 15].

Эффекты витамина D многогранны. Это обусловлено тем, что рецепторы к витамину D (VDR) выявлены более чем в 40 тканях организма человека [2]. Лишь некоторые клетки, такие как эритроциты, гладкомышечные клетки матки, клетки Пуркинью головного мозга, не имеют VDR [1, 15]. Этим и обусловлена множественность точек приложения кальцитриола.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН И ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ (КОСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ)

Нарушения обмена кальция (Ca) различного генеза имеют широкую распространенность и разнообразную клиническую картину, причем проявления изменений метаболизма Ca дебютируют уже в далеко зашедших случаях, и их коррекция требует длительной, дорогостоящей и не всегда успешной терапии. Основной причиной

нарушений метаболизма кальций-фосфорного обмена является дефицит витамина D [18].

Кальций-фосфорный обмен в организме находится под регуляторным воздействием многокомпонентной гормональной системы, важнейшими звеньями которой являются: витамин D и его активная форма кальцитриол, паратиреоидный гормон (ПТГ), тиреокальцитонин, а также гормон роста, половые гормоны, пролактин, инсулин и ряд других [19, 20]. ПТГ – один из главных регуляторов гомеостаза Ca, фосфора и костного метаболизма. Синтезируется паратироцитами околотитовидных желез. При снижении уровня Ca по механизму отрицательной обратной связи происходит увеличение секреции ПТГ, что повышает уровень ионизированного Ca в крови. Под влиянием ПТГ в костной ткани возникает стимуляция костной резорбции путем активации остеокластов и остеоцитов, с последующей мобилизацией Ca из костного депо.

Функциональным антагонистом ПТГ является кальцитонин – гормон, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы [21]. Его основная биологическая роль – снижение Ca в крови, а орган-мишень кальцитонина – костный матрикс. При повышении в крови уровня Ca по принципу отрицательной обратной связи происходит стимуляция секреции кальцитонина, что вызывает торможение костной резорбции за счет снижения активности и количества остеокластов, повышение выведения Ca и фосфора в почечных канальцах, усиление отложения Ca в костную ткань.

Кальцитриол необходим для развития и поддержания функций опорно-двигательного аппарата в течение всей жизни человека. Без кальцитриола усваивается только 10–15% Ca из продуктов питания и 60% фосфора, в то время как при нормальном содержании витамина D всасывается 30–40% и 80% соответственно [22]. Кальцитриол связывается со специфическими рецепторами энтероцитов и обеспечивает активный перенос ионизированного Ca из клеток кишечника в межклеточное пространство [23].

Кроме этого, получены доказательства наличия у витамина D анаболического эффекта в отношении скелета: он стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста- β и инсулиноподобный фактор роста – 2, а также повышает плотность рецепторов к соматомедину С, что обуславливает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку. Одновременно происходит ускорение синтеза коллагена I типа и белков костного матрикса (остеокальцина и остеопонтинина), которые играют важную роль в минерализации и метаболизме костной ткани. Наряду с этим, синтез минорного активного метаболита витамина D – 24,25-дигидроксикальциферола – имеет большое значение для ускорения заживления микропереломов и формирования микроскопических костных мозолей, что повышает плотность костей. Также кальцитриол – один из ключевых эндокринных факторов регуляции образования ПТГ, оказывающий прямое супрессивное влияние на синтез и высвобождение ПТГ, а также подавляющий его эффекты на кость [24]. Имеются данные, что витамин D повышает

уровень матричной рибонуклеиновой кислоты кальцитонина и снижает образование предшественника ПТГ [15, 16]. При значениях 25(OH) D менее 30 нг/мл достоверное снижение абсорбции кальция в кишечнике сопровождается повышением секреции ПТГ. При этом ПТГ увеличивает канальцевую реабсорбцию Ca и повышает продукцию в почках кальцитриола из кальцидиола, а также стимулирует остеобласты, которые активируют трансформацию преостеокластов в остеокласты, что приводит к остеопении и повышению риска переломов [22]. Таким образом, под действием кальцитриола в костной ткани идут два, с одной стороны разнонаправленных, а с другой – взаимосвязанных процесса.

Холекальциферол имеет как эндогенное происхождение (синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей из предшественника 7-дегидрохолестерина), так и экзогенное (из животной пищи: рыбьего жира, печени, яичного желтка)

Остеокласты осуществляют резорбцию кости, обеспечивая повышение сывороточного уровня кальция и фосфора с последующим образованием гидроксипатитов. В то же время посредством активации остеобластов кальцитриол усиливает синтез остеокальцина, остеопонтинина, коллагена, необходимых для минерализации и функционирования вновь формирующейся кости [24]. VDR выявлены в поперечнополосатых и гладкомышечных волокнах. Действие гормона, опосредованное данными рецепторами, направлено на регуляцию процессов роста и дифференцировки клеток в этих системах [25, 26]. Витамин D регулирует метаболизм кальция в мышечной ткани, контролируя тем самым акт сокращения и расслабления мышц. Скелетные миоциты экспрессируют VDR, при этом возрастное ослабление мышечной силы, а соответственно, и повышенная склонность к падениям объясняются как снижением плотности этих рецепторов или их аффинности, так и падением концентрации кальцитриола в крови. У лиц пожилого возраста выявлена положительная корреляция между мышечной силой и концентрацией витамина D в сыворотке крови. Так, скорость ходьбы и сила проксимальных мышц достоверно повышается при увеличении концентрации кальцидиола с 4 до 16 нг/мл и продолжает повышаться до уровня более 40 нг/мл. Метаанализ 5 рандомизированных исследований показал, что повышение поступления витамина D в организм снижает риск падений на 22% (OR 0,78, 95% CI 0,64–0,92) по сравнению с приемом только препаратов Ca или плацебо [24]. Другими словами, дефицит витамина D определяет уменьшение мышечной силы, особенно в проксимальных группах мышц, трудности при ходьбе, дегенерацию мышечных волокон (саркопения), развитие нервно-мышечного дефицита, нарушение походки, потерю устойчивости тела в пространстве, нарушение равновесия. В сочетании с замедленной реакцией совокупность этих измене-

ний ведет к падениям, обусловленным не обмороками, а двигательными расстройствами.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Имеются данные о нейропротекторном действии и влиянии витамина D на когнитивную функцию. Установлено, что кальцитриол способен проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер и связываться с VDR. Ядерные рецепторы к кальцитриолу обнаружены в нейронах головного мозга, глиальных клетках, в спинном мозге и периферической нервной системе, но максимальное их количество наблюдается в таламусе, гипоталамусе, коре головного мозга, гиппокампе – участках, отвечающих за когнитивную функцию [17]. По данным исследований D. Llewellyn и D. Lee, обнаружена прямая корреляция между нарушением когнитивной функции и степенью дефицита витамина D. Обследовано 3113 мужчин пожилого возраста, у пациентов со сниженным уровнем кальцитриола отмечалась более низкая скорость обработки данных и ответов на психологические тесты [26, 27]. Обнаруженный феномен авторы связывают с нейропротекторным действием кальцитриола, который обусловлен, по-видимому, подавлением уровня ионизированного Ca в клетках мозга. В результате снижения уровня Ca в клетках нейроны более эффективно защищаются от токсического повреждения. Кроме того, витамин D способен ингибировать фермент гамма-глутамилтранспептидазу, отвечающий за деградацию глутатиона – важнейшего фактора антиоксидантной защиты нейронов. Таким образом, кальцитриол вызывает снижение пероксида водорода и, усиливая антиоксидантную защиту мозга, оказывает дополнительную нейропротекторную активность. Также доказано участие витамина D в созревании и дифференцировке нервной ткани посредством регуляции синтеза нейротрофических агентов (фактор роста нервов и глиальный нейротрофический фактор) [17, 28].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ИММУНИТЕТ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ

Через различные механизмы кальцитриол регулирует специфический и неспецифический иммунитет. VDR идентифицированы в активированных пролиферирующих T- и B-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, но не обнаружены в лимфоцитах, которые находятся в состоянии покоя. Наличие VDR установлено также в клетках трансформированных линий лимфоцитов. Рецепторные белки, специфические для кальцитриола, обнаружены также в клетках тимуса, моноцитарно-макрофагальной линии легких и костного мозга. Клетки моноцитарно-макрофагальной линии содержат незначительное количество рецепторного белка к кальцитриолу. Высокая концентрация рецепторного белка обнаружена в CD8 лимфоцитах, значительное его количество присутствует в CD4-лимфоцитах. Доказано активное участие витамина D в регуляции иммуногенеза и клеточной пролиферации.

Таким образом, витамин D оказывает влияние практически на все механизмы неспецифической защиты, а также на иммунную систему организма в целом. Кальцитриол непосредственно модулирует пролиферацию T-лимфоцитов, подавляет развитие Th17-клеток, замедляет созревание дендритных клеток, дифференцировку B-клеток-предшественников в плазматические клетки, ингибирует продукцию Th1-ассоциированных цитокинов и костимулирующих молекул (CD40, CD80 и CD86), стимулирует продукцию Th2-ассоциированных цитокинов и др. Учитывая высокую иммуномодулирующую эффективность витамина D, считают, что его уровень в организме является важнейшим фактором, который путем стимуляции иммунной системы может эффективно снижать интенсивность течения аутоиммунных заболеваний, таких как склероз, артрит, ювенильный диабет, склеродермия, а также оказывать положительный эффект при трансплантации органов [15, 30].

На экспериментальных моделях установлено, что витамин D способен предотвращать развитие и уменьшать выраженность клинических проявлений таких заболеваний, как рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, системная красная волчанка, ревматоидный артрит [31].

Иммуномодулирующее, антипролиферативное и продифференцирующее влияние кальцитриола обуславливает и его противоопухолевый эффект. Это подтверждается многочисленными данными различных исследований [32]. В клинических испытаниях, проводимых в течение четырех лет, установлено, что назначение витамина D в дозе 1100 международных единиц (МЕ) приводит к снижению относительного риска развития рака на 60%.

Кальций-фосфорный обмен в организме находится под регуляторным воздействием многокомпонентной гормональной системы, важнейшими звеньями которой являются: витамин D и его активная форма кальцитриол, паратиреоидный гормон, тиреокальцитонин, а также гормон роста, половые гормоны, пролактин, инсулин и ряд других

Заболеваемость раком поджелудочной железы в выборке более чем из 120000 человек снизилась на 43%. А проведенное эпидемиологическое исследование, включившее не менее 4 млн человек в 13 странах, показало весьма значительное различие в заболеваемости раком между «более солнечными» и «менее солнечными» странами [33]. По данным W.B. Grant, выявлена обратная корреляция между образованием витамина D под воздействием ультрафиолета и частотой заболеваемости различными видами злокачественных новообразований (шейки матки, молочной железы, мочевыводящих путей, предстательной железы, сигмовидной кишки, матки, верхних отделов желудочно-кишечного тракта и др.) [34]. В результате рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проводимого в течение 4 лет у 1179 женщин постменопаузального возраста, установлена связь между тера-

пией витамином D и снижением частоты возникновения и смертности от различных видов рака [35]. Вместе с тем нельзя не отметить и наличие исследований, не показавших достоверных корреляций между терапией витамином D и снижением риска онкологических заболеваний. Как, впрочем, отсутствуют и убедительные объяснения противоопухолевой эффективности витамина D. Противоречивость имеющихся данных требует проведения дальнейших исследований в этой области.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И МАССУ ТЕЛА

По данным многих доклинических исследований, установлено значение витамина D в патогенезе обоих типов сахарного диабета. У пациентов с сахарным диабетом более выражен гиповитаминоз D, чем у здоровых [19, 36]. В β -клетках ткани поджелудочной железы, как и в клетках иммунной системы, присутствуют VDR и витамин D-связывающий белок [37]. Вероятно, эффект кальцитриола на клетки поджелудочной железы может быть обусловлен прямой регуляцией витамином D внутриклеточного уровня Ca и, соответственно, секреции инсулина. В связи с этим изменение в состоянии VDR или изменение концентрации вне- и внутриклеточного Ca в условиях дефицита кальцитриола могут оказывать неблагоприятное воздействие на функциональное состояние β -клеток, приводя к уменьшению синтеза и продукции инсулина [37]. В результате ряда исследований установлено снижение риска развития сахарного диабета 1 типа (СД1) у детей при регулярном назначении витамина D. В Финляндии 10366 детей наблюдались в течение 31 года, при этом ежедневно в течение первого года жизни они получали 2000 МЕ. Доказано, что риск развития СД1 у обследуемых снизился на 80% (RR = 0,22; 95% CI 0,05–0,89), а среди детей с дефицитом кальцитриола этот риск был повышен на 200% (RR = 3,0; 95% CI 1,0–9,0) [24]. В отличие от СД1, сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой заболевание, в основе которого лежит не только дефект секреции инсулина β -клетками, но и инсулинорезистентность [37]. При СД2 витамин D увеличивает чувствительность клеток к инсулину и снижает реакцию воспаления в тканях поджелудочной железы [38]. С помощью клинических исследований установлено, что гиповитаминоз D является фактором риска для развития инсулинорезистентности вне зависимости от наличия ожирения. На основании полученных данных становится очевидным, что кальцитриол может не только участвовать в регуляции продукции инсулина в поджелудочной железе, но и контролировать чувствительность тканей к действию инсулина. Все это позволяет рассматривать дефицит витамина D как дополнительный фактор риска развития сахарного диабета [15, 37].

По результатам анализа многих исследований замечено частое сочетание недостаточности витамина D и избытка массы тела как у детей, так и у взрослых [39–41]. По-видимому, данный феномен можно объяснить секве-

страцией витамина D в подкожных жировых тканях организма и, как следствие, снижением его биодоступности [42].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ряд клинических и эпидемиологических исследований доказали зависимость между дефицитом кальцитриола и такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, клапанные кальцификации, нарушения мозгового кровообращения [43–45]. Недостаточность витамина D приводит к изменению гладкомышечных клеток стенки сосудов и ее кальцификации, дисфункции эндотелия, увеличению перекисного окисления липидов и факторов воспаления. Рецепторы к витамину D обнаружены во всех клетках сердечно-сосудистой системы. Более того, клетки эндотелия, кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов способны производить фермент α 1-гидроксилазу, которая превращает кальцидиол в активный кальцитриол [46].

Установлено влияние кальцитриола на течение гипертонической болезни. При добавлении витамина D к антигипертензивной терапии больных с артериальной гипертензией происходит более значимое снижение систолического артериального давления [19]. По результатам популяционного исследования NHANES в США (National Health and Nutrition Examination Survey) при оценке данных 27 153 пациентов выявлена взаимосвязь дефицита витамина D (уровень у обследованных составлял менее 20 нг/мл) и повышения частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления по сравнению с пациентами с нормальным уровнем кальцитриола [47].

Доказано участие витамина D в созревании и дифференцировке нервной ткани посредством регуляции синтеза нейротрофических агентов (фактор роста нервов и глиальный нейротрофический фактор)

В ряде исследований показано, что проживание в северных широтах повышает риск повышения артериального давления и сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с артериальной гипертензией, получавших воздействие ультрафиолетовыми лучами на протяжении 3 месяцев более 3 раз в неделю, уровень кальцитриола повышался примерно на 180%, и артериальное давление, как систолическое, так и диастолическое, снижалось на 6 мм рт. ст. Доказанным вкладом в нормализацию артериального давления является подавление витамином D синтеза ренина в клетках юктагломерулярного аппарата почки [24, 49, 50]. Было показано, что витамин D уменьшает экспрессию гена ренина через рецептор-зависимый механизм, таким образом, уменьшая концентрации ренина и ангиотензина II, что в итоге приводит к снижению выработки альдостерона и улучшению течения артериальной гипертензии [51, 52]. Однако, по данным метаа-

нализа, проведенного Beveridge и соавторами, не выявлено связи между снижением артериального давления и применением витамина D в различных группах пациентов [47]. Полученные данные по антигипертензивным эффектам витамина D требуют уточнения в дальнейших исследованиях.

Дефицит кальцитриола ассоциирован с более высокой частотой сердечной недостаточности и с повышенным уровнем провоспалительных показателей в сыворотке крови, включая С-реактивный белок и интерлейкин-10. Имеются убедительные доказательства влияния воспаления в патогенезе развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Витамин D снижает активность воспалительного процесса посредством нескольких механизмов, включая ингибирование простагландина и циклооксигеназы-2, а также улучшая регуляцию противовоспалительных цитокинов [53, 54]. По результатам обследования 348 пациентов при проведении коронарографии обнаружена взаимосвязь между снижением уровня кальцитриола в крови и повышением противовоспалительных маркеров [55]. Согласно результатам другого исследования отмечена четкая взаимосвязь между дефицитом кальцитриола и более высокой частотой фибрилляции предсердий: в группе пациентов с содержанием кальцитриола менее 20 нг/мл частота нарушений ритма была вдвое выше, чем в контрольной группе [56].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ

Противовоспалительные свойства витамина D могут быть полезны пациентам с бронхиальной астмой, поскольку в некоторых исследованиях показано, что кальцитриол способствует ремиссии этого заболевания. Предположительно, этот эффект обусловлен следующими механизмами: кальцитриол, воздействуя на VDR в легких, повышает местный иммунитет, снижает воспаление, уменьшает гиперплазию и усиливает влияние экзогенных стероидов. Напротив, снижение уровня витамина D коррелирует с более высокой частотой выявления бронхиальной астмы или с ухудшением ее контроля [57]. Показано, что кальцитриол снижает синтез эпителиальных клеток и легочных фибробластов профиброзного фенотипа, а его дефицит способствует развитию фиброза легких [19].

Следует отметить, что наличие гиповитаминоза D коррелирует с повышением числа респираторных инфекций и обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Наряду с этим, еще не получено репрезентативных данных в поддержку теории, что нормализация уровня кальцитриола у пациентов с обструктивными заболеваниями бронхиального дерева может способствовать улучшению течения как самого заболевания, так и его осложнений. Таким образом, вероятная польза восполнения витамина D для перспективного предотвращения структурных изменений гладких миоцитов дыхательных путей требует дальнейшего изучения [58].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D И СТЕАТОГЕПАТИТ

На сегодняшний день имеются эпидемиологические доказательства взаимосвязи гиповитаминоза D с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Низкие уровни содержания кальцитриола ассоциируются с наличием и тяжестью жирового гепатоза, выраженностью воспалительных поражений и у детей, и у взрослых [59, 60].

На экспериментальных моделях установлено, что витамин D способен предотвращать развитие и уменьшать выраженность клинических проявлений таких заболеваний, как рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, системная красная волчанка, ревматоидный артрит

Результаты, полученные при проведении некоторых экспериментальных исследований, указывают на благоприятное действие витамина D в отношении коррекции воспаления и угнетения фиброгенеза в печеночной ткани, уменьшения инсулинорезистентности клеток печени, вероятно, посредством связывания с определенной VDR в печени [61]. Также обоснованием применения препаратов витамина D при НАЖБП является его влияние на иммунную систему, включая противовоспалительные и антифиброзные эффекты, за счет подавления продукции тромбоцитарных факторов роста, коллагена, тканевых ингибиторов металлопротеиназ [62, 63]. Однако результаты большинства исследований применения витамина D в комплексной терапии НАЖБП и стеатогепатита, несмотря на различные дизайны этих исследований, остаются спорными, а общее количество рандомизированных клинических исследований применения кальцитриола в дополнение в терапии НАЖБП и стеатогепатита весьма ограничено [64–67].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Недостаточность кальцитриола у мужчин тесно связана с патогенезом андрогенного дефицита, ожирения, инсулинорезистентности и достоверно повышает риск общей, сердечно-сосудистой и онкологической смертности мужского населения независимо от возраста. Общеизвестно, что пациенты с андрогенным дефицитом достоверно чаще страдают остеопенией и остеопорозом, и одной из причин этого, казалось бы, парадоксального факта может быть дефицит витамина D [68]. В результате европейского исследования EMAS (2012) установлены корреляции между уровнями кальцитриола и андрогенов у мужчин, доказана положительная корреляционная связь витамина D с уровнем общего и свободного тестостерона и отрицательная с уровнем эстрадиола и лютеинизирующего гормона при поправке на возраст. Недостаточность кальцитриола достоверно ассоциируется у мужчин с компенсированным и вторичным гипогонадизмом. Имею-

щиеся исследования позволяют предположить, что терапия витамином D может повысить уровень тестостерона: у мужчин, включенных в программу снижения веса и дополнительно получавших по 3300 МЕ 25 (ОН)D в день в течение года, доказан более высокий уровень общего, биодоступного и свободного тестостерона, чем у пациентов в группе плацебо. Механизмы этого явления еще недостаточно изучены [68].

VDR обнаружены и в человеческих сперматозоидах. В исследовании выявлено влияние кальцитриола на фосфорилирование спермальных белков, приводящее к повышению жизнеспособности сперматозоидов. У мужчин уровень кальцитриола определяет качественные и количественные параметры эякулята, в том числе подвижность и морфологию сперматозоидов. Выявлена взаимосвязь между низким уровнем 25(ОН)D и снижением количества подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов. Также нельзя забывать, что Са, в обмене которого витамину D отводится одна из ключевых ролей, играет важную роль и в мужской репродуктивной системе, где он необходим для обеспечения подвижности сперматозоидов и активации акросомальной реакции [15, 22]. На сегодняшний день крупных рандомизированных исследований недостаточно для того, чтобы можно было однозначно указать механизмы негативного влияния недостаточности витамина D на созревание и состояние сперматозоидов, но можно предположить, что витамин D играет важную роль в процессах внетестикулярного созревания сперматозоидов, воздействуя на капацитацию и модулируя жизнеспособность половых клеток [69].

Недостаточность витамина D приводит к изменению гладкомышечных клеток стенки сосудов и ее кальцификации, дисфункции эндотелия, увеличению перекисного окисления липидов и факторов воспаления

Поскольку VDR и фермент 1 α -гидроксилаза обнаружены в гипофизе и тканях репродуктивных органов, включая яичники, матку, плаценту и яички, очевидна ассоциация роли витамина D и с репродуктивным здоровьем женщин. В настоящее время установлен целый ряд возможных неблагоприятных последствий для фертильности женщин, связанных с низкой обеспеченностью кальцитриолом. Дефицит кальцитриола женщин ассоциируется с более низкой рождаемостью и повышенным риском развития неблагоприятных исходов беременности [72]. Кальцитриол имеет отношение к гастрюляции, ткане- и органогенезу, модулируя развитие плода и новорожденного и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни. У матерей с низким уровнем витамина D в сыворотке крови во время беременности дети чаще болеют хроническими заболеваниями, такими как астма, рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, инсулинорезистентность, шизофрения и др. Повышение артериального давления во время бере-

менности, и особенно преэклампсия, является наиболее изученным осложнением течения беременности, связанным с дефицитом витамина D у женщин. Вместе с тем до конца не ясно, как дефицит кальцитриола усугубляет патофизиологические процессы, которые вызывают преэклампсию. Возможно, это обусловлено его кальций-регулирующей функцией, а также регулированием материнских и плацентарных иммунологических и воспалительных реакций. При назначении витамина D доказан его защитный эффект для профилактики эклампсии. Использование дополнительно кальцидиола в начале беременности способствовало снижению заболеваемости и тяжести гестационного сахарного диабета. Merewood с соавт. (2009) доказали обратную связь количества случаев кесарева сечения и содержания кальцитриола у 253 женщин. Женщины с уровнями 25(ОН) D менее 15 нг/мл родоразрешались путем кесарева сечения почти в четыре раза чаще. Убедительным доказательством того, что достаточное содержание кальцидиола может защитить от преждевременных родов, является и исследование Hollis B.W. и Ozkan, которые показали более высокую частоту беременности и имплантации при высоком уровне 25(ОН)D в фолликулярной жидкости [70].

В результате полученных и систематизированных данных о распространении дефицита витамина D, его костных и внекостных эффектах, а также его роли в различных метаболических реакциях и регуляторных механизмах органов и систем организма Российской ассоциацией эндокринологов сформулированы показания для скрининга, критерии диагностики и алгоритмы терапии гиповитаминоза D. Для диагностики различных нарушений витамина D, несмотря на его многочисленные побочные эффекты, широкий скрининг не показан [15, 16]. Определены группы высокого риска для исследования витамина D: пациенты с заболеваниями костной ткани (рахит, остеопороз, остеомалация, остеопороз), лица старше 60 лет, ИМТ более 30 кг/м² и пациенты после бариатрических операций, беременные и кормящие женщины, люди с темным оттенком кожи, пациенты со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, недостаточностью печени начиная со II стадии, с синдромом мальабсорбции и гранулематозными заболеваниями, принимающие препараты: глюкокортикоиды, противогрибковые, противовирусные, противосудорожные.

Оценка статуса витамина D проводится путем определения 25 (ОН) D ввиду того, что это его основная форма с длительным периодом полужизни, отражающая суммарное содержание витамина D в организме. Дополнительное определение 1,25 (ОН)₂D необходимо в определенных случаях (нарушения метаболизма фосфора и витамина D, экстраренальной активности α 1-гидроксилазы) [15, 16].

Наряду со систематизацией различных групп риска, появились и более четкие количественные критерии дефицита витамина D. Согласно мнению экспертного сообщества, гиповитаминоз D определяется при уровне 25 (ОН) D в сыворотке крови менее 30 нг/мл (75 нмоль/л),

D-витаминная недостаточность – при 21–29 нг/мл (51–74 нмоль/л), уровень менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л) – определяется как дефицит витамина D, менее 10 нг/мл (менее 49 нмоль/л) – выраженный дефицит [15, 71].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

По рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол ввиду возможности его накопления в организме и мониторинга концентрации в крови [15, 16]. Препарат относится к нативным препаратам витамина D наравне с эргокальциферолом, применяемым с целью профилактики гиповитаминоза D, и измеряется в МЕ.

Применение активных препаратов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) необходимо лишь в определенных группах пациентов по строгим показаниям: скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин, гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, выраженная гипокальциемия

При уровне витамина D менее 20 нг/мл (дефицит) оптимальной схемой лечения является применение колекальциферола в насыщающей дозе 50 000 МЕ в течение 8 недель с последующим переводом на прием по 50 000 МЕ каждые 2 недели при достижении оптимальной концентрации витамина D (более 30 нг/мл) [15, 72]. При отсутствии эффекта от проводимой терапии следует исключить целиакию и стертые формы муковисцидоза. Для лечения недостаточности витамина D используется подобная схема лечения колекальцитриолом, но с менее длительными сроками – насыщение в течение 4 недель [15].

Применение активных препаратов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) необходимо лишь в определенных группах пациентов по строгим показаниям: скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин, гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, выраженная гипокальциемия. В отдельных случаях применение активных препаратов витамина D возможно в возрасте старше 65 лет, у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, принимающих препараты, нарушающие метаболизм витамина D. Также эти препараты используются в комплексной терапии остеопороза [74]. На фоне проводимой терапии, ввиду высокого риска передозировки, необходим контроль кальция в крови каждую неделю при подборе дозы, далее каждые 3–5 недель.

В заключение мы приведем *клинический пример*, демонстрирующий кажущуюся легкость диагностики и лечения дефицита витамина D. Пациентка М. 50 лет обследовалась амбулаторно по поводу боли диффузного характера в позвоночнике и коленных и локтевых суставах. Больной выполнены рутинные клинические исследо-

вания, также определялись 25 (ОН)D и ПТГ, однако определение Са крови по техническим причинам не выполнено. В результате обследования у пациентки был выявлен сниженный уровень 25 (ОН) D – 14 нг/мл (референсные значения 30–100 нг/мл) и повышенный уровень ПТГ 152,2 пг/мл (референсные значения 15–65 пг/мл). Полученные результаты позволили уверенно диагностировать дефицит витамина D. Согласно рекомендациям пациентке был назначен колекальциферол в дозе 100000 МЕ в неделю с последующим лабораторным контролем уровня 25 (ОН) D через месяц. Однако при контрольных исследованиях уровень витамина D не превышал 23 нг/мл, а ПТГ сохранялся резко повышенным (151,8 пг/мл), что потребовало постепенного увеличения дозы препарата витамина D до 200 000 МЕ (10 мл). На фоне проводимой терапии стойкого эффекта в плане купирования болевого синдрома получено не было – боль то уменьшалась, то усиливалась. И только после этого у пациентки оценили уровень общего Са крови, который составил 3,1 ммоль/л. Выраженная «угрожающая» гиперкальциемия и дальнейшее обследование в условиях стационара позволили диагностировать аденому левой нижней паращитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз. Пациентке выполнено удаление аденомы с последующей нормализацией показателей кальций-фосфорного обмена и купированием болевого синдрома. Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость выполнения стандартов обследования пациента с нарушениями кальций-фосфорного обмена, показывает важность оценки всех факторов патогенеза этих нарушений. При курации больных с верифицированным дефицитом витамина D, помимо исследования его уровня в сыворотке крови, следует учитывать и состояние ЖКТ, печени и почек, серьезная патология которых может нарушить метаболический путь кальцитриола, а также изменить уровни ПТГ, Са и фосфора, что укажет на наличие другого заболевания.

Изучение роли витамина D в обеспечении здоровья человека сегодня находится в центре внимания ученых. Продолжаются исследования и открываются новые аспекты внекостных эффектов витамина D, которые заставляют взглянуть на его дефицит как на мультисистемную проблему. Своевременная коррекция дефицита витамина D, особенно в группах риска, по-видимому, позволит оптимизировать комплексную патогенетическую терапию у данной когорты пациентов и минимизирует риск развития ассоциированных заболеваний.

Дальнейшее изучение различных плейотропных эффектов витамина D, возможно, станет новым ключом в коррекции хронических заболеваний внутренних органов и систем. Однако для реализации этих перспектив, очевидно, требуется выполнение крупных рандомизированных клинических исследований, которые позволят разработать оптимальные подходы и схемы лечения витамином D при различных хронических заболеваниях.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Шварц Г.Я. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты. *Медицинский совет*, 2015, 18: 102-110./ Shvarts GYa. Vitamin D renaissance: molecular biological, physiological and pharmacological aspects. *Meditsinskiy sovet*, 2015, 18: 102-110.
- Wierzbicka J, Piotrowska A, Żmijewski MA. The renaissance of vitamin D. *Acta Biochim Pol*, 2014, 61(4): 679-86.
- Richard A, Sabine R, Katharina C. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Associations with Skin Color in Pregnant Women in the First Trimester in a Sample from Switzerland. *Quack Lötscher Nutrients*, 2017, 9: 2-11.
- Chunfeng Yun, Jing Chen, Yuna He, Deqian Mao, Rui Wang, Yu Zhang et al. Vitamin D deficiency prevalence and risk factors among pregnant Chinese women. *Public Health Nutrition*, 2015, 20(10): 1746-1754.
- Доан Тхи Май, Александрова В.А., Чурилов Л.П. Дефицит витамина D в тропиках и субтропиках. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*, 2017, 7(1): 80-88./ Doan Thi Mai, Alexandrova VA, Churilov LP. Vitamin D deficiency in the tropics and subtropics. *Krymskiy Zhurnal Eksperimentalnoy i Klinicheskoy Meditsiny*, 2017, 7(1): 80-88.
- Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, 321(2): 103-111.
- Nettore IC, Albano L, Ungaro P, Colao A, Macchia PE. Sunshine vitamin and thyroid. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2017. Epub. ahead of print. DOI 10.1007/s11154-017-9406-3.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*, 2009 Nov, 20(11): 1821.
- El-Hajj Fuleihan G Vitamin D deficiency in the Middle East and its health consequences. *Clin Rev Bone Miner Metab*, 2009, 7: 77-79.
- Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатия*, 2010, 2: 2-6./ Vitebskaya AV, Smirnova GE, Ilyin AV. Vitamin D and calcium-phosphorus metabolism in children living in the middle zone of Russia during the maximum insolation period. *Osteoporoz i Osteopatii*, 2010, 2: 2-6
- Pigarova E, Pleshcheva A, Dzeranova L. Changes in physical function in patients with chronic fatigue syndrome treated with vitamin D. *ENDO 2013*, San Francisco. 15-18 June 2013.
- Маркова Т.Н., Марков Д.С., Маркелова Т.Н., Нигматуллина С.Р., Баимкина Э.В., Борисова Л.В., и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста. *Вестник Чувашского университета*, 2012, 3: 441-446./ Markova TN, Markov DS, Markelova TN, Nigmatullina SR, Baimkina EV, Borisova LV, et al. The prevalence of vitamin D deficiency and osteoporosis risk factors in young people. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta*, 2012, 3: 441-446.
- Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Капишиников А.В., Демидова Д.В. Витамин D3, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*, 2012, 4: 23-27./ Verbova AF, Sharonova LA, Kapishnikov AV, Demidova DV Vitamin D3, osteoprotegerin and other hormone-metabolic parameters in women with type 2 diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism*, 2012, 4: 23-27.
- Дрыгина Л.Б., Дорофейчик-Дрыгина Н.А., Прохорова О.В. Статус витамина D при формировании остеопороза у пожарных МЧС России. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*, 2013, 3: 5-9./ Drygin LB, Dorofeychik-Drygin NA, Prokhorova OV. Vitamin D status in the development of osteodeficiency in EMERCOM firefighters of Russia. *Mediko-biologicheskkiye i Sotsialno-psikhologicheskkiye Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh*, 2013, 3: 5-9.
- Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение, профилактика. М., 2015. /Clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment, prevention. М., 2015.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016./ Devov II, Melnichenko GA. Russian clinical guidelines. Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
- Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*, 2017, 86(2): 47-62./ Kodentsova VM, Mendel OI, Khotimchenko SA. Physiological needs and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. Status update on the problem. *Voprosy Pitaniya*, 2017, 86(2): 47-62.
- Струков В.И. Остеомед – эффективный регулятор минеральной плотности костей и закрытия полостных образований при лечении пресенильного и сенильного остеопороза. *Поликлиника*, 2013, 1(1): 90-91./ Strukov VI. Osteomed is an effective regulator of bone mineral density and closure of cavities in the treatment of presenile and senile osteoporosis. *Polyklinika*, 2013, 1(1): 90-91.
- Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., Реушев М.Ю. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания*, 2013, 11: 27-28./ Reusheva SV, Panicheva EA, Pastukhova S.Yu., Reushev MYu. Role of vitamin D deficiency in human diseases and disorders. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*, 2013, 11: 27-28.
- Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями. *Клиническая стоматология*, 2015, 4: 72-75./ Domenyuk DA, Davydov BN, Vedeshina EG, Dmitrienko SV. Change in markers of bone tissue metabolism in blood serum and oral fluid in patients with malocclusions. *Klinicheskaya Stomatologiya*, 2015, 4: 72-75.
- Ерофеев Н.П., Парийская Е.Н. Физиология эндокринной системы. СПб.: СпецЛит, 2013. / Erofeev NP, Pariyskaya EN. Physiology of the endocrine system. Spb.: SpetsLit, 2013.
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В., Гильманов А.Ж., Гуркина Е.Ю. Остеопороз: лечение и профилактика. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 38: 15. /Belaya Zhe, Belova KYu, Bordakova EV, Gilmanov AZH, Gurkina EYu. Osteoporosis: treatment and prevention. Vitamin D in the therapy of osteoporosis: its role in combination with drugs for the treatment of osteoporosis, extra-skeletal events. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2013, 38: 15.
- Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Кальций и витамин D: все ли мы о них знаем? *РМЖ*, 2011, 12(19): 720-722./ Ershova OB, Belova KYu, Nazarova AV. Calcium and vitamin D: how much we know about them? *RMJ*, 2011, 12(19): 720-722.
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практическая медицина*, 2014, 9: 12-18./ Maltsev SV, Mansurova GSh. Vitamin D metabolism and ways of implementation of its basic functions. *Practicheskaya Medicina*, 2014, 9: 12-18.
- Громова О.А., Трошин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D. *Медицинский совет*, 2016, 1: 12-21./ Gromova OA, Troshin IYu, Spirichev VB. Genome-wide view of vitamin D receptor binding sites. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 1: 12-21.
- Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 2009, 22(3): 188-195.
- Lee DM, Tajar A, Ulubaev A, Pendelton N, O'Neill TW, O'Connor DB. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2009, 80: 722-729.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Нейростероидные эффекты витамина D. Роль в педиатрии. *Фарматека*, 2015, 11: 12-21./ Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV. Vitamin D neurosteroid effects. The role in pediatrics. *Pharmateka*, 2015, 11: 12-21.
- Квашнина Л.В. Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей. *Здоровье ребенка*, 2013, 7(50): 134-138./ Kvashnina LV. Immunomodulatory effects of vitamin D in children. *Zdorovye Rebenka*, 2013, 7(50): 134-138.
- Пигарова Е.А., Пleshcheva А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология*, 2015, 1: 62-66./ Pigarova EA, Pleshcheva AV, Dzeranova LK. Vitamin D impact on the immune system. *Immunologiya*, 2015, 1: 62-66.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013, 5(1): 111-148.
- Громова О.А., Трошин И.Ю. Физиологическая модель взаимосвязи витамина D3 с онкологическими заболеваниями: данные доказательной медицины. *Всероссийский журнал для врачей всех специальностей. Terre Medic Nova*, 2009, 2: 42./ Gromova OA, Troshin IYu. Physiological model of link between vitamin D3 and cancer: evidence-based medicine data. *All-Russian journal for physicians of all specialties. Terre Medic Nova*, 2009, 2: 42.
- Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer. Res.*, 2012, 32(1): 223-236.
- Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B. Epidemiology of vitamin D insufficiency and

- cancer mortality. *Anticancer. Res.*, 2009, 29(9): 3699-3704.
35. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2011, 347(1-2): 106-120.
 36. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И., Беляева О.Д., Буданова М.В., Галкина О.В. и др. Дефицит витамина D – фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин репродуктивного возраста. *Артериальная гипертензия*, 2012, 1(18): 27./ Karonova TL, Mikheeva EP, Krasilnikova EI, Belyaeva OD, Budanova MV, Galkina OV, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for the development of obesity and type 2 diabetes in women of reproductive age. *Arterialnaya Gipertenziya*, 2012, 1 (18): 27.
 37. Dutta D, Maisnam I, Shrivastava A, Sinha A, Ghosh S, Mukhopadhyay P, et al. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes. *Indian. J. Med. Res.*, 2013, 138(6): 853-860.
 38. Al-Daghri NM, Sabico S, Al-Saleh Y, Aljohani N, Sulimani R, AlOthman AM, et al. Calculated adiposity and lipid indices in healthy Arab children as influenced by vitamin D status. *J Clin Lipidol.*, 2016, 10: 775-781.
 39. Pereira-Santos M, Costa PR, Santos CA, Santos DB, Assis AM. Obesity and vitamin D deficiency: Is there an association? *Obes Rev.*, 2016, 17: 484.
 40. Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care*, 2013, 36: 260-266.
 41. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine*, 2012, 60: 870-874.
 42. Sun Q., An Pan, Frank B. Hu, JoAnn E. Manson, Kathryn M. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke*, 2012, 43(6): 1470-1477.
 43. Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2011, 13(5): 170-177.
 44. Forman JP, Jamil B Scott, Kimmie Ng, Bettina F Drake, Elizabeth Gonzalez Suarez, Douglas L Hayden et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension*, 2013, 61(4): 779-785.
 45. Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В., Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2015, 2: 6-14./ Povoroznyuk VV, Snezhitsky VA, Yankovskaya LV, Mailian EA, Reznichenko NA, Mailan DE. The role of vitamin D in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Zhurnal Grodenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2015, 2: 6-14.
 46. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout Cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*, 2008, 149: 558-564.
 47. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. Effect of Vitamin D supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis incorporating individual. Patient data. *JAMA Intern Med*, 2015, 175: 745-754.
 48. Li YC. Discovery of vitamin D hormone as a negative regulator of the renin-angiotensin system. *Clin. Chem.*, 2014, 60(3): 561-562.
 49. Jiang P, Zhang WY, Li HD, Cai HL, Liu YP, Chen LY. Stress and vitamin D: Altered vitamin D metabolism in both the hippocampus and myocardium of chronic unpredictable mild stress exposed rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38: 2091-2098.
 50. Abdi-Ali A, Nicholl DD, Hemmelgarn BR, MacRae JM, Sola DY, Ahmed SB. 25-hydroxyvitamin D status, arterial stiffness and the renin-angiotensin system in healthy humans. *Clin Exp Hypertens*, 2014, 36: 386-391.
 51. Zhang W, Chen L, Zhang L, Xiao M, Ding J, Goltzman D, et al. Administration of exogenous 1,25(OH)2D3 normalizes over activation of the central renin-angiotensin system in 1 α (OH)ase knockout mice. *Neurosci Lett*, 2015, 588: 184-189.
 52. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: Evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci*, 2016, 12: 721-727.
 53. Azizieh F, Alyahya KO, Raghupathy R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *J Inflamm Res*, 2016, 9: 51-57.
 54. Srikanth P, Chun RF, Hewison M, Jacobs J, Wang Y, Jones KS, et al. Associations of total and free 25OHD and 1,25(OH)2D with serum markers of inflammation in older men. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 2291-300.
 55. Sogomonian R, Alkhwam H, Jolly J, Vyas N, Ahmad S, Haftevani EM, et al. Serum vitamin D levels correlate to coronary artery disease severity: A retrospective chartanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14: 977-982.
 56. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, Yin DW, Wang H, Sha Y, et al. Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2014, 19: 166-173.
 57. Урай Л.Г., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2012, 3: 116-118./ Ugay LG, Kochetkova EA, Nevzorova VA. Vitamin D and respiratory diseases: molecular and clinical implications. *Dalnevostochnyy Meditsinskiy Zhurnal*, 2012, 3: 116-118
 58. Nobili V, Giorgio V, Liccardo D. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2014, 170: 547-553.
 59. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*, 2011, 9: 85.
 60. Zhai HL, Wang NJ, Han B, Li Q, Chen Y, Zhu CF, et al. Low vitamin D levels and non-alcoholic fatty liver disease, evidence for their independent association in men in East China: A cross-sectional study (Survey on Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT-China)). *Br. J. Nutr.*, 2016, 115: 1352-1359.
 61. Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, Beste M, Bechmann LP, Schlattjan M, et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF-beta signaling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut*, 2015, 64: 791-799.
 62. Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, Bentov, A., Brazowski E., Cohen, G. et al. Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2015, 308: 112-120.
 63. Kitson M.T, Pham A, Gordon A, Kemp W, Roberts SK. High-dose vitamin D supplementation and liver histology in NASH. *Gut*, 2016, 65: 717-718.
 64. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine*, 2014, 47: 70-80.
 65. Lorzand Amiri H, Agah S, Tolouei Azar J, Hosseini S, Shidfar F, Mousavi SN. Effect of daily almitril supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. *Clin. Nutr.*, 2016, 1: 112-113.
 66. Manco M, Ciampalini P, Nobili V. Low levels of 25-hydroxyvitamin D (3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2010, 51: 2229.
 67. Luger M, Kruschitz R, Kienbacher C. Prevalence of Liver Fibrosis and its Association with Non-invasive Fibrosis and Metabolic Markers in Morbidly Obese Patients with Vitamin D Deficiency. *Obes. Surg.*, 2016, 26: 2425-2432.
 68. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция. *Андрология и генитальная хирургия*, 2013, 4: 36-42./ Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO. Vitamin D, men's health and male reproduction. *Andrologiya i Genitalnaya Khirurgiya*, 2013, 4: 36-42.
 69. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина*, 2013, 7 (76): 42-46./ Maltseva LI, Vasilyeva EN. New approaches to assessment of the role of vitamin D in women's reproductive health. *Prakticheskaya Meditsina*, 2013, 7 (76): 42-46.
 70. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
 71. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 3(57): 266-281.
 72. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности. *Практическая медицина*, 2017, 5 (106): 18-21./ Maltseva LI, Vasilyeva EN, Denisova TG, Gerasimova LI. Vitamin D status and correction of its deficiency during pregnancy. *Prakticheskaya Meditsina*, 2017, 5 (106): 18-21.
 73. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 2: 14-29. /Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Vitamin D therapy of osteoporosis: its role in combination therapy of osteoporosis, extra-skeletal effects. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2013, 2: 14-29.
 74. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

А.А. ФАТЕЕВА^{1,2}, Н.С. МАРТИРОСЯН¹, к.м.н., Н.А. ПЕТУНИНА¹, д.м.н., профессор¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России² Казахский национальный университет им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРИ СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Широко известна ассоциация нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) с компонентами метаболического синдрома (МС), в связи с чем целью исследования является установление клинико-функциональных особенностей патологии щитовидной железы при сочетанном течении с метаболическим синдромом. В исследование было включено 90 пациентов в возрасте от 18 лет и старше с коморбидным течением метаболического синдрома и заболеваний щитовидной железы (МС и ЩЖ); с МС без патологии ЩЖ и с патологией ЩЖ без МС. Проведена сравнительная оценка значений ИМТ, инсулина, индекса HOMA-IR, липидного профиля в изучаемых подгруппах пациентов в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. Было показано, что коморбидное течение субкомпенсированного гипотиреоза и МС ассоциируется с усугублением явления гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, с тенденцией к увеличению ИМТ, неблагоприятным сдвигом в липидном обмене.

Ключевые слова: метаболический синдром, заболевания щитовидной железы, коморбидное течение, сердечно-сосудистые осложнения.

A.A. FATEEVA^{1,2}, N.A. MARTIROSYAN¹, PhD in medicine, N.A. PETUNINA¹, MD, Prof.

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Alma-Ata

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THYROID GLAND DYSFUNCTION COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME

The associations or relationship of MetS and its components with thyroid gland (TG) dysfunction are well known, and the study was aimed at establishing the clinical and functional features of the thyroid gland dysfunction combined with the metabolic syndrome. The study included 90 patients aged 18 years and older with the presence of comorbidities which included metabolic syndrome and thyroid diseases (MetS and TG); with MetS without TG dysfunction and with TG dysfunction without MetS. A comparative assessment of BMI, insulin, HOMA-IR index, lipid profile values was carried out in the studied subgroups of patients depending on the functional state of the thyroid gland. The study showed that the comorbid course of subcompensated hypothyroidism and MetS is associated with aggravation of hyperinsulinemia and insulin resistance, with a tendency towards an increase in BMI, an unfavourable shift in lipid metabolism.

Keywords: metabolic syndrome, thyroid disease, comorbid course, cardiovascular complications.

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидное течение заболеваний – это одновременное наличие у пациента двух и более хронических патологий, связанных между собой патогенетически [1]. Сочетанное течение заболеваний широко распространено среди больных многопрофильных стационаров, а также на этапе первичной медицинской помощи. В связи с этим в настоящее время коморбидность выделена как отдельное научно-исследовательское направление в разных отраслях медицины [2]. Сочетанное течение заболеваний – прерогатива пациентов старшего и пожилого возраста. Так, по данным зарубежных исследований, коморбидность увеличивается с 10% в возрасте до 19 лет и до 80% у пациентов в возрасте 80 лет и старше [3].

В патогенезе как метаболического синдрома (МС), так и патологии щитовидной железы (ЩЖ) играют роль взаимодействие генетических, нейрогуморальных, гемо-

динамических, гормональных и других факторов. На протяжении последних лет показано, что МС представляет собой интегральное состояние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, где основным пусковым механизмом является инсулинорезистентность (ИР) [4]. При этом, как показывают многочисленные исследования, дислипидемия и повышение массы тела – это одни из наиболее частых симптомов, ассоциированных с синдромом гипотиреоза. При наличии дислипидемии и артериальной гипертензии гипотиреоз можно рассматривать как фактор риска развития атеросклероза и, соответственно, ишемической болезни сердца, особенно у лиц пожилого возраста. Ряд исследований показал ассоциацию низконормального уровня тиреоидных гормонов с инсулинорезистентностью и 4–5 компонентами метаболического синдрома [5–7]. Однако нет исследований, посвященных изучению взаимосвязи коморбидного течения МС и патологии ЩЖ при отсутствии ее

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатели	Группа с МС и патологией ЩЖ (n = 30)		Группа только с МС (n = 30)		Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)	
	Me	[25;75]	Me	[25;75]	Me	[25;75]
Возраст, лет	50	22–77	55,6	30–75	43,3	18–66
Пол, n	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
	9	21	6	24	5	25
ТТГ, мМЕ/л	4,25	1,5–7	2,63	1,2–3,5	3,8	0,1–10
Св.Т3, нг/мл	1,07	0,7–1,6	1,19	0,8–1,8	1,08	0,6–1,6
Св.Т4, нг/мл	7,31	5,6–9,8	7,38	5–10,1	7	5,3–10
ИМТ, кг/м ²	34,3	28,7–39,3	33,9	25,5–38,2	21,6	19,1–24,9
ОТ, см	95,7	80–112	96,2	73–115	68,7	60–78

дисфункции, в частности степени инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена.

Представляется актуальным исследование особенностей изменений показателей ИМТ, инсулина, инсулина НОМА-IR, липидного профиля при коморбидном течении патологии ЩЖ и МС для своевременного проведения персонализированной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с патологией щитовидной железы, в связи с чем целью нашего исследования стало установление клинико-функциональных особенностей патологии ЩЖ при сочетанном течении с МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное проспективное поперечное сравнительное исследование было включено 90 пациентов в возрасте от 18 лет и старше, которые были отнесены в три группы по 30 человек в каждой: 1-я группа пациентов с МС и патологией ЩЖ; 2-я группа пациентов только с МС; 3-я группа пациентов только с патологией ЩЖ. Группа пациентов с коморбидным течением, а также группа с патологией ЩЖ были разделены на подгруппы в зависимости от функционального состояния ЩЖ: компенсированным гипотиреозом, субкомпенсированным гипотиреозом, без дисфункции ЩЖ. У всех пациентов оценивались показатели липидного спектра, иммунореактивного инсулина, индекса НОМА-IR, глюкозы, гормонов ЩЖ (ТТГ, св. Т4, св. Т3, антитела к ТПО, антитела к ТГ). Иммунологические исследования проводились с помощью технологии электрохемилюминесцентного метода исследования (ECL). Для определения иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови использовался набор Insulin ELISA Monobind, референсные значения составили 0,7–9,0 мкМЕ/мл. Индекс инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR) рассчитывался по формуле: $\text{НОМА-IR} = (\text{гликемия натощак}) \times (\text{ИРИ}) / 22,5$. Анализ данных ультразвукового исследования щитовидной железы был получен на основании заключений из меди-

цинской документации (стационарной и амбулаторных карт пациентов). Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью дисперсионного и корреляционного анализов с использованием пакета программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов по группам приведена в таблице 1. При анализе гендерно-возрастного состава исследуемых групп установлено, что коморбидное течение МС и патологии ЩЖ, а также изолированный МС характерны для лиц преимущественно среднего и пожилого возраста. Медиана среднего возраста в группе с коморбидностью составила 50 лет, в группе пациентов только с МС составила 55,6 лет, что несколько выше, чем в группе с сочетанным течением. В группе с изолированной тиреодной патологией преобладали пациенты молодого возраста, медиана среднего возраста в этой группе составила 43,3 года. Во всех группах исследования чаще встречались лица женского пола.

В группе коморбидного течения МС и ЩЖ преобладали пациенты с аутоиммунным тиреодитом (43,3%) и диффузным нетоксическим зобом (36,6%), реже встречался узловой коллоидный зоб (16,7%) и диффузный токсический зоб (3,3%). Большинство пациентов (73,3%) находились в эутиреозе, 26,7% пациентов имели субкомпенсированный гипотиреоз на фоне приема левотироксина натрия. В группе пациентов с изолированной тиреодной патологией в большинстве своем выявлялись пациенты с диффузным нетоксическим зобом (40%) и аутоиммунным тиреодитом (30%), реже диагностировался узловой коллоидный пролиферирующий зоб (26,8%), диффузный токсический зоб имели 3,3% пациентов (рис. 1). В данной группе эутиреодный статус наблюдался в 73,3%, субкомпенсированный гипотиреоз в 23,3%, у одного пациента (3,3%) установлен гипертиреоз.

При анализе компонентов МС в группе с изолированным течением и в группе с коморбидностью было выявлено равномерное распределение частоты встречаемости таких состояний, как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа),

Рисунок 1. Заболевания ЩЖ в группах пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ, изолированной патологией ЩЖ

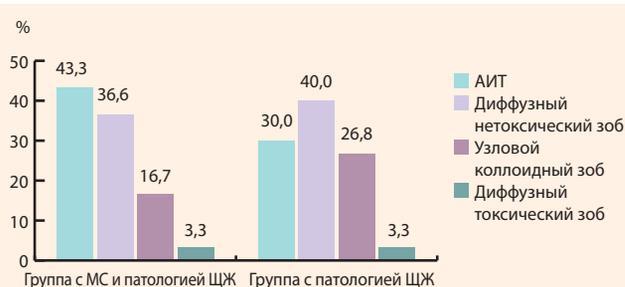
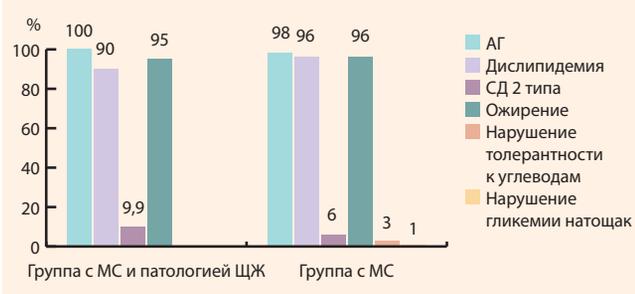


Рисунок 2. Компоненты МС в группах пациентов с коморбидным течением и только с МС



ожирение. Однако в группе пациентов только с МС выявлено появление других форм нарушения углеводного обмена – нарушение толерантности к углеводам (3%), нарушение гликемии натощак (1%) (рис. 2).

Среднее значение ИМТ в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ составило $34,26 \pm 2,75$ кг/м². Избыточную массу тела имели 3,3% пациентов, ожирение I ст. – 46,7%, ожирение II ст. – 50%. Среднее значение ИМТ в группе только с МС составило $33,9 \pm 4,3$ кг/м². Избыточную массу тела имели 3,3% пациентов, ожирение I ст. – 70%, ожирение II ст. – 26,7%. Пациентов с ожирением III ст., так же как пациентов с недостаточной массой тела или нормальной, в группе не было. Анализ антропометрических данных показал, что у пациентов этой группы преобладало абдоминальное ожирение. Пациенты с изолированной патологией ЩЖ имели ИМТ в пределах нормы. Таким образом, в группе МС преобладало ожирение I ст. – 53,3%, тогда как в группе с коморбидностью преобладало ожирение 2 ст. – 50% (рис. 3).

Сравнительный анализ уровня иммунореактивного инсулина и индекса HOMA-IR показал, что наибольшие показатели наблюдались в группе пациентов с МС, что свидетельствует о высокой степени инсулинорезистентности ($p < 0,01$). Кроме того, в этой группе больных были наиболее неблагоприятные сдвиги по всем значениям липидного спектра (табл. 2).

Рисунок 3. Частотное распределение ИМТ в группе с коморбидностью и группе только с МС



Учитывая разницу в показателях инсулинорезистентности в группах пациентов с коморбидным и изолированным течением МС, была проанализирована применяемая фармакотерапия в исследуемых группах (табл. 3). Исходя из полученных данных, пациенты из группы с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ в большем проценте случаев получали гиполипидемическую и антиангинальную терапию, что, по-видимому, и объясняет лучшие значения инсулина, индекса HOMA-IR, липидного профиля по сравнению с группой больных только с МС.

Проведен сравнительный анализ ИМТ, инсулина, индекса HOMA-IR, липидного профиля в зависимости от функционального состояния ЩЖ в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ (табл. 4). При оценке показателей инсулинорезистентности в подгруппе с субкомпенсированным гипотиреозом достоверно выше значения инсулина и индекса HOMA-IR по сравнению с компенсированным гипотиреозом и эутиреозом ($p < 0,01$). Сравнительный анализ изменений ИМТ, липидного профиля внутри подгрупп достоверных различий, в зависимости от функционального профиля ЩЖ, не выявил. Однако у пациентов с коморбидностью и субкомпенсированным гипотиреозом наблюдается тенденция к неблагоприятным сдвигам. Таким образом, коморбидное течение МС и субкомпенсированного гипотиреоза ассоциировано с ухудшением явления инсулинорезистентности.

Таблица 2. Сравнительная характеристика значений ИМТ, инсулина, индекса HOMA-IR, липидного профиля в исследуемых группах

№	Показатель	Группа с МС и патологией ЩЖ (n = 30)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
1	ИМТ, кг/м ²	$34,26 \pm 2,75$	$33,9 \pm 4,3$	$21,6 \pm 0,27$	$p = 0,94$	$p = 0,012$	$p = 0,000$
2	Инсулин, мкЕд/мл	$8,95 \pm 0,98$	$13,27 \pm 1,51$	$7,72 \pm 0,65$	$p = 0,02$	$p = 0,000$	$p = 0,001$
3	Индекс НОМА	$1,99 \pm 0,22$	$3,48 \pm 0,49$	$1,7 \pm 0,15$	$p = 0,007$	$p = 0,000$	$p = 0,3$
4	Общий холестерин, ммоль/л	$5,58 \pm 0,22$	$6,21 \pm 1,01$	$4,55 \pm 0,56$	$p = 0,07$	$p = 0,000$	$p = 0,001$
5	ЛПВП, ммоль/л	$1,23 \pm 0,07$	$1,12 \pm 0,07$	$1,36 \pm 0,06$	$p = 0,047$	$p = 0,03$	$p = 0,33$
6	ЛПНП, ммоль/л	$3,6 \pm 0,16$	$3,69 \pm 0,17$	$2,72 \pm 0,1$	$p = 0,93$	$p = 0,000$	$p = 0,000$
7	Триглицериды, ммоль/л	$1,77 \pm 0,2$	$2,06 \pm 0,28$	$0,98 \pm 0,08$	$p = 0,58$	$p = 0,000$	$p = 0,019$

Таблица 3. Фармакотерапия в исследуемых группах

№	Виды фармакотерапии	Группа с МС и патологией ЩЖ (n = 30)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)
1	Антигипертензивная	96,7%	100%	-
2	Антиангинальная	46,7%	30%	-
3	Гипогликемическая	26,7%	23,3%	-
4	Гиполипидемическая	53,3%	23,3%	-
5	Гормоны ЩЖ	40%	-	33,3%
6	Тиреостатики	3,3%	-	3,3%

При анализе подгруппы пациентов с субкомпенсированным гипотиреозом и МС и группы с изолированным МС не выявлены статистически значимые отличия по значениям ИМТ, инсулинорезистентности и липидного профиля ($p > 0,01$). Однако наблюдались тенденции к

увеличению ИМТ, отрицательным сдвигам в липидном профиле в подгруппе пациентов с сочетанным течением МС и субкомпенсированного гипотиреоза. Пациенты с изолированной патологией ЩЖ независимо от функции имели достоверно ниже ИМТ, уровень инсулина и индекса HOMA-IR, а также холестерина и триглицеридов (табл. 5).

Таким образом, у пациентов с коморбидным течением МС и субкомпенсированным гипотиреозом обнаруживается усугубление гиперинсулинемии, тенденция к ухудшению показателей индекса HOMA-IR, а также липидного профиля по сравнению с пациентами только с МС.

Выводы

1. Установлено, что в группе коморбидного течения МС и патологии ЩЖ преобладали пациенты с АИТ (43,3%), тогда как в группе с изолированным течением тиреоидной патологии в большинстве случаев выявлялись больные с диффузным нетоксическим зобом (40%).

Таблица 4. Сравнительная характеристика ИМТ, инсулина, индекса HOMA-IR, липидного профиля в зависимости от функционального профиля ЩЖ

№	Показатель	Подгруппа с компенсированным гипотиреозом (n = 7)	Подгруппа с субкомпенсированным гипотиреозом (n = 6)	Подгруппа без дисфункции ЩЖ (n = 17)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
1	ИМТ, кг/м ²	36,1 ± 1,3	35,3 ± 0,9	33,2 ± 0,6	p = 0,62	p = 0,066	p = 0,056
2	Инсулин, мкЕд/мл	8,9 ± 1,9	17,6 ± 2,99	9,06 ± 1,6	p = 0,034	p = 0,0204	p = 0,95
3	Индекс HOMA	1,98 ± 0,4	3,95 ± 0,5	2,06 ± 0,4	p = 0,012	p = 0,0079	p = 0,89
4	Общий холестерин, ммоль/л	6,02 ± 0,5	6,2 ± 0,7	5,2 ± 0,2	p = 0,84	p = 0,18	p = 0,209
5	ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	p = 0,66	p = 1,00	p = 1,00
6	ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 0,4	4,2 ± 0,5	3,4 ± 0,2	p = 0,45	p = 0,15	p = 0,51
7	Триглицериды, ммоль/л	2,4 ± 0,7	2,2 ± 0,7	1,4 ± 0,1	p = 0,84	p = 0,27	p = 0,84

Таблица 5. Сравнительная характеристика значений ИМТ, инсулина, индекса HOMA-IR, липидного профиля подгрупп с субкомпенсированным гипотиреозом и группы с МС

№	Показатель	Подгруппа с субкомпенсированным гипотиреозом (n = 6)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
1	ИМТ, кг/м ²	35,3 ± 0,9	33,9 ± 4,3	21,8 ± 0,7	p = 0,8	p = 0,000	p = 0,000
2	Инсулин, мкЕд/мл	17,6 ± 1,3	13,3 ± 1,5	7,7 ± 0,7	p = 0,03	p = 0,000	p = 0,004
3	Индекс HOMA	3,95 ± 0,5	3,5 ± 0,5	1,7 ± 0,2	p = 0,53	p = 0,000	p = 0,000
4	Общий холестерин, ммоль/л	6,2 ± 0,7	6,21 ± 1,01	4,6 ± 0,6	p = 1,00	p = 0,18	p = 0,15
5	ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1,12 ± 0,07	1,4 ± 0,06	p = 0,42	p = 0,001	p = 0,015
6	ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 0,5	3,7 ± 0,2	2,7 ± 0,1	p = 0,36	p = 0,000	p = 0,000
7	Триглицериды, ммоль/л	2,2 ± 0,7	2,06 ± 0,3	0,98 ± 0,08	p = 0,88	p = 0,000	p = 0,000

2. Выявлено, что частота встречаемости основных компонентов МС: артериальной гипертензии, дислипидемии и ожирения – в группе с коморбидностью и у пациентов только с МС была практически одинаковой. В то же время если у пациентов только с МС достаточно часто выявлялся преддиабет, то в группе с коморбидностью нарастала тяжесть нарушения углеводного обмена, и были пациенты только с СД 2-го типа.
3. Выявлено, что значения инсулина, индекса НОМА, липидного профиля в группе пациентов только с МС имели статистически значимые различия от других групп исследования. По-видимому, худшие параметры связаны с особенностями дизайна исследования (поперечное), а также с различием интенсивности фармакотерапии факторов сердечно-сосудистого риска.
4. Установлено, что между группами с коморбидностью и только с МС отсутствуют статистически значимые различия ИМТ. Однако в группе с коморбидностью преобладали лица с ожирением 2-й ст. (50%), тогда как в группе пациентов только с МС в большем проценте случаев диагностировалось ожирение 1-й ст. (53,3%).
5. При анализе изученных параметров в зависимости от функциональной активности ЩЖ выявлено, что в группе коморбидного течения у лиц с субкомпенсирован-

ным гипотиреозом статистически значимо увеличен уровень инсулина и индекс НОМА-IR, а ИМТ и липидный профиль имели тенденцию к увеличению по сравнению с пациентами с компенсированным гипотиреозом и без дисфункции ЩЖ.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность. *Consilium medicum*, 2005, 12: 993-996./ Lazebnik LB. Aging and polymorbidity. *Consilium Medicum*, 2005, 12: 993-996.
2. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Монография. 2-е изд., Иркутск, 2010./ Belyalov FI. The impact of comorbidity on management of internal diseases. Monograph. 2nd ed., Irkutsk, 2010.
3. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*, 1998, 51: 367-375.
4. Reaven GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 38(6): 2399-2403.
5. Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, Alfdhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocrine Journal*, 2006, 53: 653-657.
6. Shantha GP, Kumar AA, Jeyachandran V, et al. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India. *Thyroid Res*, 2009, 2(1):1-7.
7. Chaker L, Ligthart S, Korevaar TIM, et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Medicine*, 2016, 14: 150.



ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИском
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

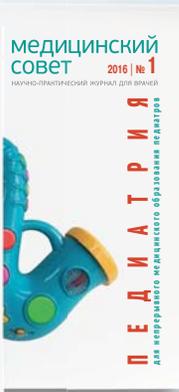
НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2018 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

индекс 88144

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс П5802

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

RMBC-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-18

№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2018 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00

К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.



Руководитель предприятия

Макарова Е.Н.

(Макарова Е.Н.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Известно, что во время беременности у женщин развивается физиологическая инсулинорезистентность, которая сама по себе является фактором риска нарушений углеводного обмена. Ранняя диагностика гипергликемии у женщин, входящих в группы риска по диабету, в начале беременности, и ее планирование для женщин с уже диагностированным сахарным диабетом (СД) до наступления беременности являются профилактикой осложнений беременности и родов. Самоконтроль глюкозы в крови для таких пациенток является неотъемлемой частью рекомендаций по их наблюдению. Достижение нормогликемии в течение всего периода гестации обуславливает прогнозирование перинатальных исходов: снижение процента развития макросомии, тяжелых форм диабетической фетопатии плода, увеличивает процент естественных родов. Использование портативных глюкометров для ежедневного контроля глюкозы в крови определяет выбор терапии для лечения беременных с различными нарушениями углеводного обмена.

Ключевые слова: гестационный диабет, беременность, консенсус, оральный глюкозотолерантный тест, самоконтроль уровня глюкозы крови, точность, оценка действий пользователя, ретинопатия, фетопатия, регистр.

L.L. BOLOTSKAYA, PhD in medicine, I.N. ULYANOVA, PhD in medicine, L.V. SAVELYEVA, PhD in medicine

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia

USE OF NEW TECHNOLOGIES FOR THE MANAGEMENT OF GLYCEMIA IN PATIENTS WITH VARIOUS CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS DURING PREGNANCY

It has been established that during pregnancy women may develop physiological resistance to the action of insulin, which in itself is a risk factor for carbohydrate metabolism disorders. Early diagnosis of hyperglycemia in women at risk for diabetes at the beginning of pregnancy and in women with diagnosed diabetes before pregnancy at the planning stage may prevent pregnancy and childbirth complications. Self-monitoring of blood glucose for such patients is an integral part of the guidelines on follow-up of such women. The achievement of normoglycemia throughout the gestation period makes it possible to forecast perinatal outcomes such as reduced rates of development of macrosomia, severe degrees of diabetic fetopathy, and an increased rates of natural births. The use of modern technologies for the management of glycemia during pregnancy, namely portable glucometers for daily monitoring of blood glucose, determines the choice of therapy for women with various carbohydrate metabolism disorders during pregnancy.

Keywords: gestational diabetes, pregnancy, consensus, oral glucose tolerance test, self-monitoring of blood glucose level, accuracy, evaluation of the user's actions, retinopathy, fetopathy, register.

Сахарный диабет – пандемия XXI в. Другие формы диабета, такие как гестационный диабет (ГСД), также являются угрозой для будущего поколения. По данным Международной федерации диабета (Atlas International Diabetes Federation, 2017), каждому 11-му взрослому в мире поставлен диагноз СД (425 млн), три четверти больных диабетом являются людьми трудоспособного возраста (327 млн), две трети людей с диабетом живут в городах (279 млн) [1].

Сегодня более 1 млн детей и подростков имеют диагностированный СД 1 типа. В глобальном масштабе каждый седьмой ребенок (16%) страдает от ГСД матери. Ожидаемый прирост женщин с нарушениями углеводного обмена репродуктивного возраста в ближайшее десятилетие составляет более 58% [1]. Распространенность ГСД в различных странах варьирует от 1% до 17,5% (исследование НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study)) и в среднем составляет 7% [2].

Вариабельность распространенности ГСД обусловлена разными методами диагностики в ряде стран и напрямую зависит от распространенности СД 1 и 2 типов в отдельных этнических группах. В 2017 г. 9-й Интернациональный симпозиум по гипертензии, метаболическому синдрому и беременности (DIP – Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy) был посвящен разработке единых рекомендаций по изучению здоровья матери и борьбе с неинфекционными заболеваниями. В ходе симпозиума была принята Европейская декларация ННР (Hyperglycemia in Pregnancy), которая является призывом к действию, направленному на установление связи между здоровьем матерей и различными нарушениями углеводного обмена, возникающими во время беременности [3].

В декларации ННР, которая получила широкое одобрение участников конгресса, подчеркивается необходимость ускорения внедрения первого международного практического руководства по диагностике ГСД, принятого Международной

федерацией гинекологии и акушерства (FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics), по наблюдению за женщинами с ГСД. Рабочей группой DIP – FIGO утверждено проведение универсального теста для диагностики ГСД – единого для европейских стран:

■ **FIGO принимает и поддерживает рекомендации (IFDPSG, WHO, IDF), согласно которым беременным женщинам необходимо пройти стандартный одноэтапный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) на гипергликемию во время беременности;**

■ **FIGO рекомендует всем странам обеспечить универсальное проведение одноэтапного ОГТТ всем женщинам во время беременности.**

Эти приоритетные направления в здравоохранении европейских стран диктуют необходимость раннего контроля уровня глюкозы в крови (ГК), особенно у женщин с отягощенным анамнезом (гипергликемия во время предыдущих беременностей, крупный плод в анамнезе, ожирение). Самым доступным методом контроля уровня ГК для женщин является использование портативного глюкометра, современными производителями представлена широкая панель этих приборов. Для получения точных результатов показателя ГК глюкометр должен соответствовать минимальным требованиям к точности Международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization – ISO).

С целью своевременной диагностики ГСД в отдаленных регионах для стран с высокой распространенностью диабета (Индия, Никарагуа, Сирия и т. д.) экспертами FIGO в рамках DIP-2017 были утверждены лабораторно-технические критерии для проведения одноэтапного ОГТТ. Впервые экспертами рабочей группы DIP были даны рекомендации по использованию портативных глюкометров с калибровкой по плазме крови при условии правильного хранения тест-полосок для первичного скрининга показателя ГК в условиях немедицинских учреждений [1].

У женщин с высоким риском по ГСД при наступлении беременности и обнаружении показателя ГК, не соответствующих целевым значениям (меньше или равно 5,1 ммоль/л) было рекомендовано повторно проводить тестовые исследования на калиброванном оборудовании в условиях лабораторий специализированных медицинских центров. Использование глюкометров для первичной регистрации гипергликемии натощак по результатам одномоментных эпидемиологических исследований ANC (Antenatal care), проведенных в Индии, Никарагуа и ряде африканских стран, показало высокую эффективность для ранней диагностики ГСД и других типов диабета [4]. В Индии, где распространенность ГСД составляет 10–14,3%, в период 2010–2014 гг. было обследовано 24 тыс. беременных женщин. Всем женщинам определение уровня ГК с помощью глюкометра было проведено однократно, на 8–12-й неделе беременности. Для проведения скрининга медицинский персонал был обучен согласно международным стандартам руководства FDA (Food and Drug Administration), США [8]. При регистрации показателя выше целевого уровня ГК ($\leq 5,1$ ммоль/л) жен-

щинам было рекомендовано проведение 2-часового ОГТТ на лабораторном оборудовании. После проведения стандартного ОГТТ диагноз ГСД был зарегистрирован у 58% обследованных женщин [5, 6].

В одномоментных эпидемиологических исследованиях были использованы различные портативные глюкометры, соответствующие критериям ISO 15197, в т. ч. глюкометр «Контур TS» (Contour TS) – с высокой точностью, нечувствительный к ошибкам операторов и простой в использовании. Для максимальной точности контроля ГК рекомендуется также современный глюкометр «Контур Плюс» (Contour Plus) с технологией «Без кодирования», который соответствует критериям ISO 15197:2013. Результаты исследования данного прибора были доложены N. Dunne с соавт. на 73-й научной конференции Американской диабетической ассоциации (ADA), была доказана точность прибора «Контур Плюс» при тестировании любой концентрации сахара крови (по всему диапазону измерений) [22]. Данная опция является важной для женщин с незапланированной беременностью и уже диагностированным диабетом до ее наступления. Как правило, у таких пациенток вариабельность суточной глюкозы бывает высокой [7].

Для максимальной точности контроля ГК рекомендуется также современный глюкометр «Контур Плюс» (Contour Plus) с технологией «Без кодирования», который соответствует критериям ISO 15197:2013

В Российской Федерации (РФ) в 2012 г. был принят Российский консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Данный документ представляет собой согласованное мнение экспертов Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации акушеров-гинекологов в отношении критериев диагностики ГСД и других нарушений углеводного обмена во время беременности. Это мнение базируется на анализе результатов крупнейшего многонационального исследования HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study), включавшего более 23 тыс. беременных женщин [9], и соответствует рекомендациям Национального руководства по эндокринологии, где определено, что при повышении уровня глюкозы натощак $>5,6$ ммоль/л, отягощенном семейном анамнезе по СД, косвенных признаках инсулинорезистентности (acantosisnigritus, гирсутизм, абдоминальный тип ожирения и т. д.) показано проведение стандартного ОГТТ [10].

По данным Федерального регистра диабета (ФРД), в России общая численность пациентов с СД в 2017 г. составила 4 498 955 (3,06% населения РФ), из них с СД1 – 5,7% (256,1 тыс.), с СД2 – 92,1% (4,15 млн), с другими типами СД – 1,9% (83,8 тыс.). Распространенность ГСД в 92 субъектах РФ – 6536 женщин (4,46 на 100 тыс. взрослого населения).

Однако распространенность ГСД в России и исходы беременности на основании принятых критериев диагностики ГСД изучены недостаточно [11].

Таблица 1. Лабораторные критерии, использовавшиеся в исследованиях для диагностики гипергликемии у беременных

Критерий	Натощак		Через 1 ч после еды		Через 2 ч после еды		Через 3 ч после еды	
	мг/дл	ммоль/л	мг/дл	ммоль/л	мг/дл	ммоль/л	мг/дл	ммоль/л
Американская диабетическая ассоциация / Американский совет по эпидемиологии сахарного диабета	105	5,8	190	10,5	165	8,6	145	7,8
Американская диабетическая ассоциация	95	5,3	180	10	155	8,6	Не измерялось	
Американская диабетическая ассоциация	99	5,3	Не измерялось		144	8	Не измерялось	
Канадская диабетическая ассоциация	95	5,3	191	10,6	160	8,9	Не измерялось	
Всемирная организация здравоохранения	140	7,8	Не измерялось		140	7,8	Не измерялось	
Всемирная организация здравоохранения	126	7	Не измерялось		140	7,8	Не измерялось	
Международная ассоциация по изучению диабета и беременности	92	5,2	180	10	153	8,5	Не измерялось	

Примечание: American Diabetes Association (ADA) Standards of medical care in diabetes – 2017.

В России, согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД», для проведения первичного скрининга ГК и ОГТТ исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови не рекомендуется [12]. Международные диабетологические ассоциации используют различные лабораторные критерии для диагностики ГК у беременных (табл. 1). Критерии диагностики ГСД в РФ соответствуют критериям Международной ассоциации по изучению диабета и беременности.

Первые диагностированные нарушения углеводного обмена у женщин во время беременности требуют ежедневного структурированного контроля уровня ГК 4–6 раз в сутки [12]. Измерение уровня глюкозы натощак и постприандиальной глюкозы (через 1 ч после еды) в течение всего периода беременности рекомендуется как при нарушении гликемии натощак (НГН), нарушении толерантности к глюкозе (НТГ), так и при манифестном ГСД с целью достижения целевых значений гликемического контроля для снижения риска неблагоприятных исходов беременности (табл. 2).

Если самоконтроль уровня ГК для женщин с уже диагностированным до беременности СД является обычной процедурой для управления суточной гликемией, то обучение самоконтролю женщин с НГН и впервые манифестированным ГСД является важным аспектом в достижении нормогликемии, которая определяет течение беременности и снижает риски осложнений в родах и послеродовом периоде. Степень точности определения уровня ГК очень важна для выбора тактики лечения пациентки. Известно, что во время беременности происходит прогрессирующее снижение концентрации тощачковой глюкозы, это может быть обусловлено ограничением синтеза глюкозы относительно ее концентрации в плазме крови [14]. В условиях нормативных критериев показателя глюкозы натощак, согласно принятому консенсусу (<5,1 ммоль/л) [9], выполнение теста на определение уровня ГК

у женщин с избыточной массой тела на фоне физиологической инсулинорезистентности для дифференциации диагноза между НГН и НТГ имеет такое же стратегическое значение для выбора сахароснижающей терапии.

Полученные результаты гликемии, предоставленные врачу-эндокринологу, определяют правильный выбор рекомендаций по изменению образа жизни, диете и физическим нагрузкам. Для женщин с впервые диагностированными НГН и НТГ в I триместре беременности рекомендован ежедневный самоконтроль гликемии: натощак и через 1 ч после основных приемов пищи, если пациентка находится только на диетотерапии. Постприандиальный мониторинг также необходим для снижения риска развития преэклампсии [13]. Но до сегодняшнего дня, по мнению экспертов ADA, нет адекватно проведенных рандомизированных исследований, сравнива-

Таблица 2. Целевые показатели гликемического контроля у женщин при различных нарушениях углеводного обмена во время беременности

Глюкоза	Плазма крови
Натощак	<5,1 ммоль/л
Перед едой	<5,1 ммоль/л
Перед сном	<5,1 ммоль/л
В 03:00	<5,1 ммоль/л
Через 1 ч после еды	<7,0 ммоль/л
Гипогликемия	Нет
Кетоновые тела в моче	Нет
АД	<130/80 мм рт. ст.

Примечание: Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение».

ющих разные гликемические показатели до и после приема пищи при диабете во время беременности [15].

Использование и выбор новейших технологий для контроля уровня ГК во время беременности по-прежнему являются актуальными, т. к. точность определения уровня глюкозы и удержание ее в пределах целевых значений (табл. 2) в течение всего периода гестации управляют материнским здоровьем и контролируют снижение риска развития осложнений плода [9, 13].

В 2018 г. на российском рынке появится новый интеллектуальный глюкометр Contour™Plus One («Контур Плюс Уан», рег. удостоверение № ФСЗ 2008/02237 от 30.05.2017) – точный и удобный прибор, настраиваемый в соответствии с потребностями пользователя и обладающий возможностью передачи данных через Bluetooth на приложение Contour™ Diabetes («Контур Диабитис»), установленное на смартфоне.

Приложение анализирует построенные модели изменения глюкозы в течение суток, определяет тенденции изменения этого показателя для того, чтобы оценить некоторые аспекты, происходящие в повседневной жизни пациентки, и определить их влияние на уровень ГК [21]. Данный прибор имеет функцию «Отчеты для врача», которая предоставляет достоверную информацию о ГК и синхронизируется непосредственно из приложения Contour™ Diabetes, что оптимизирует работу врача на амбулаторном приеме.

Возможность настройки в приборе диапазона целевых значений, а также критически высоких (>10,0 ммоль/л) и критически низких (<3,3 ммоль/л) значений ГК с использованием функции «Умная подсветка» помогает пользователю вовремя заметить, когда результаты измерения уровня ГК выше или ниже установленной нормы, что способствует управлению вариабельностью гликемии. Данная функция может способствовать снижению риска развития острых осложнений, таких как гипогликемия и кетоацидоз, часто регистрируемых при ограничении углеводов на фоне рекомендуемой диеты, особенно в I триместре беременности [14]. Показания уровня ГК передаются с прибора через технологию Bluetooth, когда глюкометр Contour™Plus One и приложение Contour™ Diabetes находятся на расстоянии 6 м друг от друга. Глюкометр сохраняет до 800 результатов измерений уровня ГК между синхронизациями без потери данных [21]. Кроме того, приложение Contour™ Diabetes может регистрировать информацию (постановка метки) для каждого результата измерения уровня ГК, например: до или через 1 ч после еды, добавление лекарственной терапии, ведение журнала пищевой ценности продуктов, которые пациентка употребляла в течение дня, с возможностью фотографировать съеденное блюдо и оставлять комментарии в виде голосовых заметок. Приложение может также регистрировать детали для каждого результата измерения уровня ГК, например, позволяя вручную

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

вести любые примечания, которые пациентка хотела бы обсудить на консультации с врачом [21].

Данные опции прибора являются полезными для определения тактики выбранной терапии в соответствии с международными рекомендациями контроля гликемии у женщин с различными нарушениями углеводного обмена (табл. 2).

Приложение CONTOUR™DIABETES может регистрировать информацию (постановка метки) для каждого результата измерения уровня ГК, например: до или через 1 ч после еды, добавление лекарственной терапии, ведение журнала пищевой ценности продуктов, которые пациентка употребляла в течение дня, с возможностью фотографировать съеденное блюдо и оставлять комментарии в виде голосовых заметок

Если для женщин с различными нарушениями углеводного обмена достаточно во время беременности соблюдения рекомендаций врача по изменению образа жизни, диетотерапии и контроля уровня ГК для хороших исходов беременности, то для женщин с уже диагностированным СД 1 или 2 типа до беременности или с манифестацией заболевания во время беременности требуется достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), который является «золотым стандартом» определения компенсации углеводного обмена [13, 16]. У этих пациенток декомпенсация диабета не только влияет на исход беременности, но и ведет к прогрессированию макро- и микрососудистых осложнений, обусловленных основным заболеванием [16].

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД» и рекомендациям ADA (2017), все женщины детородного возраста с СД 1 и 2 типа должны быть проконсультированы эндокринологом относительно важности достижения целевых значений гликемии до наступления беременности. Рекомендуемый целевой уровень HbA1c во время беременности составляет 6–6,5% (42–48 ммоль/моль); может быть оптимальным для положительного исхода беременности, если его целевой уровень (<6,0%) достигается с минимальным риском возникновения гипогликемических состояний [13, 15]. Для того чтобы удерживать уровень HbA1c во время гестации, необходимо планировать беременность и достигать целевого уровня HbA1c до 6,5% до периода зачатия [15].

Наблюдательные исследования женщин с СД 1 типа, декомпенсированным в период гестации, установили прямо пропорциональную зависимость развития диабетической эмбриопатии (особенно анэнцефалии, микроцефалии, формирования пороков сердца у плода) от высокого уровня HbA1c в течение первых 10 недель беременности [20]. Чтобы избежать пороков развития плода и прогрессирования сосудистых осложнений, пациенткам, особенно с длительностью заболевания более 10 лет, необходимо ежедневно контролировать уровень ГК в

домашних условиях, используя портативные глюкометры высокой точности [9, 12, 22]. Рекомендуемые стандарты самоконтроля уровня ГК до беременности представлены в таблице 3.

В ряде случаев у женщин с СД 1 типа допускается уровень HbA1c до 7% (53 ммоль/моль), если это необходимо для предотвращения гипогликемических состояний или обусловлено диагностированными ранее микрососудистыми осложнениями (диабетическая ретинопатия – пре- и пролиферативные стадии) [13].

Современные возможности управления гликемическим контролем во время беременности у пациенток с СД 1 и 2 типа безграничны. Еще в 1997 г. Karlsson и Kjelmer провели первое ретроспективное исследование корреляции суточного мониторинга глюкозы и перинатальной смертности. Результаты исследования показали, что достижение нормогликемии в течение всего периода беременности у женщин снижает риск перинатальной смертности плода [14]. Сегодня такие достижения науки и технологий, как инсулиновые дозаторы (помповая инсулинотерапия), интеллектуальные портативные глюкометры, не требующие кодирования, аналоги инсулина человека ультракороткого и длительного действия, системы CGMS и iPro помогают не только достигать целевых значений HbA1c, но и управлять вариабельностью суточной глюкозы, снижая риск развития гипогликемических состояний. Обучение пациенток и членов их семей предотвращению и распознаванию гипогликемий очень важно до, в период и после беременности, т. к. знания о метаболических изменениях, происходящих в разные триместры беременности, помогут предотвратить риски, сопряженные с наступлением тяжелых гипогликемических состояний [7]. Также существуют интернет-программы, которыми могут пользоваться все женщины репродуктивного возраста с диабетом. В программах содержится инфор-

Таблица 3. Стандарты самоконтроля гликемии при подготовке и во время беременности

Пациентке в режиме интенсифицированной инсулинотерапии рекомендуется проводить самоконтроль гликемии не менее 7 раз в день
Натощак
Через 2 ч после завтрака
Перед обедом
Через 2 ч после обеда
Перед ужином
Через 2 ч после ужина
Перед сном (23:00)
В 03:00 (по рекомендации диabetолога)
Всегда при плохом самочувствии

Примечание: Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение»

мация о возможных рисках незапланированной беременности и разных вариантах возможностей для улучшения материнских и эмбриональных исходов во время зачатия [17].

Мониторинг уровня глюкозы для женщин с СД 1 и 2 типа во время беременности (Критерии ADA – 2017)

Натощак 95 мг/дл (5,3 ммоль/л) и/или
Одночасовой постприандиальный тест – 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) или
Двухчасовой постприандиальный тест – 120 мг/дл (6,7 ммоль/л)

Эти значения представляют собой оптимальный контроль во время беременности, если они не будут сопряжены с риском гипогликемических состояний. На практике достижение вышеуказанных целей ГК может быть

трудным, сопряженным с высоким риском гипогликемии. Если женщины не могут достичь целевых показателей гликемии без гипогликемических состояний, ADA предлагает менее строгие и более оптимальные цели гликемического контроля, основанные на клиническом опыте врача и персонализированном подходе к пациенткам с СД 1 и 2 типа [15].

Важным помощником для достижения нормогликемии во время беременности может служить самоконтроль ГК при помощи современного портативного глюкометра, который должен соответствовать максимальным требованиям точности и быть удобным для пользователя. 

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

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas, 8th edn.: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
2. HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002 Jul, 78(1): 69-72.
3. http://www.comctecmed.com/DIP/2017/uploads/editor/European%20HIP%20Declaration_February%202017.pdf
4. Hod M, Kapur A, Sacks DA et al. The international Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015 Oct, 131 (Suppl 3): S173-211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30007-2.
5. Kumar AS, Srivastava VK, Sood B. Public Health, Jhpiego, India: Demonstrating effectiveness of an antenatal care (ANC) based gestational diabetes mellitus (GDM) screening in Madhya Pradesh, India. E-Posters abstracts. DIP march 8-12, 2017, Barcelona, Spain.
6. Lincetto O, Monthebesoane-Ahoh S, Gomez P, Munjanja S. Antenatal care (ANC) Opportunities for Africa's Newborns. 2013: 51-52.
7. International Organization for Standardization: in vitro diagnostic test systems-requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197:2013.
8. Food and Drug Administration: Self-Monitoring Blood Glucose Test Systems for Over-the-Counter Use-Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm380327.pdf> (accessed October 10, 2016).
9. Дедов И.И., Краснополюский В.И., Сухих Г.Т. от имени рабочей группы: Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет. Нормативные документы*, 2012, 4: 4-10. / Dedov II, Krasnopolsky VI, Sukhikh GT. on behalf of the working group: Russian national consensus «Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postpartum follow-up». *Sakharnyy diabet. Normativnye dokumenty*, 2012, 4: 4-10.
10. Савельева Л.В. Эндокринология. Национальное руководство. Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 585-59. /Savelyeva LV. Endocrinology. National guidelines. Edited by Dedova II, Melnichenko GA. Moscow: GEOTAR-Media, 2013: 585-559.
11. Древаль А.В., Шестакова Т.П., Бунак И.В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования Московской области). doi: <http://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-406-413>. / Drevall AV, Shestakova TP, Bunak IV. Gestational diabetes mellitus (based on the screening study of the Moscow region). doi: <http://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-406-413>.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Клинические рекомендации. 8-й выпуск «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД. Сахарный диабет», 2017, 20(1S): 1-112. doi: 10.14341/DM20171S8. / Dedov II, Shestakova MV. Clinical guidelines, 8th issue, Standards of Specialized Diabetes Care, 2017, 20 (1S): 1-112. doi: 10.14341 / DM20171S8.
13. American Diabetes Association (ADA) Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*, 2017, 40(suppl): s48-s56.
14. Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н. Сахарный диабет и беременность: научно-практическое руководство. Ред.: И.И. Дедов, О.Р. Григорян. М.: Видар-М, 2011. 146 с. / Grigoryan OR, Sheremetyeva EV, Andreeva EN. Diabetes mellitus and pregnancy: a scientific and practical guide. Edited by Dedov II, Grigoryan OP. M: Vidar-M, 2011. 146 p.
15. American Diabetes Association (ADA) Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*, 2017, 40 (suppl): 18-19.
16. Болотская Л.Л., Бессмертная Е.Г., Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Никанкина Л.В., Ильин А.В., Глек И.С., Золотухин А.В., Дедов И.И. Проспективное 20-летнее наблюдение, оценивающее развитие ретинопатии и нефропатии от момента дебюта сахарного диабета 1-го типа: вклад контроля гликемии и «метаболической памяти». *Терапевтический архив*, 2017, 10: 17-21. / Bolotskaya LL, Bessmertnaya EG, Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Nikankina LV, Ilyin AV, Glek IS, Zolotukhin AV, Dedov II. A prospective 20-year follow-up study assessing the development of retinopathy and nephropathy from the onset of type 1 diabetes mellitus: the contribution of glycaemia management and "metabolic memory". *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, 10: 17-21.
17. Diabetes Prevention Program Research Group. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the diabetes prevention program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 2015, 38: 51-58.
18. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010, 33: 676-682.
19. Freckmann G, Link M, Schmid C et al. System accuracy evaluation of different blood glucose monitoring systems following ISO 15197:2013 by using two different comparison methods. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17: 635-648.
20. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2014, 37: 2442-2450.
21. Contour Plus One. Руководство пользователя (Пер. удостоверение № ФСЗ 2008/02236 от 30.05.2017).
22. Dunne N et al. Accuracy Evaluation of Contour Plus Compared With Four Blood Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Ther*, 2015 Sep 14, 6(3): 377-388. Epub 2015 Jul 14.

Ю.А. СОРОКИНА¹, к.б.н., О.В. ЗАНОЗИНА^{1,2}, д.м.н., Л.В. ЛОВЦОВА¹, д.м.н., В.В. СТОЛЯРОВА¹, д.м.н., К.А. БОРИСОВА¹, И.А. ЖУКОВ¹¹ Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России² Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко

ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПЕРГЛИКЕМИЯ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ ПОЛИПРАГМАЗИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА В ГОСПИТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Хроническая гипергликемия при СД 2-го типа сопровождается повреждением многочисленных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов, что приводит к необходимости фармакологической коррекции соответствующих заболеваний. Некоторые применяемые препараты являются метаболически нейтральными, другие способны вызывать гипо- или гипергликемию либо изменять реакцию больного сахарным диабетом на лечение. Необходимо помнить о потенциальной возможности влиять на уровень гликемии препаратов, которые используют в лечении пациентов с сахарным диабетом, а также о том, что прием препаратов способен исказить лабораторные показатели уровня гликемии, что может привести к неверной интерпретации результатов исследований, если не учитывать факт их применения у пациента.

Ключевые слова: полипрагмазия, гипогликемия, гипергликемия, сахарный диабет 2-го типа, лекарственные взаимодействия.

Yu.A. SOROKINA¹, PhD in biology, O.V. ZANOZINA^{1,2}, MD, L.V. LOVTSOVA¹, PhD in medicine, V.V. STOLYAROVA¹, MD, K.A. BORISOVA¹, I.A. ZHUKOV¹

¹ Nizhny Novgorod Medical University of the Ministry of Health of Russia² N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital

HYPOGLYCEMIA AND HYPERGLYCEMIA: POTENTIAL RISKS OF POLYPRAGMASIA IN TYPE 2 DIABETES IN HOSPITAL SETTINGS

Chronic hyperglycemia imposes damage on a number of cell types and is strongly correlated with the variety of related complications such as eyes, kidneys, cardio-vascular system etc. This fact implies pharmacological treatment. Some are metabolic neutral, some are apt to provoke hypoglycemia and/or hyperglycemia, invert pharmacological response. To take into account a potential role of treatment on glucose level is crucial for pharmacotherapy in patient with T2DM. Besides, some drugs may distort the meaning of lab tests.

Keywords: polypragmasia, hypoglycemia, hyperglycemia, diabetes mellitus type 2, drug interactions.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [1]. Таким образом, коррекция основного показателя гипергликемии является основополагающим фактором фармакотерапии при СД2. Но в связи с многочисленными осложнениями и сопутствующими заболеваниями пациенты вынуждены принимать одновременно с сахароснижающими препаратами других фармакологических групп [2]. Некоторые из них являются метаболически нейтральными, другие способны вызывать гипо- или гипергликемию либо изменять реакцию больного сахарным диабетом на лечение.

Цель – изучить особенности влияния препаратов различных групп, применяемых для лечения некоторых сопутствующих заболеваний, при сахарном диабете 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 30 эпизодов больных сахарным диабетом 2-го типа, прошедших плановую госпитализацию в ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» в 2017 г. Субъекты мужчины (11 человек) и женщины (19 человек), в возрасте от 44 до 77 лет, получающих базисную инсулинотерапию и пероральные сахароснижающие препараты по поводу СД2, а также иные группы препаратов для лечения сопутствующих заболеваний в соответствии со стандартами [3] и алгоритмами [1] оказания помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе рассмотрения проводимой фармакотерапии изученной группы пациентов были выявлены наиболее распространенные группы препаратов, которые потенциально метаболически активны – могут вызвать гипогликемию и/или гипергликемию у пациентов с СД2 (табл. 1).

При изучении возможных механизмов воздействия на уровень глюкозы у пациентов с СД2 были выявлены три наиболее важных: панкреатический, печеночный и периферический. Так, например, панкреатический механизм воздействия включает в себя изменение симпатического влияния на секрецию α -клетками инсулина (α -адренергические агонисты подавляют секрецию инсулина даже при стимуляции этого процесса глюкозой).

Таблица 1. Метаболически активные препараты фармакотерапии при СД 2

Основное заболевание	Препарат для коррекции
Сахароснижающие препараты	Производные сульфонилмочевины, иДПП-4, метформин
Инсулины	Инсулин НПХ, аналоги инсулина длительного действия
Сопутствующее заболевание	Препарат для коррекции
Артериальная гипертензия	Бета-адреноблокаторы, альфа-адреноблокаторы, антагонисты кальция, иАПФ, БАР, агонисты имидазолиновых рецепторов
ИБС	Антиатеросклеротические (статины, фибраты), антикоагулянты, верошпирон
ХСН	Диуретики тиазидные, петлевые
Нейропатические боли	Карбамазепин, НПВС, амитриптилин
Подагра	Глюкокортикоиды, НПВС, аллопуринол
Инфекции МВП, ЖКТ	Антибиотики (цефалоспорины, ампициллин), антимикробные химиотерапевтические средства (фторхинолоны)
Нарушения метаболизма	Витаминные комплексы (α -липоевая кислота, никотинамид)
Гипотиреоз	Левотироксин натрия

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, МВП – мочевыводящие пути, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

β -адренергические агонисты стимулируют секрецию инсулина, вероятно, путем повышения концентрации внутриклеточного цАМФ [4], изменение внутриклеточного и внеклеточного содержания K^+ Na^+ Ca^{2+} . При стимуляции секреции глюкозой возрастает потребление O_2 и использование АТФ. Это сопряжено с индуцированной K^+ -деполяризацией мембраны, что приводит к быстрому проникновению в клетку Ca^{++} по потенциал-зависимому каналу. Слияние инсулин-содержащих секреторных гранул с плазматической мембраной и происходящая в результате секреция инсулина – процесс, зависимый от кальция. Стимуляция секреции инсулина глюкозой происходит и с участием метаболитов фосфатидилинзитола. В процессе секреции инсулина участвует и цАМФ, который потенцирует эффекты глюкозы и аминокислот. Этот нуклеотид стимулирует высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных органелл или активирует киназу, фосфорилирующую какой-то компонент системы микрофиламенты, – микротрубочки (что обуславливает ее чувствительность к Ca^{2+} и способность к сокращению) [5].

Печеночный путь воздействия контаминирующих лекарственных препаратов на уровень гликемии представлен влиянием на гликогенолиз в ответ на выброс катехоламинов, а также на глюконеогенез. А также через метаболизм препаратов.

Периферическое воздействие опосредовано либо влиянием на инсулиновую чувствительность тканей (GLUT4), либо через фармакокинетические взаимодей-

ствия с сахароснижающими препаратами и препаратами инсулина [6, 7].

Систематизированная информация о механизмах препаратов, которые могут привести к снижению уровня глюкозы крови, при терапии сопутствующих заболеваний и осложнений сахарного диабета 2-го типа представлена в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, пути воздействия препаратов на уровень глюкозы крови пациентов с СД2 разнообразны и нередко сочетаются друг с другом.

- Блокирование эффектов катехоламинов на β -рецепторы (метопролол, бисопролол).

- Блокирование эффектов катехоламинов на α -рецепторы (амитриптилин).

- При одновременном применении с гипогликемическими средствами производными сульфонилмочевины имеются сообщения об усилении гипогликемического действия фенофибрата. Установлено, что действие дериватов опосредуется через активацию факторов транскрипции генов, известных как рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом- α (PPAR- α). Рецепторы PPAR α , играющие важную роль в регулировании окисления жирных кислот, преимущественно экспрессируются в метаболически активных, энергопотребляющих тканях (печень, сердце, скелетные мышцы и почки). Активируя эти рецепторы, увеличивается синтез и секреция инсулина, увеличивается утилизация глюкозы [7–10].

- Вытесняют пероральные сахароснижающие препараты из связи с белками, свободная фракция активна (НПВС).

- НПВС и салицилаты в высоких дозах ингибируют синтез простагландина Е (который ингибирует секрецию эн-

Таблица 2. Препараты и механизмы, приводящие к снижению уровня глюкозы крови

Лекарственный препарат	Механизм эффекта		
	панкреатический	печеночный	периферический
β -адреноблокаторы	да	да	да
α -адреноблокаторы	да		
НПВС	да		да
иАПФ			да
Амитриптилин	да	да	
Препараты кальция	да		
Пиридоксин		да	
БАР			да
Моксонидин	да		
Мексидол			да
α -липоевая кислота	да		да
Варфарин		да	да
Антигистаминные	да		
Никотинамид	да		да
Фибраты	да		да

догенного инсулина) и усиливают, таким образом, базальную секрецию инсулина, повышают чувствительность бета-клеток поджелудочной железы к глюкозе.

■ Моксинидин: агонизм к имидазолиновым I_1 -рецепторам ведет к увеличению секреции инсулина.

■ Дифенгидрамин обладает ганглиоблокирующим свойством – угнетает симпатическое влияние на панкреатическую железу (α).

■ Амитриптилин – обладает периферическим адреноблокирующим свойством, а со временем вызывает десенситизацию бета-адренорецепторов.

■ Варфарин может вытеснять препараты сульфонилмочевины из связи с белками плазмы и, таким образом, увеличивает их концентрацию в плазме. Также конкуренция на уровне метаболического пути CYP2C9 в печени, с участием которого происходит метаболическая трансформация обоих препаратов.

■ При одновременном применении аллопуринол усиливает действие гипогликемических препаратов, но при длительном применении вызывает инсулинорезистентность.

■ Ингибиторы АПФ и БАР приводят к снижению инсулинорезистентности и улучшению метаболизма глюкозы, что связывают с увеличением образования брадикинина и улучшением микроциркуляции [7–9].

■ Тиоктовая кислота оказывает инсулиноподобное действие, усиливая инсулиновые эффекты [11].

С другой стороны, назначаемые для коррекции сопутствующих заболеваний препараты способны повысить уровень глюкозы крови у пациентов с СД 2-го типа, а также снижать эффективность сахароснижающей терапии. Систематизированная информация представлена в *таблице 3*.

В случае если препарат способен некоторым образом снижать уровень глюкозы у пациента с СД2, то данный факт может быть рассмотрен как дополнительный положительный эффект, позволяющий более эффективно бороться с гипергликемией, так и в качестве потенциально опасного, ввиду того, что гипогликемия провоцирует обострение сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшает продолжительность и качество жизни у данной категории пациентов [2]. Если у препарата отмечается способность провоцировать гипергликемию, увеличивать инсулинорезистентность, то, несомненно, данный факт может ухудшить течение заболевания и снизить эффективность терапии. Наряду с этим:

■ Бета-адреноблокаторы могут ингибировать секрецию инсулина, изменять метаболизм углеводов и увеличивать периферическую резистентность к действию инсулина, что приводит к гипергликемии. Однако они могут также ингибировать действие катехоламинов на глюконеогенез и гликогенолиз, что сопряжено с риском тяжелых гипогликемических реакций у больных сахарным диабетом [6–9].

■ Статины тормозят процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии транспортера глюкозы через мембрану клетки GLUT-4 и подавляя GLUT-1 в жировой ткани. Это приводит к снижению инсулинзависимого транспорта глюкозы в клетку и снижению чувствительности к инсулину, что может способствовать возникновению нарушений толерантности к глюкозе.

Таблица 3. Препараты и механизмы, приводящие к повышению уровня глюкозы крови

Лекарственный препарат	Механизм эффекта		
	панкреатический	печеночный	периферический
Глюкокортикоиды		да	да
Диуретики	да	да	да
Антагонисты кальция	да		
Карбамазепин	да		да
Статины	да	да	да
Аллопуринол			да
β-адреноблокаторы	да	да	да
Амитриптилин (длительно)	да		
L-тироксин			да

Статины могут прямо влиять на секрецию инсулина, воздействуя на β-клетки поджелудочной железы путем угнетения глюкозостимулируемого увеличения свободного цитоплазматического кальция и L-каналов для этого иона. Подавление синтеза убихинона, эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, может приводить к замедленному образованию АТФ (аденозинтрифосфата) в панкреатических β-клетках, а следовательно, к задержке высвобождения инсулина из клеток [12, 13].

■ Замена внеклеточного Na^+ на какой-либо другой одновалентный катион, истощение запасов K^+ (диуретики), блокирование Ca^{2+} (противосудорожные) ослабляют эффекты глюкозы и других стимуляторов секреции инсулина.

■ Тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм инсулина [6–9].

Не всегда эффект того или иного препарата на уровень глюкозы крови у пациентов с СД2 является однозначным. Так, можно встретить данные, одновременно свидетельствующие о побочном эффекте препарата, как гипергликемии, так и гипогликемии. Это объясняется поливалентностью препарата (амитриптилин, бета-блокаторы), различными уровнями взаимодействия (аллопуринол с производными сульфонилмочевины и при длительном использовании) и многими другими механизмами. Так, например, микробиота кишечника влияет на патологические метаболические механизмы, важные в патогенезе ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Антибактериальная терапия может повреждать микрофлору кишечника. В одном из европейских исследований было выявлено, что лечение 2–5 курсами антибактериальной терапии повышало риск возникновения сахарного диабета при использовании пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов и фторхинолонов со скорректированным показателем ОШ от 1,08 (95% ДИ 1,05–1,11) для пенициллинов до 1,15 (95% ДИ 1,08–1,23) для фторхинолонов. Риск развития диабета был прямо пропорционален количеству курсов антибиотиков и увеличи-

вался на 37% (ОШ = 1,37, 95% ДИ 1,18–1,58) для более 5 курсов фторхинолонов. Не было отмечено связи между применением противовирусных препаратов и противогрибковых лекарственных средств и риском развития сахарного диабета в последующем. Таким образом, применение определенных групп антибиотиков повышает риск развития сахарного диабета в будущем [14].

С другой стороны, абсолютный риск гипергликемии, связанной с приемом моксифлоксацина, составляет 6,9 случая на одну тысячу обследованных пациентов; левофлоксацина – 3,9; ципрофлоксацина – 4 случая на одну тысячу обследованных пациентов. Абсолютный риск гипогликемии составляет при приеме моксифлоксацина – 10 случаев на одну тысячу пациентов; левофлоксацина – 9,3; а ципрофлоксацина – 7,9 случая на одну тысячу обследованных пациентов. Ученые отмечают, что прием пациентами с сахарным диабетом антибиотиков из класса макролидов не характеризуется такой высокой вероятностью развития дисгликемии. Абсолютный риск развития гипергликемии составил 1,6 случая на одну тысячу пациентов, гипогликемии – 3,7 случая. У пациентов, получавших цефалоспорины, абсолютный риск развития гипергликемии составил 2,1 случая на одну тысячу пациентов, гипогликемии – 3,2 случая.

Такое разнонаправленное действие антибиотиков и фторхинолонов представляет потенциальную угрозу для пациентов с СД 2-го типа. Механизмы воздействия разно-

образны и не всегда предсказуемы. Например, вероятно, что фторхинолоны, как хлорохин, хинидин, хинин, снижают деградацию инсулина и могут повышать концентрацию инсулина в крови и увеличивать риск гипогликемии [15].

Выводы

1. Необходимо помнить о потенциальной возможности влиять на уровень гликемии препаратов, которые используют в лечении пациентов с сахарным диабетом.
2. При назначении терапии больным сахарным диабетом по возможности следует избегать полипрагмазии.
3. Гипергликемия, как и неконтролируемая гипогликемия, вызываемая препаратами для лечения сопутствующих заболеваний, нежелательна больным сахарным диабетом, так как на этом фоне возможно развитие острых осложнений, прогрессирование поздних осложнений.
4. Прием изученных препаратов способен исказить лабораторные показатели уровня гликемии, что может привести к неверной интерпретации результатов исследований, если не учитывать факт их применения у пациента [16].



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 8-й выпуск. *Сахарный диабет*, 2017, 20(15): 1-112. doi: 10.14341/DM2017158./Standards of specialized medical care in diabetes. Edited by Dedova II, Shestakova MV, Mayorov AYu. 8th Issue. *Sakharny Diabet*, 2017, 20(15): 1-112. doi: 10.14341/DM2017158.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н., Арапова С.Д. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук. для практикующих врачей. Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2013. 1024 с. / Dedov II, Melnichenko GA, Andreeva EN, Arapova SD. Rational pharmacotherapy of endocrine system diseases and metabolic disorders: a guide for practitioners. Under the Society. Under the general editorship of Dedov II, Melnichenko GA. Moscow: Litterra, 2013. 1024 p.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №858н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете». /Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No 858n On the Approval of the Standard of Specialized Medical Care in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus of November 9, 2012.
4. Шпаков А.О., Деркач К.В. Аденилатциклазная сигнальная система в печени и поджелудочной железе в норме и при диабетической патологии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, 2016, 102(9): 1030-1050. /Shpakov AO, Derkach KV. Adenylyl cyclase signaling system in the liver and pancreas in the norm and in diabetic pathology. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2016, 102 (9): 1030-1050.
5. Шаройко В.В., Тенникова Т.Б. Молекулярные механизмы секреции инсулина β-клетками островков Лангерганса и перспективные мишени фармакологического воздействия для лечения сахарного диабета. *Наука и образование*, 2015, 2(78): 91-98. /Sharoiko VV, Tennikova TB. Molecular mechanisms of insulin secretion by β-cells of islets of Langerhans and promising targets for the pharmacological treatment of diabetes mellitus. *Nauka i Obrazovanie*, 2015, 2 (78): 91-98.
6. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общ. ред. А.Г. Гилмана, ред. Дж. Хардман и Л. Лимберд. Пер. с англ. М.: Практика, 2006: 1286-1305. / Goodman and Gilman's: the Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by Gilman AG, Hardman J and Limberd L. M: Practice, 2006: 1286-1305.
7. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с. / Clinical pharmacology: national leadership. Ed. Yu.B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepakhin, V.I. Petrova. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 976 p.
8. Руководство по геронтологии и гериатрии в 4 томах. Том 3. Под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР, 2010. 896 с. / Guide on gerontology and geriatrics in 4 volumes. Volume 3. Ed. by Yarygin VN, Melentjeva AS. Moscow: GEOTAR, 2010. 896 p.
9. Энциклопедия лекарств 2017. РЛС. Выпуск 25. Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: РЛС-2016. 1288 с. /Encyclopedia of medicines. 2017. RLS. Issue 25. Edited by Vyshkovskiy GL. Moscow: RLS-2016. 1288 sec.
10. Кошель Л.В., Романцова Т.И. Роль фенофибратов в лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*, 2009, 4: 99-103 / Koschel LV, Romantsova TI. The role of fenofibrate in the treatment of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Sakharny Diabet*, 2009, 4: 99-103
11. Строков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота – основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике. *Медицинский совет*, 2016, 17: 28-33. /Strokov IA, Fokina AS. Alpha-lipoic acid as the main pharmacological treatment of diabetic polyneuropathy in the hospital and polyclinic. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 17: 28-33.
12. Александров А.А. и др. Статины и сахарный диабет: незнание – не аргумент. *Лечащий врач*, 2012, 7: 116-122. /Alexandrov AA, et al. Statins and diabetes: ignorance is not an argument. *Lechashchiy Vrach*, 2012, 7: 116-122.
13. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Статины и риск развития сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2012, 2: 77–82. /Drapkina OM, Kostyukevich MV. Statin use and the risk of developing diabetes. *Sakharny Diabet*, 2012, 2: 77-82.
14. Boursi B et al. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(6): 639-648. doi: 10.1530/EJE-14-1163.
15. Случаи развития гипогликемии при терапии норфлоксацином (Минздравсоцразвития РФ) Информационное письмо ЦЭБЛС № 76/ИНРЦ в Региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств 13.04.2011. <http://www.labclinpharm.ru/> дата обращения 10.01.2018. /Hypoglycemia cases in the norfloxacin therapy (Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation) Information letter of Center for Medicinal Products Evaluation and Research No. 76/Information-computing center to the Regional centers for monitoring the safety of medicines of 13.04.2011. <http://www.labclinpharm.ru/> the date of circulation on 01/10/2018.
16. ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. М.: Стандартиформ, 2009: 46-64. /Clinical laboratory technologies. GOST R 53079.4-2008. Clinical laboratory research quality assurance. Part 4. Rules for conducting a pre-analytic stage. Moscow: Standartinform, 2009: 46-64.

А.А. ФАТЕЕВА^{1,2}, Н.С. МАРТИРОСЯН¹, к.м.н., Н.А. ПЕТУНИНА¹, д.м.н., профессор

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

² Казахский национальный университет им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРИ СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Проведен сравнительный анализ изменений иммунного и генетического статуса у пациентов с коморбидным течением метаболического синдрома (МС) и тиреоидной патологии в сравнении с пациентами, имеющими только МС или только патологию щитовидной железы (ЩЖ).

Материалы и методы: В исследование включено 90 пациентов, отнесенные в одну из трех групп: группа пациентов с МС и патологией ЩЖ; группа пациентов только с МС; группа пациентов только с патологией ЩЖ. Всем пациентам проводилась оценка иммунного статуса – CD3, CD4, CD8, CD16, CD4+/CD8+, уровень фактора некроза опухолей (ФНО) и С-реактивного белка (СРБ) исследовался при проведении биохимического анализа крови. Генетический анализ состоял в определении частот аллелей и генотипов четырех полиморфных маркеров: rs10865710 гена PPARG3, rs1042713 и rs1042711 гена ADRB2 и rs5443 гена GNB3. **Результаты:** Сочетание МС с патологией ЩЖ вне зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунных заболеваний ЩЖ характеризовалось усугублением нарушений в Т- и В-клеточном звене иммунитета, увеличением уровня IgG, СРБ и ФНО. Генетический анализ показал частую выявляемость аллеля А, генотипа АА полиморфного маркера rs1042713 гена ADRB2, кодирующего β2-адренорецептор в популяции у казахов.

Ключевые слова: метаболический синдром, патология щитовидной железы, иммунный статус, сердечно-сосудистые осложнения.

A.A. FATEEVA^{1,2}, N.A. MARTIROSYAN¹, PhD in medicine, N.A. PETUNINA¹, MD, Prof.

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Alma-Ata

IMMUNOGENETIC FEATURES OF THYROID GLAND DYSFUNCTION COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME

A comparative analysis of the changes in the immune and genetic status in patients with metabolic syndrome (MetS) combined with thyroid pathology has been performed in comparison with patients only with MetS or thyroid gland (TG) dysfunction.

Materials and methods: 90 patients were recruited and assigned to one of three groups: A group of patients with MetS and TG dysfunction; a group of patients only with MetS; group of patients only with TG dysfunction. All patients underwent immune status assessment – CD3, CD4, CD8, CD16, CD4 +/CD8 +, and tumour necrosis factor (TNF) and C-reactive protein (CRP) levels were studied in a biochemical blood test. Genetic analysis consisted in determining the frequencies of alleles and genotypes of four polymorphic markers: rs10865710 of the PPARG3 gene, rs1042713 and rs1042711 of the ADRB2 gene and rs5443 of the GNB3 gene. **Results:** The combination of MetS with TG dysfunction regardless of the presence or absence of autoimmune thyroid diseases was characterized by aggravation of disorders in the T- and B-cell components of immune system, an increase in IgG, CRP, and TNF levels. Genetic analysis showed frequent detection of the A allele, the AA genotype of the polymorphic marker rs1042713 of the ADRB2 gene, coding β2-adrenoreceptor in the Kazakh population.

Keywords: metabolic syndrome, thyroid gland dysfunction, immune status, cardiovascular complications.

Известно, что недостаток гормонов щитовидной железы (ЩЖ), в частности при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (АЗЩЖ), ассоциирован с явлением инсулинорезистентности, дислипидемией, а уровень тиреотропного гормона (ТТГ) коррелирует с фатальными сердечно-сосудистыми событиями [1]. В свою очередь, как для метаболического синдрома (МС), так и для АЗЩЖ характерно снижение субпопуляций Т-лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ и увеличение хелперно-супрессорного отношения CD 4+/8+ [2]. Также имеются данные о том, что при достижении эутиреоза средние показатели содержания иммунокомпетентных клеток не отличаются от таковых у здоровых лиц [3]. Доказано, что системные воспалительные реакции при непосредственном воздействии медиаторов воспаления негативно сказываются на состоянии липидного обмена с

появлением его патологического профиля и активацией свободно радикального окисления липидов [4].

Генетическая предрасположенность к возникновению нарушений как углеводного, так и липидного обменов, принимающих участие в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа), ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) на сегодняшний день не вызывает сомнений. Также изучаются и гены-кандидаты, предрасполагающие к развитию АЗЩЖ [5]. Для изучения ассоциации генов-кандидатов для компонентов МС (ожирение, СД 2-го типа, АГ и ИБС), а также АЗЩЖ используются такие полиморфные маркеры, как PPARG3, кодирующий белок-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом типа γ3, – однонуклеотидная замена С(-681)G (rs10865710); ADRB2, кодирующий бета-2-адренергический рецептор, – мутация Arg 16/Gly

(rs 1042713) и однонуклеотидная замена Т(-47)С (rs1042711) [6]; GNB3, кодирующий гуанин нуклеотид-связывающий белок бета-3, – синонимичная замена С825Т (rs5443) [7]. Однако недостаточно исследованы механизмы иммунных и генетических нарушений при коморбидном течении МС и патологии ЩЖ, особенно в зависимости от наличия или отсутствия АЗЩЖ. Выявление иммунологических и генетических нарушений при коморбидности важно для понимания общих патогенетических механизмов возникновения этих патологий.

Цель исследования: установление иммуногенетических особенностей патологии ЩЖ при коморбидном течении с МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представляет собой когортное поперечное проспективное исследование. В научную работу было включено 90 пациентов обоего пола от 18 лет и старше. Все больные были разделены на три группы по 30 человек: группа пациентов с МС и патологией ЩЖ; группа пациентов только с МС; группа пациентов только с патологией ЩЖ. Оценивались показатели клеточного и гуморального иммунитета: CD3, CD4, CD8, CD 16. Также определялся иммунорегуляторный индекс через соотношение CD4+/CD8+. С помощью иммуноферментного анализа определялся уровень специфического маркера воспаления фактора некроза опухолей (ФНО). Неспецифический показатель воспаления С-реактивный белок (СРБ) исследовался при проведении биохимического анализа крови.

Геномную ДНК выделяли из 50 мкл периферической крови с использованием набора «MagMax-96 DNA Multi-Sample Kit» (Applied Biosystems, США) и автоматической станции для выделения ДНК MagMax Express 96 (Applied Biosystems, США), методика с использованием магнитных твердых носителей. Выделение проводили согласно рекомендациям производителя. Определение концентрации ДНК в образцах производили на приборе «NanoDrop» (Thermo Scientific, США). Для контроля продукты амплификации визуализировались электрофорезом в агарозном геле.

Статистическую обработку проводили при помощи дисперсионного и корреляционного анализов с использованием пакета программ Statistica 10.0.

Для определения различий частот значений качественных показателей между группами и подгруппами, распределения аллелей и генотипов изученных локусов в группах и оценки статистической значимости этих различий применяли критерий χ^2 , при небольшом объеме наблюдений рассчитывался точный критерий Фишера с использованием таблиц сопряженности 2x2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе распределения тиреоидной патологии было выявлено, что в группе с коморбидностью преобладали пациенты с АЗЩЖ (46,6%), тогда как в группе только с патологией ЩЖ – с диффузным нетоксическим зобом (40%). Узловой коллоидный зоб встречался в 16,7% случаев с коморбидным течением и в 26,8% случаев с изолированным течением патологии ЩЖ. Важнейшие компоненты МС, такие как артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) и ожирение, встречались с сопоставимой частотой в группах пациентов только с МС и коморбидным течением МС и патологией ЩЖ. Однако в группе пациентов только с МС встречались и другие формы нарушений углеводного обмена – нарушение толерантности к углеводам в 3% случаев и нарушение гликемии натощак в 1% случаев.

Доказано, что системные воспалительные реакции при непосредственном воздействии медиаторов воспаления негативно сказываются на состоянии липидного обмена с появлением его патологического профиля и активацией свободно радикального окисления липидов

При сравнительной оценке показателей клеточного и гуморального иммунитета по данным иммунограммы выявлено, что в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунитета (снижение CD4+, Т-хелперов), а также активация В-лимфоцитов в сравнении с другими группами исследования ($p < 0,01$). Таким образом, в группе пациентов с сочетанным течением МС и патологией ЩЖ имеется нарушение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей иммунограммы в исследуемых группах

№	Показатели	Группа с МС и патологией ЩЖ (n = 30)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)	P(1–2)	P(2–3)	P(1–3)
1	Т-лимфоциты, %	52,9 ± 0,9	54,97 ± 1,06	57,3 ± 0,8	P = 0,2	P = 0,06	P = 0,001
2	В-лимфоциты (CD3+), %	18,6 ± 0,6	1,97 ± 0,8	17,1 ± 1,1	P = 0,000	P = 0,001	P = 0,2
3	CD4+(Т-хелперы), %	26,2 ± 0,7	29,5 ± 1,24	28,4 ± 1,5	P = 0,03	P = 0,46	P = 0,012
4	CD8+(Т-цитотоксические), %	17,9 ± 0,64	18,8 ± 0,6	20,8 ± 1,5	P = 0,54	P = 0,16	P = 0,004
5	CD4+/CD8+, %	1,6 ± 0,05	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,07	P = 0,63	P = 0,29	P = 0,57
6	CD16+(NK-киллеры), %	11,97 ± 0,6	12,7 ± 0,5	11,3 ± 0,6	P = 0,39	P = 0,29	P = 0,41

Таблица 2. Сравнительная характеристика иммуноглобулинов в исследуемых группах

№	Показатели	Группа с МС и патологией ЩЖ (n = 30)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
1	Ig A, г/л	2,3 ± 0,2	1,41 ± 0,2	1,95 ± 0,2	P = 0,003	P = 0,22	0,061
2	Ig M, г/л	1,9 ± 0,2	1,42 ± 0,2	2,1 ± 0,2	P = 0,095	P = 0,02	P = 0,48
3	Ig G, г/л	21,99 ± 0,8	15,7 ± 1,5	21,54 ± 0,9	P = 0,000	P = 0,001	P = 0,71

Таблица 3. Сравнительная характеристика неспецифического и специфического маркера воспаления в исследуемых группах

№	Показатели	Группа с МС и патологией ЩЖ (n = 30)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
1	СРБ, мг/л	7,6 ± 0,5	4,3 ± 0,06	4,07 ± 0,04	P = 0,000	P = 0,000	P = 0,000
2	ФНО, пг/мл	9,31 ± 2,2	6,1 ± 1,6	6,1 ± 1,3	P = 0,02	P = 0,19	P = 0,099

Оценивая уровни иммуноглобулинов сыворотки крови, которые являются основными показателями функциональной активности В-лимфоцитов, выявлено, что в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ IgG существенно превышает нормативные значения в сравнении с группой пациентов с МС и группой больных только с патологией ЩЖ ($p < 0,01$). Именно IgG в цепи иммунологических реакций играет важную роль в развитии аутоиммунного воспаления, что в сочетании с нарушением клеточного звена иммунитета в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ говорит о развитии у таких пациентов аутоиммунных реакций (табл. 2).

При сравнительной оценке показателей клеточного и гуморального иммунитета по данным иммунограммы выявлено, что в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунитета (снижение CD4+, Т-хелперов), а также активация В-лимфоцитов в сравнении с другими группами исследования ($p < 0,01$)

Оценивались показатели специфического (ФНО) и неспецифического (СРБ) провоспалительного потенциала крови в исследуемых группах. Провоспалительный потенциал крови у больных с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ статистически значимо был выше по сравнению с пациентами других групп исследования ($p < 0,01$). В связи с этим можно предположить, что при сочетанном течении МС и патологии ЩЖ увеличивается цитотоксическое действие иммунных воспалительных маркеров на клеточные мембраны, которые впоследствии способствуют образованию антител, реагирующих с фосфолипидами собственных мембран клеток (табл. 3).

Таким образом, при коморбидном течении МС и патологии ЩЖ наблюдается угнетение клеточного звена иммунитета, что в сочетании с активацией гуморального иммунитета и повышенного провоспалительного потенциала крови увеличивает цитотоксическое действие иммунных воспалительных маркеров на клеточные мембраны. В связи с этим был проведен субпопуляционный анализ иммунологических показателей и провоспалительного потенциала крови в зависимости от наличия или отсутствия АЗЩЖ. Для этого были выделены группы пациентов с коморбидным течением МС и АЗЩЖ, больные с изолированным течением АИЗЩЖ и группа пациентов с МС без АЗЩЖ. При сравнительном анализе показателей иммунограммы группа пациентов с коморбидностью и с АЗЩЖ имела статистически значимые различия по показателю Т-цитотоксических лимфоцитов, которые играют важнейшую роль в регуляции клеточного иммунитета, $17,8 \pm 0,9\%$ и $23,5 \pm 1,4\%$, соответственно, по сравнению с группой пациентов только с АЗЩЖ ($p < 0,01$). Таким образом, наличие МС у пациентов с АЗЩЖ усугубляет нарушения клеточного звена иммунитета. При сравнении пациентов без АЗЩЖ в группе пациентов с коморбидностью и без АЗЩЖ статистически значимо отличалось угнетение Т-клеточного звена иммунитета ($51,3 \pm 0,9\%$, $59,2 \pm 0,8\%$ и $54,97 \pm 1,06\%$, соответственно, $p < 0,01$). Уровень IgG был достоверно выше в группе с коморбидным течением независимо от наличия или отсутствия АЗЩЖ ($p < 0,01$).

Пациенты с коморбидным течением достоверно чаще были носителями аллеля А и генотипа АА полиморфного маркера rs1042713 гена ADRB2, кодирующего β 2-адренорецептор

При оценке провоспалительного потенциала крови группа с коморбидностью и с АЗЩЖ имела достоверно выше уровни СРБ ($6,9 \pm 0,9$ мг/г, $4,5 \pm 0,8$ мг/г и $4,3 \pm 0,06$ мг/г, соответственно, $p < 0,01$) и ФНО ($13,33 \pm 2,7$, $4,5 \pm 1,9$

Таблица 4. Генетический анализ полиморфного маркера ADRB2 (rs 1042713)

Аллели и генотипы	Группа с МС (n = 30)	Группа с МС и патологией ЩЖ (n = 30)	Группа с патологией ЩЖ (n = 30)	χ^2	p	OR	95 % CI
Аллель А	17(28%)	32(53%)	13(22%)	6,76	0,0093	0,36	0,16-0,74
Аллель G	43(72%)	28(47%)	47(78%)			2,89	1,36-6,16
AA	1(3%)	16(53%)	0	28,24	<0,0001	0,030	0,004-0,25
AG	15(50%)	0(0%)	13(43%)			1,3	0,47-3,62
GG	14(47%)	14(47%)	17(57%)			1,0	0,36-2,6
AA+AG	16(53%)	16(53%)	13(43,3%)	0,07	0,80	1,0	0,362-2,76

и $6,1 \pm 1,6$ пг/мл, соответственно, $p < 0,01$). Таким образом, было показано, что наиболее выраженное угнетение Т-клеточного звена иммунной системы (CD4+, CD 8+) в сочетании с признаками активации гуморального звена иммунитета (В-лимфоциты, Ig G) и провоспалительного потенциала крови (СРБ, ФНО) наблюдается в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ как с АЗЩЖ, так и без АЗЩЖ.

Именно IgG в цепи иммунологических реакций играет важную роль в развитии аутоиммунного воспаления, что в сочетании с нарушением клеточного звена иммунитета в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ говорит о развитии у таких пациентов аутоиммунных реакций

Проводился анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *PPARG3*, *ADRB2* и *GNB3* в казахской популяции больных. Было показано, что пациенты с коморбидным течением достоверно чаще были носителями аллеля А и генотипа АА полиморфного маркера *rs1042713* гена *ADRB2*, кодирующего β_2 -адренорецептор (табл. 4). Полиморфный маркер Arg 16/Gly (*rs1042713*) гена *ADRB2* представляет собой мутацию – замену нуклеотида ДНК, приводящую к замене аргинина

на глицин в белковом продукте гена. Этот маркер связан с особенностями работы нейронных рецепторов, ассоциирован с предрасположенностью к метаболическому синдрому, ожирению, бронхиальной астме, риску развития артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Таким образом, нами показана ассоциация аллеля А и генотипа АА полиморфного маркера Arg 16/Gly (*rs1042713*) гена *ADRB2* с сочетанным течением заболевания щитовидной железы с метаболическим синдромом.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что у пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ сопоставимо угнетен Т-клеточный и активирован гуморальный иммунитет, а также наблюдаются иммунопатологические сдвиги (увеличение Ig G, СРБ, ФНО) вне зависимости от наличия или отсутствия АЗЩЖ.
2. Обнаружено, что полиморфный маркер *rs1042713* гена *ADRB2*, кодирующего β_2 -адренорецептор, ассоциируется с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ в казахской популяции. Причем чаще выявлялся аллель А, генотипа АА.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Roos R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340: 115-26.
2. Белоусова С.В. Параметры иммунного статуса у женщин с аутоиммунным тиреоидитом с различным состоянием функции щитовидной железы. *Мед. Иммунология*, 2003, 5(3-4): 246-247./ Belousova S.V. Parameters of immune status in women with autoimmune thyroiditis with different states of thyroid function. *Med. Immunologiya*, 2003, 5 (3-4): 246-247.
3. Кузьминок О.И. и др. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. *Иммунология*, 2002, (2): 44-48./ Kuzminok OI, et al. Disturbances of the T-cell link of immunity in patients with autoimmune thyroid diseases. *Immunologiya*, 2002, (2): 44-48
4. Забелина В.Д. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом. *Тер. Архив*, 2004, (5): 66-72./ Zabelina V.D. Features of the immune system state in patients with metabolic syndrome. *Ter. Arkhiv*, 2004, (5): 66-72.
5. Мамедов М.Н. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Рос. кардиол. журн.*, 2000, (1): 44-47./ Mamedov MN. Tissue insulin resistance: severity level and relationship with risk factors for cardiovascular disease. *Ros. Kardiol. Zhurn.* 2000, (1): 44-47.
6. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, Grimaldi PA, Kadowaki T, Lazar MA, O'Rahilly S, Palmer CN, Plutzky J, Reddy JK, Spiegelman BM, Staels B, Wahli W. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58(4): 726-41.
7. Siffert W, Rosskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wichmann H-E, Jakobs KH, Horsthemke B. Association of a human G-protein beta-3 subunit variant with hypertension. *Nature Genet*, 1998, 18: 45-48.

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

Реклама

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Предлагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.