ASCENSIA Diabetes Care

Контур Плюс

Система для измерения уровня глюкозы в крови

НОВИНКА

Превосходя стандарты*

- **Мультиимпульсная технология** повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови**
- **Технология «Без кодирования»** предотвращает ошибки, связанные с введением неправильного кода
- **Передовая технология «Второй Шанс»** позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения

Без кодирования

multi pulse

*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;3:1-7.

** Мультиимпульсная технология – разработанная компанией Bayer[1] технология измерения уровня глюкозы в крови, основанная на многократном анализе образца крови для повышения точности результатов.

[1] В 2016 г. в результате приобретения подразделения Bayer Diabetes Care компанией Panasonic Healthcare Holdings была образована компания Ascensia Diabetes Care.

На правах рекламы

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РУКОВОДСТВОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ ● №3 (2017) ● ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2017 | № 3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД

«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год**.

Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2017 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать»	индексы 48562, 70223
«Пресса России»	индекс 27871
«Каталог российской прессы Почта России»	индекс 35610

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге: (812) 971-72-13,

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 «Деловые издания», тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г. Киров, тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика», тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс», (филиалы в 52 регионахРоссии), тел. (495) 789-86-36, www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса», тел. (495) 729-47-00, тел. (495) 651-82-19

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/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2017 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			Без налога (НДС)	–
			Сумма к оплате	6 534,00

К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.

Руководитель предприятия _____(Косарева Т.В.)

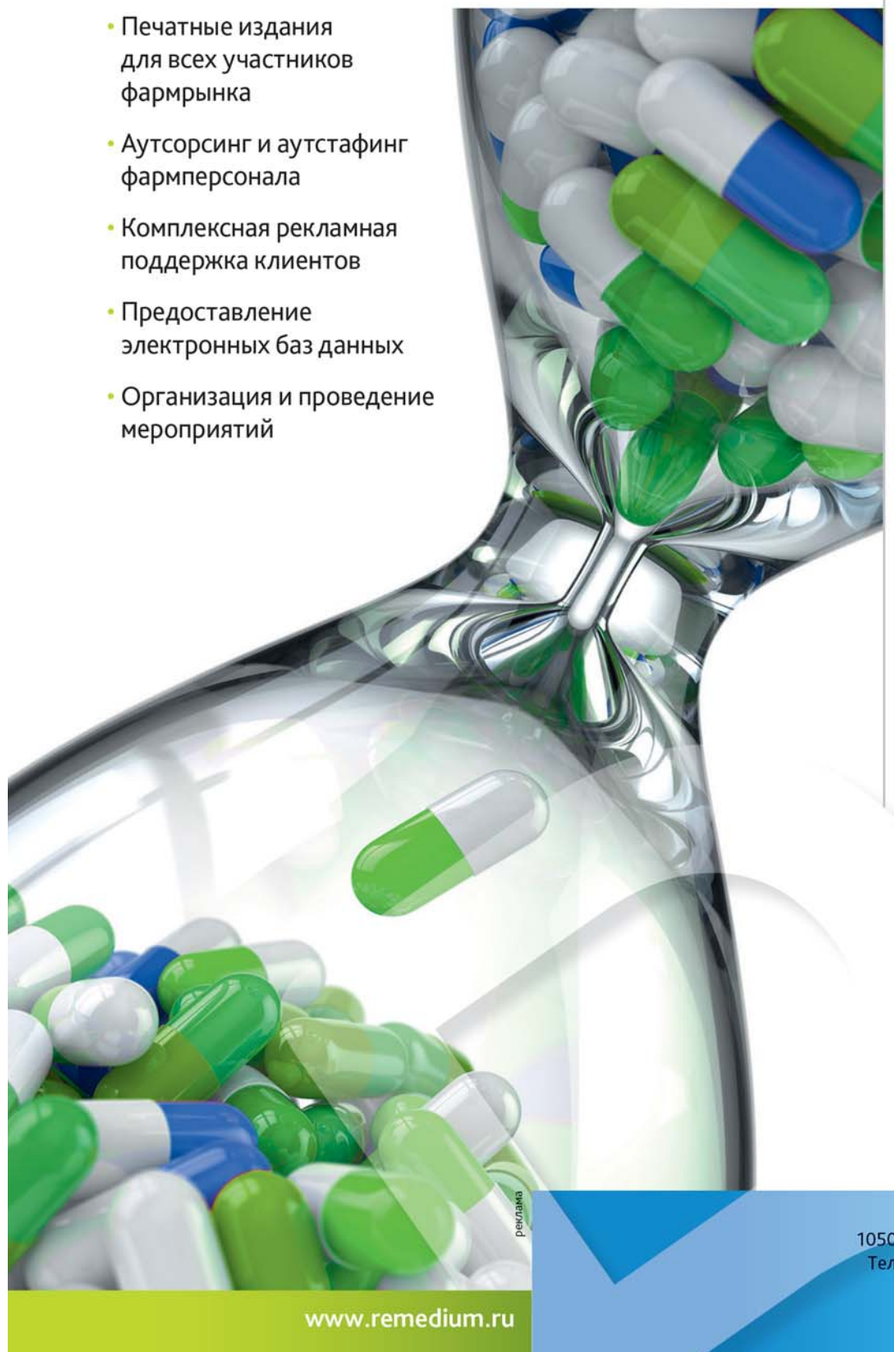
ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ WWW.MED-SOVET.PRO

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РОССИИ С 1995 ГОДА

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстафинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ

РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

реклама

www.remedium.ru

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

ПИТАНИЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

СИМПТОМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА[1–3]

- * Жажда
- * Сухость во рту
- * Повышение аппетита
- * Запах ацетона изо рта
- * Слабость, апатичность
- * Медленное заживление ран
- * Угнетение сознания вплоть до ступора
- * Дыхание Куссмауля – глубокое, шумное дыхание
- * Снижение массы тела
- * Онемение и боль в конечностях
- * Частое мочеиспускание
- * Тошнота
- * Глюкозурия
- * Рвота
- * Помутнение зрения
- * Боль в животе

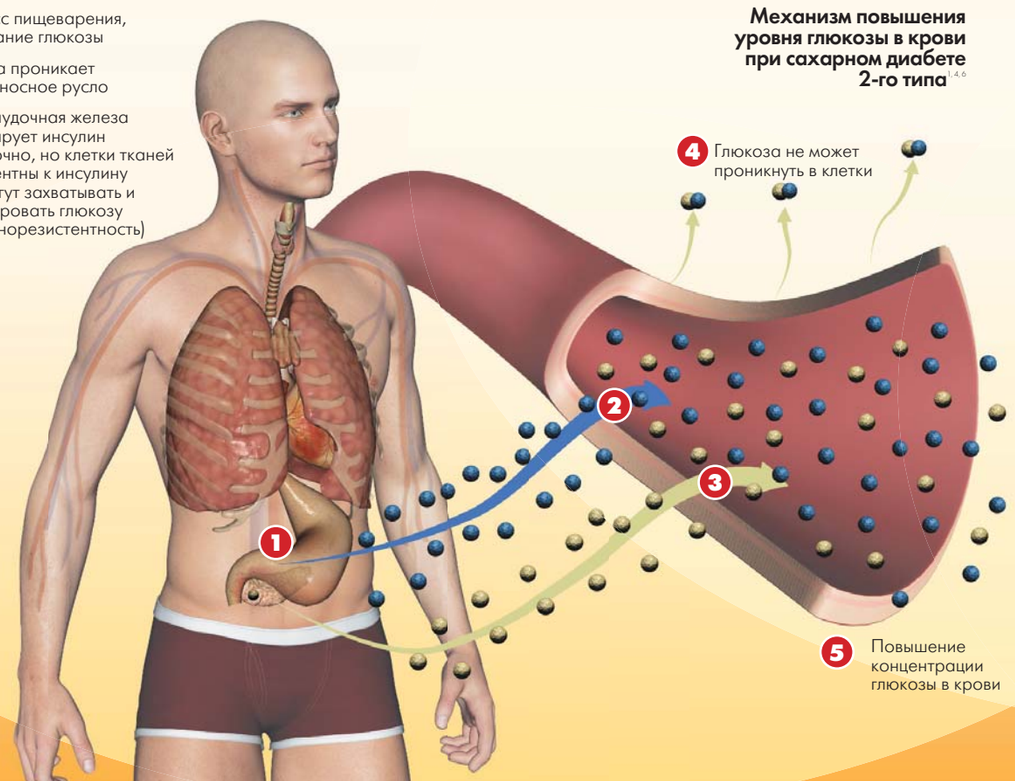
* Чаще при сахарном диабете 1-го типа

Механизм повышения уровня глюкозы в крови при сахарном диабете 1-го типа[1,4,5]

1. Процесс пищеварения, всасывание глюкозы
2. Глюкоза проникает в кровеносное русло
3. Поджелудочная железа секретирует недостаточное количество инсулина
4. В кровь попадает недостаточное количество инсулина
5. Глюкоза не может проникнуть в клетки тканей, и ее концентрация в крови растет

Механизм повышения уровня глюкозы в крови при сахарном диабете 2-го типа[1,4,6]

1. Процесс пищеварения, всасывание глюкозы
2. Глюкоза проникает в кровеносное русло
3. Поджелудочная железа секретирует инсулин достаточно, но клетки тканей резистентны к инсулину и не могут захватывать и утилизировать глюкозу (инсулинорезистентность)



КАКИХ ПРОДУКТОВ НАДО ИЗБЕГАТЬ[7–9]

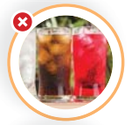
Диета для больных сахарным диабетом должна быть сбалансирована по количеству белков, жиров и углеводов

Сахар
Добавление сахара в чай и блюда нежелательно, продукты сами по себе содержат углеводы.

Сыр
Источник вредных жиров, может сильно осложнять контроль диабета.

Жареные закуски
Куриное мясо и рыба – отличный источник белка. Но обжаренные в панировке и в масле хрустящие крылышки или, например, рыбные палочки, вредны, поскольку содержат много жиров.

Картофель
Насыщен простыми углеводами, быстро повышает уровень глюкозы в крови. Жареный картофель вреден вдвойне из-за масла. Можно ограниченно включать вареный и печеный картофель в гарниры вместе с другими овощами (капустой, морковью, свеклой).



Сладкие напитки
Фруктовые соки, газированные и энергетические напитки быстро повышают уровень глюкозы в крови, так как содержат легко усваиваемые углеводы, которые моментально всасываются в кровь.

Хлеб, пшеничная мука
Мучные изделия – не лучший продукт для больных сахарным диабетом. Особенно, если они изготовлены из пшеничной муки. 30 г белого хлеба равны 1 хлебной единице (это 15 г усваиваемых углеводов, повышающих уровень глюкозы в крови на 2,8 ммоль/л).

Консервированные фрукты
Фрукты с высоким содержанием сахара (бананы, виноград, арбуз, апельсины, мандарины, манго, персики) очень быстро насыщают кровь глюкозой. Консервирование в сахарном сиропе только усугубляет их негативное влияние.

Кетчуп
Принято считать, что кетчуп – соленая приправа, но на самом деле он содержит много сахара.

Чипсы и крекеры
Жареные в масле картофельные, кукурузные чипсы, крекеры и пончики – самые нежелательные продукты, пересыщенные жирами и сахаром.

Кукуруза
Богата крахмалом, содержащим простые углеводы, а также имеет в составе жиры. Очень вредны консервированная кукуруза, попкорн (готовится в масле), хлопья, посыпанные сахарной пудрой или карамелизованные.

Алкоголь
Вино, пиво и ликеры повышают уровень гликемии в крови, а также алкоголь замедляет выход запасов глюкозы из печени, что на фоне приема сахароснижающих препаратов или инсулина может привести к развитию гипогликемии.

Белый рис
Ежедневное употребление белого риса повышает риск развития диабета на 11%. В крайнем случае можно заменить его нешлифованным бурым рисом.

ВОСЕМЬ ПРОДУКТОВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ[10–12]

Авокадо
Содержит мононенасыщенные жирные кислоты, которые полезны для сердечно-сосудистой системы и не способствуют развитию инсулинорезистентности (в отличие от насыщенных жирных кислот).

Имбирь
Помогает уменьшить потерю белка с мочой. Протеинурия как симптом диабетической нефропатии, часто наблюдается при диабете.

Грецкие орехи
Содержат много клетчатки и белка, поэтому медленно перевариваются и не вызывают резкого повышения концентрации глюкозы в крови.

Бобовые
Содержат растворимую клетчатку. Особенно полезны турецкий горох, фасоль.

Батат
Если заменить обычный картофель сладким (батат), то уровень глюкозы в крови будет повышаться на 30% меньше.

Морковь
Один из продуктов с наиболее высоким содержанием бета-каротина. Он снижает риск развития диабета и помогает лучше контролировать уровень глюкозы в крови.

Ягоды
Снижают концентрацию глюкозы в крови благодаря стимулированию секреции инсулина.

Яблоки
Малокалорийны, содержат много клетчатки, снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, уменьшают колебания концентрации глюкозы в крови.

1. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М. ГЭОТАР-Медиа, 2013: – 752 с. **2.** De Kort S et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus, and their relation to anxiety and depression // Diabetes Res Clin Pr. 2012; 96 (2): 248–255. **3.** Chaturvedi N. The burden of diabetes and its complications: Trends and implications for intervention (Review) // Diabetes Res Clin Pr. 2007; 76 (3): S3–S12. **4.** Tarigopula G, Davies MJ. Pharmacological control of blood sugar (Review) // Anaesth Intens Care Med. 2011; 12 (10): 473–475. **5.** Thrower SL, Bingley PJ. What is type 1 diabetes? (Review) // Medicine. 2010; 38 (11): 592–596. **6.** Barrett T. Type 2 diabetes mellitus: incidence, management and prognosis (Review) // Paediatr Child Healt. 2013; 23 (4): 163–167. **7.** Sievenpiper JL, Dworatzek PDN. Food and Dietary Pattern-Based Recommendations: An Emerging Approach to Clinical Practice Guidelines for Nutrition Therapy in Diabetes (Review) // Can J Diabetes. 2013;37(1):51-57. **8.** París AS, García PD, Ballano DA, Madorrán CT, Gamboa RA. Revisión y comparación de las recomendaciones dietéticas basadas en la evidencia en el paciente diabético establecidas por las principales sociedades científicas internacionales (Review) // Act Diet. 2009; 13 (3): 122–126. **9.** Risérus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes (Review) // Prog Lipid Res. 2009; 48 (1): 44–51. **10.** Shivashankara AR, Haniadka R, Sandhya P, Palatty PL, Baliga MS. Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes. 1st ed. London, UK: Academic Press; 2013. Chapter 44, Ginger (Zingiber officinale Roscoe) in the Treatment of Diabetes and Metabolic Syndrome: Preclinical Observations; p.571-82. **11.** Jenkins DJ et al. Possible benefit of nuts in type 2 diabetes // J Nutr. 2008 Sep; 138 (9): 1752S–1756S. **12.** Kendall CWC, Esfahani A, Jenkins DJA. The link between dietary fibre and human health // Food Hydrocoll. 2010; 24 (1): 42–48.

медицинский совет
РЕМЕДИУМ ГРУППА КОМПАНИЙ

© Built by Doctors, 2017
Права на распространение на территории РФ принадлежат ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»
Фотобанк: shutterstock.com

- **Уникальный[1-3] ингибитор ДПП-4, показавший высокий уровень кардиологической безопасности у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёсших острый коронарный синдром[4]**
- **Уникальный[1-3] ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля[5]**

1. Kodimuthali A. et al. Beilstein J Org Chem. 2010;6:71. **2.** Baetta R., Corsini A. Drugs. 2011;71(11):1441–1467. **3.** По данным Государственного реестра лекарственных средств (09.2016). **4.** White W.B. et al. N Engl J Med. 2013;369:1327–1335. **5.** Del Prato S. et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:1239–1246.

РЕКЛАМА

Сокращённая информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ. **Рег. номер:** ЛП-002644 от 08.10.2014. **МНН:** алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: у взрослых в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии; или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину; или в качестве трёхкомпонентной комбинации с метформином, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приёма пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжёвывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформином и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приёме в тройной комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Випидия не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия составляет 12,5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью лёгкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекции дозы препарата Випидия у пациентов старше 65 лет. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьёзные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс **III**-IV); тяжёлая печёночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжёлая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастральной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Приём трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформином и тиазолидиндионом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода рекламы: февраль 2017

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru
www.endocrinology.ru

Takeda

Информация для специалистов здравоохранения.

ВИПИДИЯ – УНИКАЛЬНЫЙ[1–4] ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ДПП-4

- Статистически значимое улучшение гликемии натощак через 1 неделю при включении в состав комбинированной терапии[5]
- Достоверно более высокая эффективность и низкая частота эпизодов гипогликемии по сравнению с глипизидом[6]
- Доказанная кардиологическая безопасность у больных СД 2-го типа, недавно перенесших острый коронарный синдром (пациенты с очень высоким риском ССЗ)[6]
- Значимое снижение массы тела при добавлении к терапии метформином по сравнению с производными сульфонилмочевины (СМ)[6]
- Хорошая переносимость и удобство применения[5–7]

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ[1]

- Сахарный диабет 2-го типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: у взрослых в качестве монотерапии в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ[1]

- Внутрь, проглатывая целиком, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи
- Если пациент пропустил прием, он должен принять пропущенную дозу как можно быстрее
- Недопустим прием двойной дозы в один и тот же день
- Рекомендуемая доза – 25 мг один раз в сутки
- У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина от >30 до <50 мл/мин) доза препарата составляет 12,5 мг один раз в сутки

Режим комбинированной терапии	Наименования	Дозы
	дополнительных препаратов	
Двойная	метформин или тиазолидиндион	оставить без изменений
	производные СМ или инсулин	уменьшить дозировки СМ или инсулина для снижения риска развития гипогликемии
Тройная	метформин и инсулин	оставить без изменений

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Випидия. Регистрационный номер: ЛП-002644 от 08.10.2014. **2.** Kodimuthali A et al. Synthesis of a novel analogue of DPP-4 inhibitor Alogliptin: Introduction of a spirocyclic moiety on the piperidine ring // Beilstein J Org Chem. 2010 Jul 1; 6. pii: 71. **3.** Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences // Drugs. 2011 Jul 30; 71 (11): 1441-1467. **4.** Государственный реестр лекарственных средств. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%D0%90%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%BD&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1 (дата обращения – 28.02.2017). **5.** Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Випидия – новый ингибитор дипептидилпептидазы-4 для лечения сахарного диабета 2-го типа // Медицинский совет, 2015. № 2. С. 66–68. **6.** Терехова А.Л., Петунина Н.А. Кардиоваскулярная безопасность в терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на алоглиптин // Медицинский совет, 2016. № 3. С. 38–46. **7.** Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – эффективный и безопасный выбор в терапии сахарного диабета типа 2 // Consilium medicum, 2015. № 4. С. 14–19.

РЕКЛАМА

Информация для специалистов здравоохранения.

№3 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 6

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В.К. БАЙРАШЕВА, А.Ю. БАБЕНКО, А.А. БАЙРАМОВ, С.Г. ЧЕФУ, И.С. ШАТАЛОВ, И.Ю. ПЧЕЛИН, А.Н. АРЕФЬЕВА, Е.Н. ГРИНЕВА
Перспективы нефропротекции при сахарном диабете 2-го типа с использованием ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина 8

Е.В. ГОНЧАРОВА, Н.А. ПЕТУНИНА
Управление диабетом и современные возможности самостоятельного гликемического контроля 17

Ю.Ш. ХАЛИМОВ, П.В. АГАФОНОВ, В.Г. КУЗЬМИЧ
Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике 22

Н.А. ПЕТУНИНА, Е.В. ГОНЧАРОВА, С.А. ПОТАПОВА
Кардиоваскулярная безопасность глиптинов. Акцент на алоглиптин 32

М.В. АМОСОВА, В.В. ФАДЕЕВ
Эмпаглифлозин – новое показание к применению – поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа 38

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

А.Г. КУЗЬМИН, С.А. МАРТЫНОВ, М.В. ШЕСТАКОВА
Роль дислипидемии в прогрессировании диабетической ретинопатии 44

Е.В. БИРЮКОВА
Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета 48

А.Ф. ВЕРБОВОЙ, Л.А. ШАРОНОВА, С.А. БУРАКШАЕВ, Е.В. КОТЕЛЬНИКОВА
Изменения кожи и слизистой полости рта при сахарном диабете и их профилактика 54

ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

К.А. КОМШИЛОВА, Е.А. ТРОШИНА, Е.В. ЕРШОВА, О.В. ЛОГВИНОВА
Ранний опыт применения аналога ГПП-1 лираглутида 3,0 мг в России и его влияние на метаболические факторы риска у пациентов с ожирением 58

Т.А. ГАВРИЛОВА, Т.Б. МОРГУНОВА, В.В. ФАДЕЕВ
Вторичный гипотиреоз: современные подходы к диагностике и лечению 64

А.М. МКРТУМЯН, Е.В. БИРЮКОВА
Орлистат в комплексной терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа 68

И.А. ИЛОВАЙСКАЯ
Современный взгляд на лечение акромегалии аналогами соматостатина 75

Е.А. ТРОШИНА, М.О. ГАЛИЕВА, М.С. МИХИНА, Н.В. МАЗУРИНА
Клинический случай наблюдения пациентки с ожирением и субклиническим гипотиреозом на фоне лечения сибутрамином и левотироксином натрия 80

Л.М. СУЛТАНОВА, О.Г. ПЕЧЕРИЦА, Н.В. КРИНИЦКАЯ
Результаты 20-летнего наблюдения за детьми с соматотропной недостаточностью в Республике Татарстан 84

В.С. ЛУКЬЯНЧИКОВ
Несахарный диабет и коморбидные нарушения водно-электролитного обмена 89

ПРАКТИКА

С.В. ПОДАЧИНА
Витамины. Профилактика и лечение осложнений у больных сахарным диабетом 95

А.С. ПОГОРЕЛОВА
Роль минеральной воды «Донат Mg» в терапевтической практике 99

ДИССЕРТАНТ

Д.Ю. СЕРДЮКОВ, А.В. ГОРДИЕНКО, В.Т. ДЫДЫШКО, М.А. ПАНОВА, И.В. РУДЧЕНКО
Особенности начального метаболического синдрома и его взаимосвязь с субклиническим атеросклерозом у мужчин молодого и среднего возраста 104

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ
2017 | №3
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: М.В. ШЕСТАКОВА, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», 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
Гаращенко 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
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного 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., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-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 Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГСМУ 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
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
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
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный 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
Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
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., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий 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., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

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: Ирина Филиппова
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

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
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 23 марта 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC
© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

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. Прилагаемый 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.

МАРИНА ШЕСТАКОВА:

«НАМ ПОСЧАСТЛИВИЛОСЬ БЫТЬ ДИАБЕТОЛОГАМИ»

Традиционно март в Москве проходит под знаком эндокринологии и диабетологии. Открывается месяц Всероссийским конгрессом с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», продолжается Московским городским съездом эндокринологов «Эндокринология столицы». К сожалению, не все заинтересованные специалисты имеют возможность личного участия в подобных форумах. Поэтому, следуя традиции и расширяя образовательные границы, редакция научно-практического журнала «Медицинский совет» первый весенний номер посвящает проблемам диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы. Специализированный номер журнала выходит под редакцией директора Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» академика РАН Марины Владимировны Шестаковой.

С главным редактором тематического номера журнала мы беседуем об одной из актуальнейших проблем медицины – многоликом и коварном сахарном диабете и о том, что благодаря современной фармакологии диабетологи получили все возможности решать проблему в пользу пациентов.

– Всемирная организация здравоохранения заявляет о пандемическом характере заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа. Количество пациентов прогрессивно увеличивается во всем мире. Какова ситуация в России, что делается, что нужно и можно еще сделать, чтобы справиться с проблемой?

– Заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа действительно растет во всем мире и в настоящее время достигла масштабов пандемии практически во всех странах мира. Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) в России в настоящее время оценивается на уровне 6%. По данным Международной диабетической федерации, наша страна занимает пятое место среди десяти стран с наибольшей численностью больных СД. Поэтому мы тщательно следим за эпидемиологией СД. Большую роль в этом играет Государственный регистр больных СД, который в 2016 г. отметил 20-летие. Государственный регистр – важнейший инструмент глубокого изучения проблемы, анализа структуры заболеваемости и смертности от СД, распространенности сосудистых осложнений, потребности в лекарственных препаратах, экономического бремени и др.

Что в регистре изменилось за последнее время? С гордостью хочу отметить, что с 2013–2014 гг. нам удалось перевести всю базу данных Госрегистра диабета на онлайн-программное обеспечение. Это позволяет вести регистр в режиме реального времени и отслеживать у каждого пациента динамические изменения показателей (гликированный гемоглобин, АД, холестерин, изменения показателей сосудистого русла, развитие сосудистых осложнений и др.). Все лечебные мероприятия, получаемые препараты и схемы их назначения также отражаются в регистре. Данные каждого больного, занесенные в регистр, находятся там пожизненно. Все это позволило обширной базе стать по-настоящему динамической. Это очень важно. К регистру на сегодняшний день подключены 78 из 85 регионов страны. Соответственно, мы располагаем максимально релевантными данными. На окончание 2016 г. в Государственном регистре зарегистрировано 4,5 млн больных СД2.

При этом мы понимаем, что база еще далека от наполнения. Тому есть ряд причин. Во-первых, проведенное под эгидой Эндокринологического научного центра эпидемиологическое исследование NATION показало, что половина пациентов вовсе не знают о своем заболевании, поскольку СД 2-го типа – это

медленно подкрадывающееся заболевание. К сожалению, население недостаточно осведомлено об опасности осложнений и у людей отсутствует мотивация контроля гликемии. И это одна из причин пандемического роста заболеваемости. Сниженную настороженность в отношении рисков развития сахарного диабета иногда можно отметить и у врачей, что дает основания для целенаправленной образовательной работы среди медицинских работников. Во-вторых, база данных не может считаться полной, поскольку врачи не всегда вовремя вносят данные своих пациентов в регистр. Определенная доля людей с СД 2-го типа наблюдается в частных клиниках, где регистр не заполняется.

– Расскажите, пожалуйста, поподробнее о результатах исследования NATION.

– По нашим оценкам, реальная цифра случаев заболеваемости СД 2-го типа приближается к 8–9 млн. Основание для увеличения эпидемиологического показателя в 2 раза дало национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование NATION, которое было проведено в 8 федеральных округах Российской Федерации с сентября 2013 г. по февраль 2015 г. Целью исследования NATION была оценка распространенности СД 2-го типа у взрослого населения РФ и изучение связи заболевания с возрастом, полом, индексом массы тела, а также сравнение распространенности заболевания у сельского и городского населения. В исследование было включено почти 27 тыс. людей из 63 регионов и 188 населенных пунктов, включая 90 городов и 98 сельских населенных пунктов.

Методология исследования NATION позволила экстраполировать данные о распространенности СД2 на всю РФ и дала основание полагать, что среди взрослого населения России в возрасте 20–79 лет около 6,5 млн человек больны СД 2-го типа. Результаты исследования NATION также указывают на то, что значительное число случаев СД2 (~54%) в России не диагностировано. Помимо этого, данные NATION указывают на высокую распространенность преддиабета (19,3%), что составляет примерно 25 млн человек. В исследовании NATION распространенность СД 2-го типа повышалась по мере увеличения возраста. По данным исследования NATION, наиболее высокая частота развития СД 2-го типа отмечалась у людей в возрасте 65–69 лет, что отражает мировые тенденции увеличения распространенности МСД 2 с возрастом.

– Марина Владимировна, результаты исследования NATION свидетельствуют, что почти 6,5 млн граждан РФ нуждаются в гипогликемической терапии. Как Вы оцениваете эффективность и доступность современных средств для пациентов с СД 2-го типа в нашей стране?

– Диабетология – уникальная специальность. Нам посчастливилось быть диабетологами, потому что каждый год или два в мире появляется что-то новое в лечении. Фармакология в диабете шагнула далеко вперед. Это касается и новых инсулинов, и неинсулиновых препаратов. Российским пациентам и врачам теперь доступны все лекарственные средства, которые применяются в западных странах. Интервал, отделяющий регистрацию современного препарата за рубежом от подобной процедуры в РФ, не превышает года. Обычно процессы регистрации идут синхронно. Все технологии лечения сахарного диабета в России точно такие же, как и во всем мире, нашим пациентам нет нужды ездить за лечением за рубеж.

– О каких новых средствах Вы говорите?

– Прежде всего, надо остановиться на инсулинотерапии. За последние год-два появилось несколько новых препаратов этой группы. В частности, инсулин сверхдлительного действия деглюдек. Это инсулин, который действует до 40 часов. Препарат вводится 1 раз в день. На сегодняшний день деглюдек признан наиболее безопасным базальным инсулином с самым низком риском ночных гипогликемических реакций. Он даже разрешен в педиатрической практике для лечения детей в возрасте от 1 года. Еще одна хорошая новость – появление на рынке новой формы хорошо известного врачам и пациентам инсулина гларгин в более высокой концентрации в 1 мл. Его название – инсулин Туджео. У Лантуса концентрация 100 единиц в мл, а у Туджео – 300 единиц. Что это дает? Удивительно, но бóльшая концентрация раствора сильно изменила фармакокинетику препарата. Во-первых, этот инсулин обладает более длительным профилем действия, поскольку медленнее высвобождается при подкожном введении. Во-вторых, при его применении отмечено достоверно меньшее число гипогликемических состояний, нежели при применении менее концентрированного раствора того же инсулина. В целом новый препарат отличается более стабильным действием. Это прекрасный вариант лечения. Скорее всего, высококонцентрированный инсулин Туджео в ближайшее время займет на рынке место, и при этом лечение станет эффективнее и безопаснее.

Неинсулиновые средства гликемического контроля эволюционируют не менее впечатляюще. Класс агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1) пришел к нам не так давно, но уже завоевал доверие врачей и пациентов. А недавно завершилось международное исследование LEADER, в котором оценивались сердечно-сосудистые исходы препарата лираглутид. Впервые было убедительно показано, что этот препарат не только эффективно контролирует сахар крови, но и достоверно снижает сердечно-сосудистую смертность за 4 года наблюдения.

Совсем недавно к нам пришел новый препарат из этой группы со сроком действия 1 неделя. Его международное непатентованное наименование дулаглутид. Фантастический препарат, который вводится всего лишь 1 раз в неделю и все это время эффективно контролирует колебания сахара крови. Дулаглутид испытывался во всех вариантах: и в моно-, и в комбинированной терапии – и доказал свою эффективность. Но поскольку начинать терапию впервые выявленного СД 2-го типа с применения новейшего препарата нецелесообразно,

дулаглутид преимущественно показан пациентам, у которых контроль сахара крови не достигнут на предшествующей сахароснижающей терапии. Дулаглутид испытан и в комбинации с метформином, и с препаратами сульфонилмочевины, и с иДПП-4, и с инсулином короткого действия. Исследования суточного мониторирования гликемии показали, что на его фоне вариабельность колебаний сахара крови в течение суток минимальна. Гипогликемические состояния возникают достаточно редко. У препарата отмечено совсем небольшое количество побочных явлений, связанных с тошнотой и рвотой, желудочно-кишечным дискомфортом, – меньше, чем у любого другого препарата этой группы. Основные характеристики дулаглутида: высокая эффективность и безопасность при хорошей переносимости. Отдельно стоит отметить удобство применения. Ручка для подкожного введения этого препарата не имеет аналогов по технологичности и «дружелюбности» к пациенту. Ручка устроена так, что пользователь не видит иглы, она спрятана внутри колпачка. Идеально для тех, кто боится инъекций и самого вида иглы. Раствор дулаглутида абсолютно прозрачный, готовить к введению его никак не нужно, ни трясти, ни перемешивать. Это удобство особенно оценят пациенты, знакомые с любыми другими инъекционными препаратами продленного действия.

Кому подойдет дулаглутид? Это пациент с СД 2-го типа, уже начавший получать метформин, но нуждающийся в усилении и стабилизации эффекта. Если пациент имеет избыточную массу тела и повышенные цифры АД, то назначение дулаглутида становится еще более очевидным, поскольку препарат снижает вес и на 2–4 мм рт. ст. корректирует АД. Целевой уровень гликированного гемоглобина при применении нового препарата достигается у 50–70% пациентов, это очень высокий показатель эффективности. И все это без гипогликемий.

Новость, которая потрясла всех, – это, конечно, результаты изучения сердечно-сосудистых исходов нового препарата из группы ингибиторов реабсорбции глюкозы в почках – таблетированного препарата эмпаглифлозин. Исследование носит название EMPA-REG OUTCOME и длилось 3,5 года. Хотя исследование закончилось в 2015 г., но мы весь 2016-й прожили под знаменем этого исследования и 2017-й начали так же. В ходе длительного 3,5-летнего исследования, спланированного для оценки сердечно-сосудистых исходов, было показано, что этот препарат из группы ингибиторов реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, помимо того, что снижает сахар крови, выводя его с мочой, на 38% снижает и сердечно-сосудистую смертность, на 32% снижает общую смертность и также на 32% снижает госпитализации в связи с сердечной недостаточностью. Эффекты эмпаглифлозина по защите почек также оказались очень высокими. Дополнительно эмпаглифлозин снижает уровень АД и вес. У препарата отсутствует эффект стимуляции секреции инсулина и, следовательно, нет побочного действия в виде гипогликемий. В рамках конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» было проведено совместное заседание экспертов-кардиологов и эндокринологов и был принят совместный документ о безопасном применении сахароснижающих препаратов у больных с сердечно-сосудистой патологией, где были сделаны акценты на персонализированный выбор сахароснижающей терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией с учетом данных последних исследований. И конечно, особое место в этом документе занял эмпаглифлозин. По остальным препаратам из этой группы исследования продолжаются и планируются к завершению в 2018–2019 гг. Вполне вероятно, что исследуемые препараты окажутся такими же эффективными.

Могу с уверенностью сказать, что современные средства фармакотерапии СД 2-го типа позволяют достигать целевых значений гликемии у подавляющего числа пациентов и надолго задерживать развитие осложнений. Дело за малым, но, пожалуй, самым сложным – совместной осознанной работой врача и пациента.

Беседовала Ирина Филиппова

СОН ПОМОЖЕТ ПОБОРОТЬ ДЕТСКОЕ ОЖИРЕНИЕ

Простые вмешательства во время сна помогут бороться с детским ожирением. Как показало исследование «Профилактика ожирения в младенчестве» Университета Отаго (University of Otago), у семей, которые консультируются по поводу сна своего ребенка, дети гораздо реже страдают ожирением.

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 802 семьи. В процессе наблюдения они получали стандартную помощь «Well Child», а некоторые – еще и поддержку в вопросах питания, активности и грудного вскармливания и прочих вопросах. Ведущие авторы исследования профессора Барри Тейлор (Barry Taylor) и Рейчел Тейлор (Rachel Taylor) отмечают, что дети из семей, получивших консультацию в рамках программы сна, гораздо реже страдают избыточным весом. И например, у новозеландских родителей, благодаря этой программе, есть возможность получить поддержку и консультацию по вопросам питания, активности и грудного вскармливания со стороны организаторов программы. Однако, как показывает все то же исследование, дополнительное образование в этих областях не защищает детей от избыточного веса. Кроме того, и для детей двухлетнего возраста дополнительные программы уже не так значимы и не влияют на их рост и развитие. «Результаты на самом деле удивительны, – говорит Рейчел Тейлор. – Хотя международные исследования и показали, что ожирение связано с плохим сном, вмешательство программы «Профилактика ожирения в младенчестве» в сон была очень кратковременной. У семей в группе сна было одно общее занятие в классе еще до рождения ребенка и личная встреча с медсестрой, когда их малышу было три недели. Совсем изредка, если у ребенка оставались проблемы со сном, семьи просили дополнительную помощь, когда ребенку было шесть месяцев».

Пока, по мнению исследователей, ясно одно: родителям необходима консультация экспертов по поводу плохого сна ребенка. А дальнейшие разработки помогут определить, будут ли более интенсивные вмешательства в сон успешными и эффективными.

МЕТФОРМИН ПОДТВЕРЖДЕН В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ СД2

Обновлены рекомендации Американской диабетической ассоциации по фармакотерапии этой патологии.

Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендовала использование метформина в качестве терапии первой линии для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Согласно обновленным рекомендациям по фармакотерапии этой патологии, монотерапию метформином следует начинать в момент диагностирования СД2 у всех пациентов, если нет противопоказаний.

Собранные факты свидетельствуют о том, что метформин является эффективным, безопасным и недорогим средством, способствующим снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у больных диабетом.

В Американской диабетической ассоциации отмечают, что у пациентов с уровнем HbA1c выше 9% и без соответствующей симптоматики назначение двухкомпонентной комбинации ЛС может рассматриваться как средство для быстрого достижения целевого уровня HbA1c. При уровне глюкозы натощак выше 16,7 ммоль/л или уровне HbA1c выше 10%, а также при наличии симптомов полиурии, полидипсии, потери веса необходимо рассмотреть возможность использования комбинированной терапии с инсулином.

Инсулин целесообразно начинать с 10 ед. базального инсулина в день, постепенно увеличивая дозировку на 10–15% один или два раза в неделю до достижения целевого показателя уровня глюкозы в крови натощак.

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ КОМПЬЮТЕРОМ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ ДЕТЕЙ К ДИАБЕТУ

Британские ученые посчитали, какое количество часов перед монитором опасно для здоровья. Ежедневное трехчасовое бдение перед телеэкраном или монитором компьютера напрямую связано с несколькими факторами риска развития сахарного диабета у детей. Речь идет об ожирении и инсулинорезистентности.

В исследовании, ставившем целью выявить метаболические и сердечно-сосудистые факторы риска, приняли участие дети из 200 начальных школ в Лондоне, Бирмингеме и Лестере: чуть больше 2 300 девочек и 2 158 мальчиков, родившихся в период между 2004 и 2007 гг. У них были измерены такие показатели, как холестерин, резистентность к инсулину, уровень глюкозы в крови натощак, маркеры воспаления, кровяное давление и жировые отложения. Детей также спрашивали, сколько времени ежедневно они проводят перед телевизором, компьютером и за игровыми приставками. Порядка 2 000 детей предоставили также информацию о физической активности.

Результаты оказались следующими. Только 4% детей не пользовались компьютером, 37% проводили у экрана не больше часа, 13% – 2–3 часа ежедневно. Примерно каждый пятый из опрошенных сидел за компьютером или перед телевизором 1–2 часа. И столько же детей просиживали у экранов свыше трех часов каждый день.

Мальчики злоупотребляли компьютером чаще, чем девочки (22% против 14%), как и афро-карибские дети (23%) по сравнению с европейскими (16%) или южноазиатскими сверстниками (16%).

Изучив все данные, ученые обнаружили зависимость между временем, проведенным у экрана, и пондеральным индексом – индексом веса по отношению к росту, толщине кожных складок и показателями общего жира. Наиболее высокими все эти показатели были у детей, которые сидели перед монитором дольше трех часов. У любителей компьютеров были повышены и другие показатели: лептина (гормона, контролирующего аппетит), глюкозы и инсулинорезистентности. Более того, такая зависимость сохранялась, даже если принимать во внимание и другие факторы, потенциально влияющие на эти показатели: семейный доход, пубертатный период, уровень физической активности.

Таким образом, сокращение часов, проводимых за компьютером, позволит снизить факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа и у мальчиков, и у девочек, и в разных этнических группах с раннего возраста. По мнению ученых, это особенно актуально, учитывая рост уровня сахарного диабета 2-го типа и его раннее возникновение.

БЕЗГЛЮТЕНОВАЯ ДИЕТА ПРОВОЦИРУЕТ СД2

Соблюдение безглютеновой диеты людьми, не страдающими целиакией, ассоциировано с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

В рамках долгосрочного наблюдательного исследования ученые из Гарвардской школы общественного здоровья (Harvard University's T.H. Chan School of Public Health) проанализировали данные почти 200 тыс. человек, которые раз в 2–4 года заполняли опросники частоты потребления различных пищевых продуктов. У людей, употреблявших ежедневно большее количество глютена, риск развития диабета 2-го типа в течение 30 лет был ниже, чем у сторонников безглютеновой диеты, при этом разница достигала 13% при большом потреблении глютена (по сравнению с пациентами, в чей пищевой рацион входило только 4 г глютена).

Авторы работы отмечают, что люди, старавшиеся есть меньше глютена, также меньше потребляли продукты питания, богатые пищевыми волокнами, обладающие защитными свойствами против диабета 2-го типа.

НАЙДЕН НОВЫЙ СПОСОБ СНИЖЕНИЯ ЛПНП-ХОЛЕСТЕРИНА

К нарушению липидного метаболизма ведет дефицит ядерного рецептора.

Препараты, направленные на ядерный рецептор REV-ERB, могут снижать уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-холестерина), считают ученые из Университета Сент-Луиса (Saint Louis University). В статье, опубликованной в журнале «Биохимическая фармакология» (Biochemical Pharmacology), они изложили результаты своего исследования: как ядерный рецептор REV-ERB участвует в регуляции метаболизма холестерина.

Некоторые лекарственные средства, такие как статины, могут снизить уровень ЛПНП и риск атеросклероза, но они помогают не всем, и некоторые пациенты прекращает их употреблять из-за побочных эффектов. По этим причинам необходимы дополнительные препараты для снижения уровня холестерина. Ядерные рецепторы регулируют основные физиологические процессы, такие как рост, развитие и метаболический гомеостаз. Один из них, белок REV-ERB, связывается со специфическими последовательностями ДНК и ограничивает транскрипцию целевых генов. Томас Баррис (Thomas Barris) уже много лет изучает передачу сигналов ядерных рецепторов – систему обмена сообщениями, которая лежит в основе многих физиологических процессов, происходящих в организме. Он идентифицирует природные гормоны, которые регулируют ядерные рецепторы, а затем разрабатывает синтетические соединения для нацеливания этих рецепторов, чтобы разработать лекарства для лечения заболеваний. Предыдущие данные показали, что дефицит REV-ERB ведет к нарушению метаболизма липидов. У тех мышей, у которых имеется дефицит экспрессии REV-ERB, наблюдается значительное увеличение ЛПНП и общего уровня холестерина. Тогда же выяснилось, что синтетическая версия REV-ERB под названием SR9009 снижает общий уровень холестерина в плазме и уровень триглицеридов. В новом исследовании Баррис обнаружил, что REV-ERB играет роль в подавлении нескольких связанных с холестерином генов и что фармакологическая активация REV-ERB приводит к дальнейшему подавлению этих генов, что коррелирует с пониженным уровнем холестерина. Эти результаты свидетельствуют о том, что REV-ERB прямо и косвенно регулирует уровень холестерина, и предполагают, что таргетирование этого белка может быть эффективным методом снижения ЛПНП.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УД Президента РФ

Ежегодная научно-практическая конференция

Многофакторная терапия сахарного диабета II типа

13 апреля 2017, Москва

Председатели конференции:

Нина Александровна Петунина - главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента РФ, заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава РФ в ЦФО.

Ашот Мусаелович Мкртумян - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

Начало регистрации и работа выставки с 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

Место проведения:
ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Большой конференц-зал (вход через проходную с Калошина пер., д.3, стр.2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Регистрация и подробная информация
на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical
Educational Event Coordinator

10.21518/2079-701X-2017-3-8-16

В.К. БАЙРАШЕВА[1,2], А.Ю. БАБЕНКО[1,2], д.м.н., **А.А. БАЙРАМОВ[1],** д.м.н., **С.Г. ЧЕФУ[2],** к.б.н., **И.С. ШАТАЛОВ[3], И.Ю. ПЧЕЛИН[4],** к.м.н., **А.Н. АРЕФЬЕВА[2], Е.Н. ГРИНЕВА[1,2],** д.м.н., профессор

[1] Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Институт эндокринологии, Санкт-Петербург

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России

[3] Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики

[4] Санкт-Петербургский государственный университет

ПЕРСПЕКТИВЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРА ДПП-4 ВИЛДАГЛИПТИНА

Диабетическая нефропатия (ДН) является грозным осложнением сахарного диабета (СД), повышающим инвалидизацию и смертность. Накоплены данные, в основном экспериментальные, что ингибиторы ДПП-4 обладают негликемическими тканевыми эффектами, включая нефропротективные. Клинических данных, подтверждающих эти эффекты, недостаточно. Это делает актуальным изучение влияния иДПП-4 на почечную функцию у пациентов с СД 2-го типа.

С целью изучения эффектов иДПП-4 вилдаглиптина на гликемические, метаболические и почечные параметры у пациентов с СД 2-го типа с ХБП 1–2, получающих инсулинотерапию, обследовано 44 пациента, рандомизированных продолжить терапию инсулином или получать дополнительно к инсулину вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут, с оценкой результатов через 6 месяцев.

В группе терапии вилдаглиптином произошло достоверное снижение HbA1c, постпрандиальной гликемии, диастолического АД, индекса HOMA-IR, потребности в инсулине и снижение частоты гипогликемий. Также в этой группе отмечалась положительная динамика показателей гломерулярной функции почки – значимое уменьшение альбуминурии, а также достоверное повышение рСКФ по цистатину С и снижение экскреции коллагена IV типа. Полученные данные свидетельствуют как о ранее подтвержденном в клинических исследованиях положительном влиянии вилдаглиптина на метаболический статус, показатели гликемии и гемодинамики, так и о независимой от гликемических эффектов способности вилдаглиптина тормозить развитие гломерулярной дисфункции у пациентов с СД 2-го типа и начальными проявлениями ДН.

Ключевые слова: *вилдаглиптин, нефропротекция, диабетическая нефропатия, экскреция коллагена IV типа, СКФ по цистатину С.*

V.K. BAYRASHEVA[1,2] A.Y. BABENKO[1,2], MD, A.A. BAYRAMOV[1], MD, S.G. CHEFU[2], PhD in biology, I.S. SHATALOV[3], I.Y. PCHELIN[4], PhD in medicine, A.N. AREFIEVA[2], E.N. GRINEVA[1,2], MD, Prof.

[1] Almazov Federal North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Institute of Endocrinology, Saint-Petersburg

[2] Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

[3] St.-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics

[4] Saint-Petersburg State University

PROSPECTS OF NEPHROPROTECTION AGAINST TYPE 2 DIABETES USING THE DPP-4 INHIBITOR VILDAGLIPTIN

Diabetic nephropathy (DN) is a serious complication of diabetes mellitus (DM), which increases morbidity and mortality. Accumulated evidence, mostly experimental ones that DPP-4 inhibitors have non-glycemic tissue effects including renal protection. Clinical data confirming these effects are insufficient. This makes it relevant to study the influence of iDPP-4 on the renal function in patients with Type 2 diabetes.

To study the effects of iDPP vildagliptin on glycemic, metabolic and renal parameters in patients with type 2 diabetes with CKD 1–2 receiving insulin therapy 44 patients were randomized to continue therapy with insulin or insulin + vildagliptin at a dose of 50 mg/day, with the evaluation of results in 6 months.

In group of vildagliptin therapy a significant decrease of HbA1c, postprandial glycemia, diastolic blood pressure, HOMA-IR, insulin demand and a reduction in the frequency of hypoglycemia occurred. The positive dynamics of indicators of glomerular functions of the kidney were noted in this group - a significant reduction in albuminuria and a significant increase in eGFR by cystatin C and decreased urinary excretion of type IV collagen. The findings suggest the positive effect of vildagliptin on metabolic status and indicators of glycaemia and hemodynamics as earlier confirmed in clinical studies and the ability of vildagliptin independent from glycemic effects to slow the development of glomerular dysfunction in patients with type 2 diabetes and the initial manifestations of DN.

Keywords: *vildagliptin, nephroprotection, diabetic nephropathy, urinary excretion of type IV collagen, EGFR by cystatin S.*

В арсенале эндокринологов на сегодняшний день имеется широкий перечень сахароснижающих препаратов (ССП) и их комбинаций для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го (СД2) типа [1, 2]. Несмотря на достаточно высокую эффективность ССП в отношении компенсации гликемии [3], риск развития сосудистых осложнений диабета, в частности диабетической нефропатии (ДН), остается высоким [4]. Произошедшая смена парадигмы лечения СД 2-го типа с глюкоцентрической на пациенто-направленную [5] предполагает поиск оптимальной лечебной тактики, в том числе с позиции влияния на почечную функцию [6].

Разработка перспективных групп ССП с принципиально новыми механизмами действия, включая плейотропные эффекты на почку, дает надежду на изменение этой ситуации [7]. Особое место среди них принадлежит ингибиторам дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4). Сахароснижающий эффект этой группы ССП связан с влиянием на баланс кишечных гормонов инкретинов посредством ингибирования разрушающего их фермента ДПП-4 [8, 9]. В настоящее время научно подтверждено, что инкретины, вырабатываясь в ответ на прием пищи, почти на ¾ определяют постпрандиальную секрецию инсулина [8, 10].

Клинически важно, что наблюдаемое у иДПП-4 привлекательное глюкозозависимое влияние на секрецию инсулина и глюкагона обуславливает сахароснижающий эффект без риска гипогликемий, даже в сочетании с инсулинотерапией [8, 11, 12]. Так, крупные метаанализы продемонстрировали эффективное сахароснижающее действие и хорошую переносимость ингибиторов ДПП-4 при отсутствии серьезных побочных эффектов [1, 11, 13, 14].

Кроме того, у препаратов этой группы обнаружены позитивные негликемические эффекты [15, 16], в том числе на почечную функцию. Последние связывают как с воздействием на рецепторы ГПП-1, обнаруженные в почечной ткани [17, 18] , так и с независимым от инкретинов действием [15, 19, 20]. Так, ДПП-4, циркулирующая в крови, участвует в деградации ряда нейропептидов, гормонов, регуляторных пептидов, цитокинов и ростовых факторов [9, 21], обладающих натрийуретическими, противовоспалительными, антиоксидантными, вазодилатирующими и иммуномодуляторными свойствами [22, 23]. Кроме того, ДПП-4 экспрессируется на поверхности лимфоцитов, а также эпителиоцитов и эндотелиоцитов, в том числе проксимальных канальцев и клубочковых капилляров соответственно [24–26]. Таким образом, ГПП-1-независимые плейотропные эффекты иДПП-4 на почку могут реализовываться как через изменение содержания в крови разнообразных субстратов фермента [22], так и при непосредственном контакте препаратов с почечными структурами, экспрессирующими ДПП-4.

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные, в которых продемонстрированы плейотропные почечные эффекты практически у всех представителей иДПП-4 [27–32], указывают, вероятнее всего, на класс-эффект в отношении почечной функции [19, 33]. Большинство этих исследований касаются саксаглиптина и линаглиптина [34]. Тем не менее, несмотря на сходство иДПП-4 в выраженности их терапевтической эффективности, имеются отличия в продолжительности их действия, путях метаболизма в организме, в степени ингибирования фермента ДПП-4 и уровне селективности [35, 36], что может отразиться на возможных различиях в проявлении их потенциальных нефропротективных эффектов в реальной клинической практике. Так, до конца остается неясным, имеют ли преимущества в отношении нефропротекции те иДПП-4, элиминация которых происходит в основном через почки (ситаглиптин, алоглиптин, вилдаглиптин) [36].

О наличии у вилдаглиптина значимых нефропротективных свойств свидетельствует немалое количество экспериментальных исследований на моделях почечной дисфункции диабетического и недиабетического генеза [27, 28, 37–39], а также работы на клеточной культуре [30]. Была показана способность вилдаглиптина, независимо от сахароснижающего действия, замедлять прогрессирование повреждения клубочков почек за счет снижения альбуминурии, протеинурии и повышения СКФ, что проявлялось в уменьшении толщины гломерулярной базальной мембраны, степени гломерулосклероза и интерстициального фиброза. В работе Liu WJ et al. было продемонстрировано, что нефропротективный эффект вилдаглиптина реализовывался, по крайней мере, отчасти через активацию рецепторов ГПП-1 в почечной ткани, тем самым оказывая антипролиферативное действие и уменьшая проявления оксидативного стресса [37].

Несмотря на то что вилдаглиптин, согласно размещенной 30.03.2016 г. информации на сайте www.pharmaceutical-technology.com, входит в десятку самых продаваемых сахароснижающих препаратов во всем мире, а эффективность и безопасность применение препарата, в том числе у особой, в плане кардиоваскулярных рисков, категории пациентов – пожилого возраста и с тяжелой почечной дисфункцией (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) – доказана в объединенных анализах, систематических обзорах и метаанализах [40–44], клинические исследования, оценивающие нефропротективные эффекты вилдаглиптина, немногочисленны [45–47].

Так, в пилотном исследовании Tani S. et al., включавшем 47 пациентов с СД2 с нецелевыми показателями гликемии на различных пероральных ССП и умеренными проявлениями почечной дисфункции (ДН ХБП С1–2, А 1–2 стадии), продемонстрировано, что добавление в терапию вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 р/сут в течение 2 месяцев приводило к значимому снижению альбумин-креатининового соотношения (на 44,6%). При этом СКФ, рассчитанная по креатинину по формуле MDRD, практически не изменялась [46]. Однако в исследовании Levey AS et al. было продемонстрировано, что формула CKD-EPI при расчете СКФ дает меньше отклонений по сравнению с формулой MDRD, особенно при несниженных значениях СКФ [48]. С 2013 г. расчет клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI при ожидаемых значениях СКФ > 60 мл/мин, признан более предпочтительным по сравнению с использованием формулы MDRD [49]. В более длительном исследовании Xidakis D. et al. также была продемонстрирована способность вилдаглиптина достоверно снижать альбуминурию, однако данный эффект был отмечен только у пациентов с ранними стадиями ДН и не наблюдался при ХБП А3 [45]. Результаты этой работы перекликаются с исследованием Watanabe M. et al., включавшем более ста пациентов с разной степенью ХБП, в т. ч. и пациентов с терминальной ХПН. В работе не сообщается о показателях гликемического контроля и предшествующей сахароснижающей терапии, однако также продемонстрировано снижение альбуминурии на начальных стадиях ДН при назначении вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут на 6 месяцев [47].

Тем не менее данные исследования выполнены без групп сравнения, введение которых позволяет исключить спонтанное снижение альбуминурии, которое в силу особенностей естественного течения ДН возможно у 30% пациентов [50]. Однако эти пилотные данные, а также результаты экспериментальных исследований, выполненных в том числе и нашим коллективом, позволяют предположить, что вилдаглиптин способен оказывать позитивное влияние на клубочки почки, и это влияние наиболее значимо на относительно ранних стадиях диабетического поражения почек. Кроме того, по-прежнему остается открытым вопрос исследования плейотропных почечных эффектов вилдаглиптина у пациентов с относительно компенсированным СД2, а также получающих инсулинотерапию.

Для изучения влияния вилдаглиптина на почечную функцию у пациентов с СД2 с близкими к целевым показателями гликемии на терапии инсулином и отсутствием необратимых стадий ДН был выбран перспективный с позиции раннего выявления ДН мочевой маркер – экскретируемый коллаген IV типа, который у пациентов с СД2 повышается уже на стадии нормоальбуминурии [51–55]. Коллаген IV типа является компонентом базальной мембраны клубочков и канальцев нефрона, а также является структурной составляющей мезангиального матрикса. В ряде работ была показана корреляция экскреции коллагена IV типа со степенью мезангиальной экспансии и повреждения клубочков нефрона при СД 2-го типа [56, 57], что позволяет рассматривать этот показатель в качестве маркера гломерулярной дисфункции [58]. Кроме того, в качестве более валидного показателя клубочковой фильтрации был выбран расчет СКФ по уровню цистатина С, используя формулу CKD-EPI [59]. В доступной литературе мы не обнаружили исследований по влиянию вилдаглиптина на экскрецию коллагена IV типа и СКФ по цистатину С.

Цель исследования: оценить динамику показателей функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулинотерапию, на фоне добавления терапии вилдаглиптином в течение 6 месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое проспективное рандомизированное исследование было включено 47 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулинотерапию, с уровнем гликированного гемоглобина, близким к индивидуальному целевому значению. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола №64 от 10.04.2013).

В исследование включались мужчины и женщины европеоидной расы в возрасте от 45 до 70 лет с СД2, получающие монотерапию инсулином в субфизиологической дозе, согласно следующим критериям:

- гликированный гемоглобин < 7,5%;
- отсутствие тяжелых микрососудистых осложнений СД2;
- расчетная СКФ по креатинину (рСКФ), рассчитанная по формуле CKD EPI, ≥ 60 мл/мин/1,73 м^2 [KDIGO];
- концентрация альбумина в утренней порции мочи < 200 мг/л, корректная диагностика персистирующей альбуминурии;
- смешанный характер питания;
- документально оформленное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследования были:

- гиперчувствительность к вилдаглиптину;
- любые острые состояния;
- первично-почечная патология;
- плохо или некорригируемая артериальная гипертензия и дислипидемия;
- анемия средней и тяжелой степени;
- использование нефротоксичных препаратов менее чем за 6 мес. до начала исследования, регулярный прием НПВС;
- ожирение III степени;
- ХСН III–IV ф.к. по NYHA, инфаркт миокарда, ОНМК в анамнезе менее 6 мес. до начала исследования;
- онкологический анамнез, терапия иммуносупрессорами.

Участникам исследования были даны рекомендации по соблюдению прежнего водно-солевого режима и режима физической активности. Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб и истории заболевания, осмотр, измерение АД, тощакового и постпрандиального уровня глюкозы крови, расчет индекса массы тела (ИМТ).

Все включенные в исследование пациенты с СД2 были рандомизированы получать дополнительно к инсулину терапию вилдаглиптином в дозе 50 мг/сут или продолжать монотерапию инсулином в течение последующих 6 месяцев.

Ежемесячно осуществлялся телефонный опрос пациентов, при необходимости производилась коррекция доз и режима введения инсулина. В течение этого времени была оценена динамика показателей углеводного обмена (тощаковая и постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин (HbA1c, с использованием ВЭЖХ на анализаторе Bio Rad d10,США), инсулин (Roche, Франция) с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Фиксировалась частота развития гипогликемических эпизодов. Оценивалась динамика показателей липидного обмена (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), мочевина, цистатин С, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), креатинин сыворотки и уровни альбумина и креатинина в утренней порции мочи (с расчетом альбумин-креатининового соотношения (АКС)), определяемых с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция. На основании полученных значений рассчитывались показатели рСКФ по креатинину (рСКФкр) и рСКФ по цистатину С (рСКФцис) по формуле CKD-EPI [49]. Кроме того, методом иммуноферментного анализа определялась экскреция коллагена IV типа с мочой (на анализаторе ELx 800 Bio TEK, США) с использованием ИФА-набора BCM Diagnostics, США, рассчитывалось соотношение к креатинину мочи.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft , США) и SPSS 20.0 (SPSS Inc., США).

Таблица 1. **Клиническая характеристика пациентов с СД 2-го типа в сравниваемых группах**

Показатель / Сравниваемые группы пациентов	Группа терапии инсулином n = 21	Группа терапии инсулином и вилдаглиптином n = 23	Уровень значимости P*
Возраст (годы)	60,05 ± 6,13	60,8 ± 5,2	0,67
Мужской пол, %	42,9%	39,1%	0,80
Продолжительность СД2, годы	10,52 ± 4,84	9,7 ± 3,6	0,50
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,9 ± 1,5	6,93 ± 0,5	0,08
Глюкоза крови постпрандиальная, ммоль/л	8,8 ± 1,6	8,2 ± 1,6	0,38
HbA1c, %	7,16 ± 0,55	7,24 ± 0,35	0,55
Суточная доза инсулина	40,48 ± 13,1	38,4 ± 12,8	0,50
Частота гипогликемических эпизодов (в месяц)	1,29 ± 1,11	1,21 ± 0,81	0,87
Индекс HOMA-IR	7,36 ± 2,69	7,42 ± 1,98	0,013
ИМТ, кг/м^2	31,59 ± 4,31	32,1 ± 2,4	0,57
Диабетическая непролиферативная ретинопатия, %	38,1%	30,4%	0,85
Диабетическая дистальная полинейропатия нижних конечностей, %	80,95%	82,6%	0,89
Диабетическая нефропатия, ХБП стадия А 2, %	42,9%	47,8%	0,95
Общий холестерин, ммоль/л	5,52 ± 0,93	5,4 ± 0,9	0,81
Триглицериды, ммоль/л	1,52 ± 0,49	1,54 ± 0,46	0,82
АД систолическое, мм рт. ст.	131,3 ± 10,89	132,9 ± 9,0	0,56
АД диастолическое, мм рт. ст.	78,57 ± 7,37	80,4 ± 6,4	0,25
Мочевина, ммоль/л	5,68 ± 1,32	5,01 ± 1,03	0,07
Гемоглобин, г/л	137,6 ± 11,02	133,5 ± 9,5	0,19
Курение, %	33,3%	26,1%	0,59
Прием иАПФ/БРА, %	76,19%	82,6%	0,59
Анамнез сердечно-сосудистых событий, %	52,38%	47,82%	0,76

* Сравнение количественных показателей производилось с использованием U-критерия Манна – Уитни, для сравнения распределения качественных признаков использовался критерий c^2.

Таблица 2. **Показатели почечной функции у пациентов, оцененные после рандомизации в исследуемые группы**

Показатель / Сравниваемые группы пациентов	Группа терапии инсулином n = 21	Группа терапии инсулином и вилдаглиптином n = 23	Уровень значимости P*
Диабетическая нефропатия, ХБП стадия А 2,%	42,9%	47,8%	0,95
Альбумин-креатининовое соотношение, мг/г	61,68 ± 66,7	55,5 ± 74,8	0,68
рСКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м^2	77,08 ± 11,1	76,0 ± 15,5	0,62
рСКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м^2	87,3 ± 16,67	92,9 ± 13,9	0,29
Мочевина сыворотки, ммоль/л	5,68 ± 1,32	5,01 ± 1,03	0,07
Соотношение экскреции коллагена IV типа к креатинину мочи, мкг/г	4,71 ± 2,74	4,6 ± 2,9	0,29

* Сравнение количественных показателей производилось с использованием U-критерия Манна – Уитни, для сравнения распределения качественных признаков использовался критерий c^2.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

44 пациента завершили исследование (21 – в группе терапии инсулином и 23 – в группе терапии инсулином и вилдаглиптином).

В *таблице 1* представлена клиническая характеристика пациентов с СД2 в сравниваемых группах.

Группы были сопоставимы по половозрастным и антропометрическим показателям. Средний возраст пациентов в обеих группах составил около 60 лет, преобладали женщины, с чем, возможно, связан и невысокий процент курящих в группах (около 30%). Продолжительность СД2 (с момента официальной постановки на учет к эндокринологу) была около 10 лет. Распространенность артериальной гипертензии составила около 80% в обеих группах, по поводу чего все пациенты получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Примечательно, что все пациенты, у которых ранее выявлялась альбуминурическая стадия ДН (ХБП стадия А2, распространение которой в исследуемых группах было сопоставимо и составило около 45%), получали нефропротективную терапию иАПФ или сартанами. Кроме того, сравниваемые группы были сопоставимы по основным параметрам, характеризующим метаболический статус и состояние углеводного обмена, за исключением индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, который был достоверно выше у пациентов, рандомизированных в группу вилдаглиптина. Кроме того, частота встречаемости диабетической нефропатии в стадии умеренно повышенной альбуминурии и кардиоваскулярная патология (ИБС, перенесенные в прошлом острый инфаркт миокарда/реваскуляризация миокарда и/или ОНМК/ТИА) также статистически не отличались в группах сравнения при сопоставимых показателях системной гемодинамики и получаемой антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

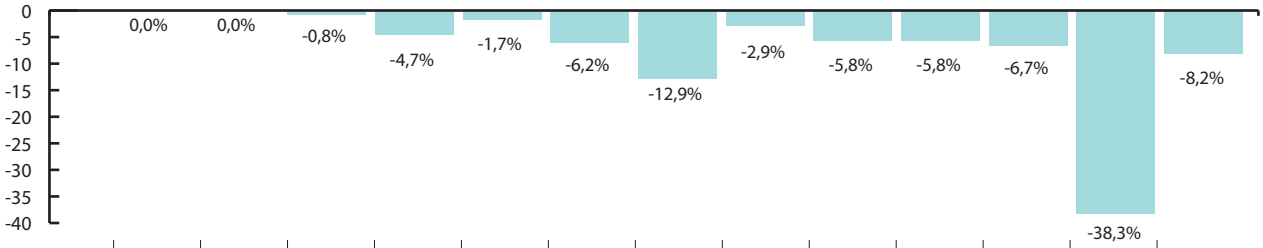
Результаты исследования функции почек при первом лабораторном обследовании приведены в *таблице 2*. Сравниваемые группы были сопоста-

вимы по значениям основных показателей почечной функции, оцениваемых в рутинной диабетологической практике. Кроме того, пациенты обеих групп статистически не отличались по уровню экскреции коллагена IV типа с мочой. В ряде работ с участием пациентов с СД2 была показана сильная линейная зависимость экскреции коллагена IV и уровня экскреции альбумина [58]. Таким образом, поскольку сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по уровню экскреции альбумина, отмечалось также отсутствие достоверной разницы в уровне мочевого коллагена IV типа, скорректированного по креатинину мочи. Полученные результаты подтверждают данные о том, что этот показатель, наряду с альбуминурией, является чувствительным маркером гломерулярной дисфункции при диабете.

Между тем обращала на себя внимание значимая разница, выявленная при определении СКФ, рассчитанной различными методиками, – по креатинину и цистатину С. Это также не противоречит литературным данным, поскольку уровень цистатина С, по сравнению с креатинином, является более надежным биохимическим индикатором нарушения фильтрационной почечной функции в отличие от креатинина, значимо не зависящим от пола, возраста, расы, мышечной массы, особенностей питания и физической активности [59].

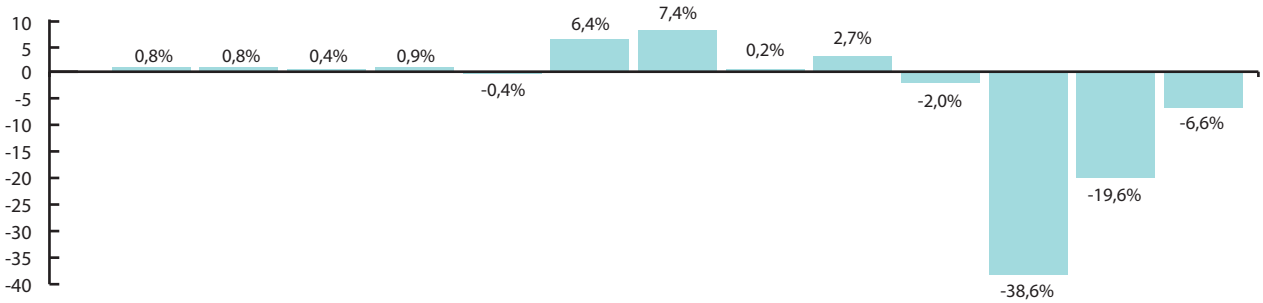
В *таблицах 3 (А* и *Б)* отражена динамика показателей углеводного обмена, липидного спектра и АД через 6 месяцев после начала исследования. Как видно из диаграммы *таблицы 3 (Б)*, в группе пациентов, которые были рандомизированы в группу монотерапии инсулином, не произошло достоверного изменения представленных показателей. Обращало на себя внимание значимое снижение частоты гипогликемических эпизодов (-19,6%, p = 0,18), оказавшееся, однако, статистически недостоверным. Несмотря на отсутствие существенного изменения

Таблица 3А. Динамика вчСРБ, метаболических, гемодинамических и показателей гликемического контроля за 6 месяцев у пациентов с СД2, рандомизированных в группу комбинированной терапии инсулином и вилдаглиптином



	Вес тела, кг	Индекс массы тела	АД систолическое, мм рт.ст.	АД диастолическое, мм рт.ст.	Уровень холестерина сыворотки, ммоль/л	Уровень триглицеридов сыворотки, ммоль/л	Уровень вчСРБ, мг/л	HbA1c%	Глюкоза крови натощак, ммоль/л	Глюкоза крови после еды, ммоль/л	Суточная доза инсулина, единицы	Частота гипогликемий, случаев/нед	Индекс HOMA-IR
Динамика, %	0,0%	0,0%	-0,8%	-4,7%	-1,7%	-6,2%	-12,9%	-2,9%	-5,8%	-5,8%	-6,7%	-38,3%	-8,2%
Уровень P (критерий Уилкоксона)	0,807	0,715	0,32	0,0008	0,46	0,17	0,027	0,002	0,056	0,036	0,0002	0,001	0,0009

Таблица 3Б. Динамика вчСРБ, метаболических, гемодинамических и показателей гликемического контроля за 6 месяцев у пациентов с СД 2-го типа, рандомизированных в группу монотерапии инсулином



	Вес тела, кг	Индекс массы тела	АД систолическое, мм рт.ст.	АД диастолическое, мм рт.ст.	Уровень холестерина сыворотки, ммоль/л	Уровень триглицеридов сыворотки, ммоль/л	Уровень вчСРБ, мг/л	HbA1c%	Глюкоза крови натощак, ммоль/л	Глюкоза крови после еды, ммоль/л	Суточная доза инсулина, единицы	Частота гипогликемий, случаев/нед	Индекс HOMA-IR
Динамика, %	0,0%	0,0%	-0,8%	-4,7%	-1,7%	-6,2%	-12,9%	-2,9%	-5,8%	-5,8%	-6,7%	-38,3%	-8,2%
Уровень P (критерий Уилкоксона)	0,064	0,059	0,23	0,49	0,24	0,63	0,12	0,81	0,73	0,86	0,42	0,18	0,63

суточных доз инсулина (-1,6%, p = 0,42), уменьшение частоты гипогликемий частично удавалось добиться за счет перераспределения и изменения режима введения получаемого инсулина в пределах прежней дозы.

В группе пациентов, рандомизированных получать комбинированную терапию, после добавления вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут произошло достоверное снижение гликированного гемоглобина (*табл. 3А*), в абсолютном значении составив -0,2 ± 0,3% (p < 0,01), а также потребности в инсулине (- 6,7%, p < 0,001). При этом добавление препарата пациентам с околоцелевыми показателями HbA1c (7,16 ± 0,55% на момент начала терапии) не только не было ассоциировано с увеличением риска гипогликемических эпизодов, но и, наоборот, привело к достоверному снижению частоты гипогликемий на 38,3% (p = 0,01) у 78,3% пациентов. Схожие данные по снижению частоты гипогликемий при добавлении вилдаглиптина были получены в 24-недельном исследовании с участием пациентов с длительным стажем СД 2-го типа, получающим инсулинотерапию на протяжении не менее 6 лет, однако доза добавляемого препарата составила 50 мг 2 р/сут [61].

Кроме того, в 24-недельном исследовании по оценке безопасности добавления терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг пациентам высокого риска гипогликемий с умеренной и тяжелой почечной дисфункцией, почти 60% которых на момент рандомизации получали моноинсулинотерапию, не выявлено достоверных различий в частоте гипогликемий в группе добавления вилдаглиптина vs плацебо [60]. При этом общее снижение гликированного гемоглобина за 6 месяцев составило 0,7 ± 0,1% (p = 0,001). Однако в данное исследование включались пациенты с нецелевым уровнем HbA1c, приближающимся к 8,0% (7,9 ± 1,0%), тогда как в нашей работе пациенты изначально имели близкие к целевым показатели углеводного обмена (HbA1c 7,24 ± 0,35), в связи с чем с помощью коррекции дозы инсулина не допускалось значимого снижения гликемии. Тем не менее на фоне 6-месячного добавления вилдаглиптина отмечалось достоверное снижение постпрандиального уровня глюкозы (- 5,8%, p < 0,05) и тенденция к снижению глюкозы крови натощак (- 5,8%, p = 0,056).

Здесь важно подчеркнуть, что постпрандиальная гипергликемия, ведущий вклад в развитие которой у пациентов с СД2 вносит снижение продукции ГПП-1, является не только наиболее значимой составляющей общего гликемического статуса, но и самостоятельным фактором риска заболеваемости и смертности пациентов с СД2 [62]. В целом полученные нами данные не противоречат имеющимся на сегодняшний день в литературе и укладываются в представление о способности иДПП-4 вилдаглиптина устранять дисбаланс инсулина и глюкагона, тем самым предотвращая развитие гипогликемий и снижая уровень постпрандиальной гликемии [63, 64].

С точки зрения нефропротективных эффектов особого внимания заслуживает выявленное в нашем исследовании достоверное снижение диастолического артериального давления (- 4,7%, P < 0,001) при добавлении в терапию вилдаглиптина. В опубликованном объединенном анализе Evans M. et al., в котором изучалось влияние назначения вилдаглиптина в дозе 50 или 100 мг/сут в качестве стартовой терапии СД2 более чем у 2 000 пациентов, продемонстрирована способность вилдаглиптина в течение 6 месяцев снижать как диастолическое АД (с 81,2 ± 0,18 до 79,6 ± 0,19 мм рт. ст., P < 0,0001), так и систолическое (со 132,5 ± 0,32 до 129,8 ± 0,34 мм рт. ст., P < 0,0001) [65]. Более того, в этой же работе показана способность вилдаглиптина позитивно влиять на показатели липидного спектра и ИМТ, с большой достоверностью (P < 0,001) снижая уровень триглицеридов, холестерина ЛПНП и вес тела, несмотря на считающийся вес-нейтральным эффект в целом группы ингибиторов ДПП-4 [1].

В нашем исследовании также продемонстрировано снижение уровня триглицеридов (- 6,2%) и в меньшей степени общего холестерина (- 1,7%) на терапии вилдаглиптином, которое, однако, оказалось недостоверным. Возможным объяснением может являться использование в нашей работе показателя общего холестерина без разделения липидов на фракции. Вместе с тем исследования свидетельствуют о способности терапии вилдаглиптином снижать уровень атерогенных фракций ХС – ЛПНП и ЛПОНП [65, 66], при этом увеличивая уровень ЛПВП, что в целом может создавать иллюзию отсутствия влияния препарата на уровень общего холестерина.

Описанное в работе Evans M. et al. позитивное влияние вилдаглиптина на вес тела в нашем исследовании не выявлено, однако важно учитывать, что препарат назначался в половинной дозе 50 мг/сут пациентам, получавшим инсулинотерапию, одним из значимых побочных эффектов которой является набор веса [1], который в группе монотерапии инсулином за 6 мес. составил 0,8% и не зафиксирован в группе комбинации инсулина с вилдаглиптином. Кроме того, в этой же группе отмечено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (-8,2%, p < 0,001). Аналогичный эффект был продемонстрирован в исследовании Rosenstock J. et al. с участием пациентов с нарушением толерантности к глюкозе при назначении в течение 12 недель терапии вилдаглиптином 100 мг/сут vs плацебо [67], а также потенцирование эффекта при добавлении вилдаглиптина пациентам с СД2, получавшим до этого инсулинсенситайзеры (метформин, глитазоны) [68, 69].

Тем не менее в ряде работ с участием пациентов с СД2 индекс инсулинорезистентности HOMA на терапии вилдаглиптином достоверно не изменялся [12, 70]. Во всех этих исследованиях, однако, авторы сообщают о значимом улучшении функционального резерва инсулинсекретирующих клеток, оцененного по индексу HOMA-β, повышение которого свидетельствует об увеличении эндогенной секреции инсулина [12, 68, 70]. Этот факт, безусловно, мог отразиться на значении индекса HOMA-IR в данных работах, напрямую зависящего, помимо уровня глюкозы, от содержания в крови инсулина.

В нашем исследовании также обращало на себя внимание почти 13%-ное (p < 0,05) снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в группе вилдаглиптина, при этом у контрольных пациентов, наоборот, произошло повышение этого показателя. Схожие данные на терапии вилдаглиптином были получены в исследова-

нии Zografou I. et al [70]. В этой связи следует напомнить, что вчСРБ рассматривается не только как маркер системного воспаления, играющего значимую роль в патогенезе ДН [71], но и как показатель степени атерогенеза, независимо связанный с жесткостью артериальной стенки, таким образом, являясь значимым фактором риска кардиоваскулярной патологии [72]. Несмотря на то что повышенный уровень вчСРБ не является специфичным для диабетической нефропатии [73], в общепопуляционных исследованиях была показана обратная значимая корреляция уровня СРБ и снижения СКФ [74].

В нашем исследовании в группе вилдаглиптина отмечалась достоверная умеренная связь динамики экскреции коллагена IV типа (*табл. 4*) с уменьшением уровня вчСРБ за 6 месяцев (*табл. 5*).

Общее снижение экскреции коллагена IV типа в группе добавления вилдаглиптина составило более 40% ($p < 0,0001$), тогда как в контрольной группе пациентов на монотерапии инсулином достоверного изменения этого показателя не выявлено. Как и в работах Xidakis D. et. al., Watanabe M. et al. и Tani S. et al., нами продемонстрировано снижение экскреции альбумина с мочой на терапии вилдаглиптином [45–47] (динамика АКС – 7,7%), близкое к достоверному, при этом в контрольной группе произошло повышение этого маркера на 7,7% (*табл. 4*). Отсутствие достоверности в снижении АКС может быть объяснено как применением половинной от максимальной дозы препарата, так и непродолжительностью исследования. Безусловно, для уточнения выявленных нефропротективных эффектов вилдаглиптина требуются продолжительные РКИ с перекрестным дизайном исследования.

Несмотря на то что рассчитанная на основании уровня креатинина сыворотки СКФ значимо не изменилась в обеих сравниваемых когортах, только в группе добавления вилдаглиптина через 6 месяцев от начала исследования зафиксировано 9,0%-ное снижение уровня цистатина С ($p < 0,0001$), что нашло отражение в улучшении рСКФцис (8,4%, $p < 0,0001$) и, таким образом, также может рассматри-

Таблица 4. Динамика показателей, характеризующих почечную функцию, в исследуемых группах за 6 месяцев наблюдения

Исследуемые группы пациентов	Пациенты, рандомизированные в группу монотерапии инсулином n = 2			Пациенты, рандомизированные в группу терапии инсулином и вилдаглиптином n = 23		
Изменение показателей за 6 месяцев наблюдения / Показатели функции почек	Среднее ± станд. отклонение (Динамика)	Динамика, %	Уровень Р (критерий Уилкоксона)	Среднее ± станд. отклонение (Динамика)	Динамика, %	Уровень Р (критерий Уилкоксона)
СКФ по креатинину (формула CKD EPI), мл/мин/1,73 м^2	0,4 ± 4,3	0,6%	0,43	1,2 ± 4,9	1,6%	0,22
Уровень цистатина С сыворотки, мг/л	0,0 ± 0,01	-1,3%	0,27	-0,1 ± 0,1	-9,0%	0,000082
СКФ по цистатиту С, мл/мин/1,73 м^2	1,1 ± 4,3	1,3%	0,27	7,8 ± 6,9	8,4%	0,000052
Соотношение альбумина к креатинину в моче, мг/г	4,8 ± 21,1	7,7%	0,88	-4,3 ± 14,2	-7,7%	0,17
Уровень коллагена IV типа в моче, нг/л	-0,3 ± 2	-6,5%	0,39	-2,0 ± 2,0	-44,0%	0,000027
Соотношение коллагена IV типа к креатинину мочи, мкг/г	0,1 ± 1,8	1,8%	0,69	-1,9 ± 2,3	-41,1%	0,000112

Таблица 5. Характер корреляционных связей между показателями динамики маркеров почечной функции и метаболических параметров за 6 месяцев добавления к инсулинотерапии вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут

Коррелируемые пары (динамика)	Вес тела, кг	Индекс массы тела	АД систолическое, мм рт. ст.	АД диастолическое, мм рт. ст.	Уровень холестерина сыворотки, ммоль/л	Уровень триглицеридов сыворотки, ммоль/л	Уровень вч СРБ, мг/л	HbA1c,%	Глюкоза крови натощак, ммоль/л	Глюкоза крови после еды, ммоль/л	Суточная доза инсулина, единицы	Частота гипогликемий, случаев/нед	Уровень инсулина сыворотки, пмоль/л	Индекс HOMA-IR
СКФ по креатинину (формула CKD EPI), мл/мин/1,73 м^2	-0,44	-0,36	-0,33	-0,28	-0,15	-0,03	-0,22	-0,07	0,01	0,03	-0,09	-0,18	-0,10	-0,07
СКФ по цистатиту С, мл/мин/1,73 м^2	-0,01	0,04	-0,24	-0,28	-0,23	-0,34	-0,08	0,30	0,26	0,16	-0,41	-0,22	-0,16	0,00
Соотношение коллагена IV типа к креатинину мочи, мкг/г	-0,28	-0,26	-0,09	0,07	-0,04	-0,28	0,44	0,21	0,11	0,30	0,05	0,16	0,06	0,14
Соотношение альбумина к креатинину в моче, мг/г	-0,19	-0,16	0,15	0,21	-0,22	-0,08	0,34	-0,02	-0,04	0,24	0,05	0,28	0,04	0,05

Значимость зарегистрирована на уровне $P \leqslant 0,05$.

ваться как проявление нефропротективного эффекта вилдаглиптина. В упомянутых выше работах изменения СКФ на терапии вилдаглиптином отмечено не было [45–47].

Для исключения зависимости выявленных позитивных эффектов добавления вилдаглиптина от сахароснижающего действия препарата нами были рассчитаны корреляционные связи между динамикой изменившихся почечных маркеров и основных показателей метаболического статуса, что отражено в *таблице 5*. Проведенный анализ, выполненный по методу Спирмена, не выявил значимой корреляционной связи как с изменившимися показателями углеводного и липидного обмена, так и с динамикой систолического и диастолического АД, что является доказательством наличия у вилдаглиптина плейотропного эффекта в отношении почечной функции, не зависящего от его основного, сахароснижающего. При этом пол, имеющиеся у пациентов с СД2 сердечно-сосудистые заболевания, а также курение и применение гипотензивной и гиполипидемической терапии достоверно не влияли на положительную динамику исследуемых почечных маркеров.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования продемонстрировали

глюкозо-независимый нефропротективный эффект добавления терапии вилдаглиптином пациентам с СД 2-го типа с близкими к целевым показателями гликемии на инсулинотерапии. Кроме того, в работе показано позитивное влияние вилдаглиптина на такие важные факторы риска прогрессирования кардиоренального синдрома, как артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность и системное воспаление [75, 76]. Работа привносит новые данные в исследование плейотропных эффектов ССП на органы и ткани – направление, которое чрезвычайно интенсивно развивается в настоящее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В проведенном проспективном рандомизированном 6-месячном клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с относительно ранними проявлениями дисфункции почек и близкими к целевым показателями гликемического контроля, получавшими монотерапию инсулином, впервые продемонстрирована способность вилдаглиптина, добавленного в дозе 50 мг/сут на 6 месяцев, достоверно уменьшать экскрецию маркера клубочковой дисфункции коллагена IV типа с мочой и увеличивать скорость клубочковой фильтрации, рассчитанную по уровню цистатина С.
2. Выявленный нефропротективный эффект добавления терапии вилдаглиптином не зависел от сахароснижающего действия препарата.
3. Кроме того, в исследовании продемонстрировано достоверное снижение диастолического АД, индекса инсулинорезистентности HOMA, высокочувствительного С-реактивного белка и частоты гипогликемических эпизодов при добавлении вилдаглиптина.
4. Полученные данные не только свидетельствуют о наличии у вилдаглиптина плейотропного эффекта в отношении почечной функции, но и позволяют рассматривать данную терапию в качестве меры по снижению общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.
5. Затронутая научная проблема требует дальнейшего изучения с проведением крупных продолжительных рандомизированных контролируемых исследований с перекрестным дизайном, включающих пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с различными стадиями почечной дисфункции и получающих, помимо инсулина, другие варианты сахароснижающей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. *Сахарный диабет*, 2015, 18(1S): 1-112.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management 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): 140-149.
3. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125879.
4. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агенство; 2009. 482 с.
5. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(4): 239-244.
6. Бабенко А.Ю., Байрашева В.К. Диабетическая нефропатия: зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии? *Медицинский совет*, 2015, 7: 32-43.
7. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. *Терапевтический архив*, 2016, 88(6): 84-88.
8. Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2078-2084.
9. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsiblefor their degradation in human serum. *Eur J Biochem*, 1993, 214: 829–835.
10. Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 6(Supp1l1): S47–S56.
11. Chen C, Yu Q, Zhang S, Yang P, Wang CY. Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14141-14150.
12. Аметов А.С., Карпова Е.В. Эффективность терапии ингибиторами ДПП-4 в комбинации с базальным инсулином у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2011, 4: 55-59.
13. Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(4): 386-398.
14. Mannucci E, Mosenzon O, Avogaro A. Analyses of results from cardiovascular safety trials with DPP-4 inhibitors: cardiovascular outcomes, predefined safety outcomes, and pooled analysis and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2016, 39(Suppl 2): 196-204.
15. Kim NH, Yu T, Lee DH. The nonglycemic actions of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 368703.
16. Aroor AR, Sowers JR, Jia G, DeMarco VG. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(4): H477-492.
17. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*, 2014, 155(4): 1280-1290.
18. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med*, 2007, 48(5): 736-743.
19. Panchapakesan U, Pollock C. The role of dipeptidyl peptidase - 4 inhibitors in diabetic kidney disease. *Front Immunol*, 2015, 6: 443.
20. Корбут А. И., Климонтов В. В. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты. *Сахарный диабет*, 2016, 19(1): 53-63.
21. Juillerat-Jeanneret L. Dipeptidyl peptidase IV and its inhibitors: therapeutics for type 2 diabetes and what else? *J Med Chem*, 2014, 57(6): 2197-2212.

22. Dipeptidyl Aminopeptidases. Basic Science and Clinical Applications. In: U Lendeckel, D Reinhold, U Bank, editors. Advanced in experimental medicine and biology. 1st ed. USA: Springer US, 2006. Vol 575: 3-38.
23. Mamgain S, Mathur S, Kothiyal P. Immunomodulatory activity of DPP4. *J Pharmacol Clin Toxicol*, 2013, 1(1): 1006.
24. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Ohnuma K, Takahashi N, Yamochi T, Hosono O, Dang NH, Morimoto C. Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function. *Front Biosci*, 2008, 13: 2299-2310.
25. Pala L, Mannucci E, Pezzatini A, Ciani S, Sardi J, Raimondi L, et al. Dipeptidyl peptidase-IV expression and activity in human glomerular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 310(1): 28-31.
26. Helbert MJ, Dauwe SE, Van der Biest I, Nouwen EJ, De Broe ME. Immunodissection of the human proximal nephron: flow sorting of S1S2S3, S1S2 and S3 proximal tubular cells. *Kidney Int*, 1997, 52(2): 414-428.
27. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Дмитриев Ю.В., Иванова А.Н., Шаталов И.С., Гринева Е.Н. Нефропротективные свойства ингибитора ДПП-4 в условиях экспериментальной диабетической нефропатии. *Современные проблемы науки и образования*, 2015, 3: 247(8). www.science-education.ru/123-20212.
28. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Чефу С.Г., Дмитриев Ю.В., Шаталов И.С., Гринева Е.Н. Ингибиторы ДПП-4: от сахароснижающего эффекта до нефропротекции. *Балтийский журнал современной эндокринологии*, 2015, 11: 23-26.
29. Nistala R, Habibi J, Aroor A, Sowers JR, Hayden MR, Meuth A, et al. DPP4 inhibition attenuates filtration barrier injury and oxidant stress in the zucker obese rat. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(10): 2172-2179.
30. Tanaka Y, Kume S, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, Ugi S, et al. Renoprotective effect of DPP-4 inhibitors against free fatty acid-bound albumin-induced renal proximal tubular cell injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3): 539-545.
31. Gangadharan Komala M, Gross S, Zaky A, Pollock C, Panchapakesan U. Saxagliptin reduces renal tubulointerstitial inflammation, hypertrophy and fibrosis in diabetes. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(5): 423-431.
32. Ali SM, Khalifa H, Mostafa DK, E Sharkawy A. Suppression of connective tissue growth factor mediates the renoprotective effect of Sitagliptin rather than Pioglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Life Sci*, 2016, 153: 180-187.
33. Halužík M, Frolík J, Rychlík I. Renal effects of DPP-4 inhibitors: a focus on microalbuminuria. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 895102.
34. Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26(5): 361-373.
35. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs*, 2011, 71(11): 1441-1467.
36. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev*, 2014, 35(6): 992-1019.
37. Liu WJ, Xie SH, Liu YN, Kim W, Jin HY, Park SK, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 340(2): 248-255.
38. Vavrinec P, Henning RH, Landheer SW, et al. Vildagliptin restores renal myogenic function and attenuates renal sclerosis independently of effects on blood glucose or proteinuria in zucker diabetic fatty rat. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 12(6): 836-844.
39. Glorie LL, Verhulst A, Matheeussen V, Baerts L, Magielse J, Hermans N, et al. DPP4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(5): F681-688.
40. Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*, 2016, 52(3): 458-480.
41. Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(11): 1032-1039.
42. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11): 1085-1092.
43. Pratley RE, Schweizer A, Rosenstock J, Foley JE, Banerji MA, Pi-Sunyer FX, et al. Robust improvements in fasting and prandial measures of beta-cell function with vildagliptin in drug-naïve patients: analysis of pooled vildagliptin monotherapy database. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(10): 931-938.
44. Анциферов М.Б. Препараты Галвус и Галвус мет в терапии пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*, 2011, 16: 69-74.
45. Xidakis D, Antonaki E, Kostakis K, Tzanakakis M, Sfakianaki M, Papadogiannakis A. DPP-4 inhibitor, vildagliptin is effective in reducing albuminuria in early stages of diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2015, 30(suppl 3): iii535.
46. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013, 13(6): 443-450.
47. Watanabe M, Furuya F, Kobayashi T. DPP-4 inhibitor vildagliptin reduces urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Endocrine Abstracts*, 2012, 29: P687.
48. Levey AS, Stevens LA, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009, 150: 604-612.
49. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney inter*, 2013, 3: 1-150.
50. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. Contrib Nephrol, 2011, 170:1-7.
51. Iijima T, Suzuki S, Sekizuka K, Hishiki T, Yagame M, Jinde K, et al. Follow-up study on urinary type IV collagen in patients with early stage diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal*, 1998, 12(6): 378-382.
52. Kado S, Aoki A, Wada S et al. Urinary type IV collagen as a marker for early diabetic nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1996, 31(1–3): 103-108.
53. Inoue M, Oishi C, Shimajiri Y, Furuta M, Ueyama M, Sanke T. Clinical usefulness of measurement of urine type IV collagen for detection of early phase of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Rinsho Byori*, 2008, 56(7): 564-569.
54. Tomino Y, Suzuki S, Azushima S et al. Asian multicenter trials on urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2001, 15(4): 188-192.
55. Banu N, Hara H, Okamura M, Egusa G, Yamakido M. Urinary excretion of type IV collagen and laminin in the evaluation of nephropathy in NIDDM: comparison with urinary albumin and markers of tubular dysfunction and/or damage. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 29(1): 57-67.
56. Okonogi H, Nishimura M, Utsunomiya Y, Hamaguchi K, Tsuchida H, Miura Y, et al. Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol*, 2001, 55(5): 357-364.
57. Ming S, Qi Z, Wang L, and Zhu K. Urinary type IV collagen: a specific indicator of incipient diabetic nephropathy. *Chinese Medical Journal*, 2002, 115(3): 389-394.
58. Cohen-Bucay A, Viswanathan G. Urinary markers of glomerular injury in diabetic nephropathy. *Int J Nephrol*, 2012, 2012: 146987.
59. Вельков В.В. Диабетическая нефропатия в трех измерениях: гиперфильтрация, альбумин, креатинин. В. В. Вельков (ред.). Лабораторна діагностика. К.:ТОВ « ДІА», 2012, 4: 50-72.
60. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(10): 947-954.
61. Петунина Н.А. Снижение риска гипогликемий на фоне терапии вилдаглиптином: клинический опыт, данные исследований и преимущества при управлении сахарным диабетом 2-го типа. *Лечащий врач*, 2011, 3: 27.
62. Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K. Post-challenge hyperglycaemia is associated with premature death and macrovascular complications. *Diabetologia*, 2003, 46(Suppl 1): M17-21.
63. Аметов А.С. Вилдаглиптин. Возможности оптимального контроля сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*, 2015, 18(4): 125-129.
64. Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, Dunning BE, Nilsson PM, Persson M, et al. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1236-1243.
65. Evans M, Schweizer A, Foley JE. Blood pressure and fasting lipid changes after 24 weeks' treatment with vildagliptin: a pooled analysis in >2,000 previously drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12: 337-340.
66. Okajima F, Emoto N, Kato K, Sugihara H. Effect of Glycemic Control on Chylomicron Metabolism and Correlation between Postprandial Metabolism of Plasma Glucose and Chylomicron in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal-bolus Insulin Therapy with or without Vildagliptin., Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2017, 24(2): 157-168.
67. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, Landin-Olsson M, Holst JJ, Deacon CF, et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2008, 31(1): 30-35.
68. Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, et al. Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(18): 2581-2591.
69. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, Mereu R, Ragonesi PD, Querci F, et al. Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res*, 2010, 42(9): 663-669.
70. Zografou I, Sampanis C, Gkaliagkousi E, Iliadis F, Papageorgiou A, Doukelis P, et al. Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens)*, 2015, 14(1): 118-125.
71. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Лаптева О.А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии. *Нефрология*, 2011, 15(4): 21-26.
72. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(5): 397-408.
73. Uzun S, Ozari M, Gursu M, Karadag S, Behlul A, Sari S, et al. Changes in the inflammatory markers with advancing stages of diabetic nephropathy and the role of pentraxin-3. *Ren Fail*, 2016, 38(8): 1193-1198.
74. Aso Y, Yoshida N, Okumura K, Wakabayashi S, Matsutomo R, Takebayashi K, et al. Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia. *Clin Chim Acta*, 2004, 348(1-2): 139-145.
75. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*, 2005, 91(3): 7-15.
76. Jindal A, Garcia-Touza M, Jindal N, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic kidney disease and the cardiorenal syndrome: old disease, new perspectives. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(4): 789-808.

10.21518/2079-701X-2017-3-17-21

Е.В. ГОНЧАРОВА, **Н.А. ПЕТУНИНА**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

УПРАВЛЕНИЕ ДИАБЕТОМ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Сахарный диабет подразумевает необходимость самостоятельного управления заболеванием под контролем лечащего врача. В условиях нарастающей распространенности диабета основной задачей врача становится правильное обучение пациента главным принципам самоконтроля. Обучение принципам гликемического контроля с помощью портативного глюкометра представляет собой базовый неотъемлемый компонент лечения сахарного диабета.

Ключевые слова: *самостоятельный гликемический контроль, сахарный диабет, самоконтроль, глюкометр.*

E.V. GONCHAROVA, N.A. PETUNINA, MD, Prof.
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

DIABETES MANAGEMENT AND CURRENT PROSPECTS FOR SELF-MONITORING OF BLOOD GLUCOSE

Diabetes mellitus implies the need for self-monitoring under the supervision of the attending physician. In the conditions of increasing prevalence of diabetes, the physician's key task is to properly educate the patient in applying the main principles of self-monitoring. Learning the principles of glycemic control with a portable glucometer is an essential component of diabetes treatment.

Keywords: *self-monitoring of blood glucose, diabetes mellitus, self-monitoring, glucometer.*

Сахарный диабет (СД) представляет собой одну из ведущих проблем здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сахарный диабет – после артериальной гипертензии и табакокурения – замыкает тройку лидеров ведущих факторов риска преждевременной смерти. Около 90% всех случаев диабета приходится на СД 2-го типа [1]. На старте терапии диабета и в ходе лечения особое значение придается самостоятельному контролю гликемии в амбулаторных условиях как одному из важнейших этапов структурированного обучения пациентов.

ЗНАЧЕНИЕ САМОКОНТРОЛЯ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Для СД 2-го типа характерно длительное бессимптомное начало заболевания, поздняя манифестация и высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний уже в дебюте заболевания. Длительная хроническая гипергликемия в этой категории пациентов способствует раннему поражению сердечно-сосудистой, нервной системы, почек и других органов и тканей. Предотвращение острой или хронической гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом необходимо с позиций профилактики кардиоваскулярных заболеваний. Неоднократно были продемонстрированы преимущества интенсифицированной сахароснижающей терапии в отношении риска развития осложнений. Преимущества данной стратегии показаны в крупных исследованиях. В 20-летнем исследовании UKPDS было выявлено уменьшение риска развития инфаркта миокарда и микроангиопатий [2]. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ADVANCE также продемонстрировало снижение риска в отношении микрососудистых осложнений, снижение прогрессирования и риска развития нефропатии и микроальбуминурии. Дополнительная наблюдательная фаза исследования (ADVANCE-ON) выявила значимое сокращение терминальной стадии хронической болезни почек в группе интенсивной терапии [3]. Самоконтроль углеводного обмена является удобным инструментом предотвращения гипергликемии и эффективной мерой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Эффективность самоконтроля в отношении предотвращения прогрессирования осложнений и смертности у больных СД2 была продемонстрирована в многоцентровом ретроспективном исследовании ROSSO (Retrospective Study Self monitoring of blood glucose and Outcome in people with Type 2 Diabetes). В исследовании приняло участие 3 268 человек с СД2, период исследования составил 6,5 лет. Группа пациентов, осуществляющих самоконтроль, составила 1 479 человек, в которой за период исследования было зафиксировано снижение риска развития осложнений (инсульта, острого инфаркта миокарда, ампутации, слепоты, терминальной нефропатии) на 32%, а также снижение риска смертности от СД на 40–50% [4].

Самоконтроль углеводного обмена является удобным инструментом предотвращения гипергликемии и эффективной мерой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и смертности

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целевых значений HbA1c [9]

	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%

Примечание. ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

ЗНАЧЕНИЕ САМОКОНТРОЛЯ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ГИПОГЛИКЕМИИ

Гипогликемии являются основным препятствием к интенсификации терапии и достижению целевых значений гликемии [5]. Они также являются независимым фактором риска середечно-сосудистых событий [6]. Гипогликемии принято классифицировать на нетяжелые (= мягкие, = легкие) и тяжелые (серьезные), при которых требуется посторонняя помощь. Биохимический порог глюкозы, при котором выявляются симптомы гипогликемии, варьирует даже у отдельных лиц [7]. Более подвержены риску гипогликемии пациенты, получающие инсулинотерапию и секретагоги (глиниды, препараты сульфонилмочевины) [8]. Как известно, предшествующие гипогликемии способствуют снижению выброса контринсулярных гормонов и ослаблению симптоматики. Рецидивирующая гипогликемия в конечном счете приводит к нарушенному осознанию гипогликемии, увеличивающему в несколько раз риск развития тяжелой гипогликемии. Определение гликированного гемоглобина при этом не позволяет выявить вариабельность гликемии и обладает в этом случае низкой диагностической значимостью. Таким образом, одной из важнейших задач самоконтроля углеводного обмена является выявление эпизодов гипогликемии и предотвращение эпизодов серьезной гипогликемии.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ И ЧАСТОТА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Широко известны современные подходы к достижению нормогликемии. С 2011 г. были приняты Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, в которых были прописаны целевые параметры по содержанию гликированного гемоглобина (*табл. 1*) и соответствующие им целевые значения гликемии (*табл. 2*). Целевые значения, тем не менее, не отменяют индивидуализированные подходы к пациентам, которые должны учитывать не только возраст, ожидаемую продолжительность жизни, осложнения и риск тяжелых гипогликемий, но и когнитивные функции и общесоматический статус пациента. Требования по частоте гликемического контроля отличаются в зависимости от вида получаемой терапии. В дебюте заболевания и при декомпенсации требуется ежедневный неоднократный контроль гликемии. В дальнейшем пациентам рекомендуется продолжение гликемического контроля самостоятельно в определенном режиме в зависимости от вида сахароснижающей терапии:

- на интенсифицированной инсулинотерапии: ежедневно не менее 4 р/сут;
- на пероральной сахароснижающей терапии и/или агонистах рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине: не менее 1 р/сут в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 р/сут) в неделю;
- на готовых смесях инсулина: не менее 2 р/сут в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 р/сут) в неделю;
- на диетотерапии: 1 раз в неделю в разное время суток [9].

Дополнительными мишенями гликемического контроля является профилактика гипогликемии, особенно в период физической активности, вождения автомобиля и перед сном, а также профилактика гипергликемии при острых состояниях и при присоединении интеркуррентных инфекций. В указанных случаях необходим особый контроль с целью предотвращения или купирования эпизодов гипо- и гипергликемии. А при возникновении эпизодов серьезной гипогликемии и гипергликемии выше 14 ммоль/л требуется дополнительный контроль кетонемии или кетонурии.

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Группа пожилых пациентов старше 80 лет является сложной терапевтической категорией в связи с недостающими данными и неопределенностью оптимального гликемического контроля. Недостаток данных связан с очень небольшим числом включенных пациентов старшей возрастной группы в основные крупные клинические исследования (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT),

Таблица 2. Соответствие целевых значений пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы целевым уровням HbA1c * [9]

HbA1c, %**	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

* Указанные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.
** Нормальный уровень HbA1c в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

в которых проводилось сравнение интенсивного и стандартного гликемического контроля [2, 3, 8, 10]. Основываясь на имеющихся данных клинических исследований и данных наблюдений отдельных экспертов, вероятно, что вред, связанный с достижением целевых значений HbA_{1c} ниже 7,5% или выше 9%, перевешает выгоды для большинства пожилых людей [11]. Критерии постановки диагноза сахарного диабета для различных возрастных групп, за исключением категории беременных пациенток, не отличаются. При назначении лечения, учитывая ограниченные данные по данной категории пациентов, необходимо руководствоваться основными принципами, позволяющими провести индивидуализацию лечения:

- оценить эффективность интенсивной терапии и рассчитать связанный с ней риск, основываясь на данных самоконтроля,
- определить гликемические цели у каждого индивидуального пациента, сводящие к минимуму риски и увеличивающие пользу в соответствии с показателями гликемического контроля,
- минимизировать полипрагмазию и побочные явления, ассоциированные с ростом числа принимаемых препаратов [11].

В настоящее время в условиях ограниченной доказательной базы у пожилых лиц с сахарным диабетом управление гликемией должно осуществляться лечащими врачами совместно с пациентами. Эти решения должны быть сбалансированы. Процесс совместного принятия решения начинается с установления тесного партнерства, которое служит в качестве основы для обмена информацией. Оценка ожидаемой продолжительности жизни может помочь определить, возможно ли для пациента реализовать потенциальные долгосрочные выгоды от интенсивного контроля гликемии. Несколько важных факторов, таких как потребность в инсулине, длительность диабета и наличие когнитивных нарушений, определяют вероятность вреда, связанного с лечением. Предпочтения пациентов и возможности в проведении самостоятельного гликемического контроля должны играть важную роль в определении соответствующей гликемической цели.

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ У БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

В 2012 г. был опубликован Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», согласно которому в период беременности может быть диагностировано только два типа нарушения углеводного обмена: гестационный сахарный диабет (ГСД) и впервые выявленный («манифестный») сахарный диабет. Гестационным сахарным диабетом принято называть нарушение углеводного обмена, выявленное в период беременности, но не соответствующее критериям «манифестного» (впервые выявленного) сахарного диабета [9]. Консенсус представляет собой «согласованное мнение экспертов Российской ассоциации эндокринологов и экспертов Российской ассоциации акушеров-гинекологов о критериях диагностики гестационного сахарного диабета (ГСД) и других нарушений углеводного обмена во время беременности» [12] и большей частью основывается на данных, полученных в исследовании HAPO. Это многоцентровое многонациональное исследование («Исследование нежелательных исходов гипергликемии при беременности» – «The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes»), в котором в период с 2000 по 2006 г. приняло участие 23 316 беременных женщин [13]. Согласно имеющимся алгоритмам диагностики нарушений углеводного обмена у беременных, основными диагностическими методиками в настоящее время являются: определение уровня глюкозы венозной плазмы натощак, при случайном определении и в ходе ПГТТ на 24—28-й неделях гестации и уровень HbA1c. В ходе исследования была изучена ассоциация нарушений углеводного обмена и исходов беременности со стороны матери и ребенка. На основании данного исследования построены основные мировые клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений углеводного обмена в период беременности. При постановке диагноза ГСД дальнейшая тактика лечения должна быть основана на следующих принципах: диетотерапии, адекватном режиме физической активности (аэробные физические нагрузки) при отсутствии противопоказаний, ведении дневника самоконтроля и дневника питания, самоконтроле уровня глюкозы плазмы с помощью портативного глюкометра, контроле кетонурии в моче, контроле артериального давления. Самоконтроль уровня глюкозы в плазме должен осуществляться ежедневно не реже 7 р/сут (натощак, перед и через час после основных приемов пищи), а также при необходимости в 03:00 и 06:00. Целевые показатели самоконтроля не отличаются в группах пациенток с разными нарушениями углеводного обмена и указаны в *таблице 3* [9]. Указанных в таблице целевых показателей гликемии и HbA1c необходимо добиваться при условии отсутствия значимых гипогликемий. При отсутствии компенсации

Таблица 3. Целевые показатели самоконтроля у беременных с гестационным и «манифестным» СД [9, 12]

Глюкоза, результат, калиброванный по плазме, ммоль/л	
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 час после еды	<7,0 ммоль/л
Hb A1c	<6,0
Отсутствие гипогликемий	
Отсутствие кетоновых тел в моче	
АД	<130/80 мм рт. ст.

углеводного обмена при назначении диетотерапии и модификации образа жизни через 1–2 недели, а также при наличии признаков фетопатии по УЗИ рекомендовано назначение инсулинотерапии. С целью самоконтроля лучше выбирать приборы, калиброванные по плазме, т. к. рекомендованные целевые значения самоконтроля разработаны для показателей венозной плазмы.

При постановке диагноза гестационный сахарный диабет дальнейшая тактика лечения должна быть основана на следующих принципах: диетотерапии, адекватном режиме физической активности (аэробные физические нагрузки) при отсутствии противопоказаний, ведении дневника самоконтроля и дневника питания, самоконтроле уровня глюкозы плазмы с помощью портативного глюкометра, контроле кетонурии в моче, контроле артериального давления

Выбор глюкометра в группе пациенток с нарушениями углеводного обмена в период беременности должен осуществляться особо тщательно. Важно помнить, что самоконтроль уровня глюкозы плазмы является важнейшим «звеном» в лечении пациенток с нарушениями углеводного обмена во время беременности. Основными руководящими принципами самоконтроля в данной ситуации является точность, простота и удобство, от которых зависит приверженность пациенток, дальнейшая тактика ведения, а также снижение риска гипогликемий и других осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода [14].

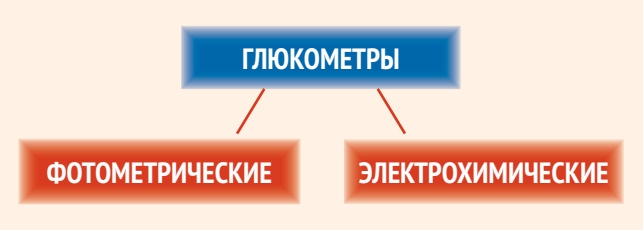
ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ТОЧНОСТИ САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

Самостоятельный гликемический контроль углеводного обмена должен соответствовать имеющимся мировым стандартам точности. В 2013 г. Международной организацией по стандартизации (ISO, International Organization for Standardization) были пересмотрены требования к оценке систем самоконтроля уровня глюкозы крови. Наиболее важными изменениями являются более строгие критерии точности, предъявляемые к устройствам. Более строгий стандарт ISO 15197:2013 в России вступил в силу с июня 2016 г. (в России – ГОСТ Р ИСО 15197-2015), согласно которому 95% результатов всех измерений глюкозы, выполненных глюкометром, не должны отклоняться от референтных значений более чем на ±15% при концентрации глюкозы ≥5,55 ммоль/л и не более чем на ±0,83 ммоль/л при значениях <5,55 ммоль/л, а также не менее 99% результатов измерения должны попадать в зону А и В консенсусной сетки ошибок Паркс (для СД1) [15]. Также было предложено учитывать данные гематокрита и интерферирующих веществ. К интерферирующим веществам, или интерферентам, относят вещества, способные влиять на ферментативные процессы окисления глюкозы в тест-системе. Это могут быть как эндогенные, так и экзогенные вещества. К возможным интерферирующим веществам относятся: ацетаминофен (парацетамол), аскорбиновая кислота, допамин, EDTA, гентизиновая кислота, глютатион, гепарин, ибупрофен, икодекстрин, L-DOPA (L-3,4-дигидроксифенилаланин), метил-DOPA, пралидоксин йодид (PAM), салицилат, толбутамид, толазамид, гемоглобин, билирубин, холестерин, креатинин, триглицериды, мочевая кислота, ксилоза, мальтоза, галактоза [15, 16].

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛЮКОМЕТРОВ

В настоящее время на рынке существует два вида экспресс-систем для самостоятельного гликемического котроля (глюкометров): фотометрические и электрохимические (*рис. 1*).

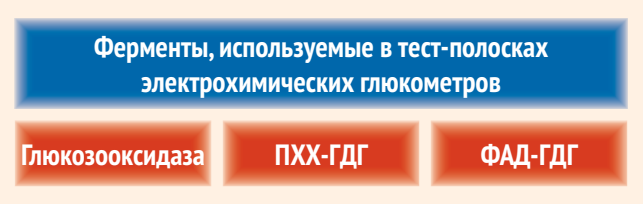
Рисунок 1. Классификация глюкометров



Принцип действия электрохимических систем основан на ускорении химической реакции между глюкозой и молекулой медиатора с помощью фермента, содержащегося в тест-полоске. В ходе реакции электроны переходят от глюкозы к медиатору. В конце периода тестирования прибор создает электрический потенциал на рабочем электроде. Электроны, образующиеся в медиаторе, притягиваются электродом и измеряются как электрический ток.

В тест-полосках электрохимических глюкометров используется 3 типа ферментов: глюкозооксидаза (ГО), пирроло-хинолин-хинон-глюкозодегидрогеназа (ПХХ-ГДГ, GDH-PQQ), флавинадениндинуклеотид-глюкозодегидрогеназа (ФАД-ГДГ, GDH-FAD) (*рис. 2*). Большинство этих приборов имеет калибровку по плазме крови.

Рисунок 2. Классификация ферментов, применяемых в тест-полосках электрохимических глюкометров



ВЫБОР ГЛЮКОМЕТРА

Важным требованием к выбору глюкометра для самоконтроля является минимизация возможных ошибок со стороны пользователя и со стороны прибора.

На точность тестирования со стороны прибора влияет:

- размер необходимого образца крови,
- качество тест-полоски,
- используемый фермент,
- влияние сторонних факторов и интерферентов, приводящих к искажению результата.

Важным требованием к выбору глюкометра для самоконтроля является минимизация возможных ошибок со стороны пользователя и со стороны прибора

Со стороны пользователя на точность влияют:

- адекватное обучение принципам и технике самоконтроля (отсутствие обучения может приводить к ряду нарушений и, как следствие, ошибочным значениям гликемии),
- когнитивные функции пациента,
- уровень гематокрита,
- правильное кодирование.

На рынке доступен ряд приборов, удовлетворяющих необходимым современным требованиям точности и воспроизводимости. Стоит обратить внимание на глюкометр, соответствующий требованиям международного стандарта ISO 15197-2013 и сочетающий в себе функции, позволяющие, с одной стороны, избегать ошибок и, с другой стороны, максимально упростить процедуру самоконтроля. Для данного прибора характерны ряд преимуществ. В частности, мультиимпульсная технология, которая позволяет повысить точность измерения благодаря использованию нескольких электрических импульсов для анализа образца, а также присутствие в каждой тест-полоске специального электрода, корректирующего показания глюкозы с учетом уровня гематокрита. Важной особенностью глюкометра является возможность дополнительного нанесения капли крови – технология «Второй шанс», отсутствие необходимости ручного кодирования, что значительно облегчает процесс самостоятельного гликемического контроля. Кроме того, глюкометр имеет целый ряд других характеристик: большой экран, быструю выдачу результата измерения гликемии, возможность взятия проб крови в альтернативных участках, тест-полоски с капиллярным принципом заполнения, функцию определения «недозаполнения» полоски. Тест-полоски с содержанием фермента ФАД-ГДГ, который практически не подвергается окислению под действием содержащегося в крови парацетамола, витамина С и не взаимодействует с кислородом и другими сахарами (мальтозой, галактозой), обеспечивает стабильность при хранении в диапазоне температур от 0 до 30 °С.

Глюкометр, соответствующий требованиям международного стандарта ISO 15197-2013 и сочетающий в себе функции, позволяющие, с одной стороны, избегать ошибок и, с другой стороны, максимально упростить процедуру самоконтроля

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть важность структурированного самоконтроля как одного из важнейших звеньев терапии диабета в достижении индивидуальных целевых значений гликемии, что является действенной мерой профилактики развития и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diabetes Atlas 7ed. International Diabetes Federation, 2015.
2. Turner RC, Holman R.R. The UK Prospective Diabetes Study. UK Prospective Diabetes Study Group. *Ann. med.*, 1996, 28(5): 439-444. doi: 10,1056 / NEJMoa1006524
3. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovascular Diabetology,* 2016, 15(1): 129. doi:10.1186/s12933-016-0446-x.
4. Kolb H, Martin S, Lodwig V, Heinemann L, Scherbaum WA, Schneider B. Are Type 2 Diabetes Patients Who Self-Monitor Blood Glucose Special? The Role of Confounders in the Observational ROSSO Study. *Journal of Diabetes Science and Technology,* 2009, 3(6): 1507-1515.
5. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia,* 2002, 45(7): 937-948.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D., Emanuele N., Reaven PD et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med,* 2009, 360: 129-139.
7. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care,* 2005, 28(12): 2948-2961.
8. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia,* 2007, 50(6): 1140-1147.
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет,* 2015, 18(1S): 1-112.
10. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011, 364: 818-828.
11. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient. *JAMA,* 2016, 315(10): 1034-1045. doi: 10,1001 / jama.2016.0299.
12. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*, 2012, 4: 4-10. http://cyberleninka.ru/article/n/rossiyskiy-natsionalnyy-konsensus-gestatsionnyy-saharnyy-diabet-diagnostika-lechenie-poslerodovoe-nablyudenie.
13. The HAPO Study Cooperative Research Group. Boyd E. Metzger, Lynn P. Lowe, and Alan R. Dyer et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine,* 2008, 358: 1991-2002. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707943#t=articleMethods
14. Гончарова Е.В., Петунина Н.А. Гестационный сахарный диабет. Ключевые моменты диагностики и самоконтроля. *Справочник поликлинического врача,* 2015, 6-8: 33-35.
15. International Organization for Standardization (ISO). ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems-requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Accessed April 8, 2016. www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15197:ed-2:v1:en.
16. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Rutschmann M, Haug C, Heinemann L. Analytical Performance Requirements for Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose With Focus on System Accuracy: Relevant Differences Among ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, and Current FDA Recommendations. *Diabetes Sci Technol,* 2015, 9(4): 885-94. doi:10.1177/1932296815580160.

10.21518/2079-701X-2017-3-22-30

Ю.Ш. ХАЛИМОВ, д.м.н., профессор, **П.В. АГАФОНОВ**, к.м.н., **В.Г. КУЗЬМИЧ**, к.м.н.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург

РОЛЬ И МЕСТО ДАПАГЛИФЛОЗИНА В УПРАВЛЕНИИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА:

ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Новый подход к терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) основан на лекарственно-индуцированной глюкозурии и снижении почечного порога глюкозы, а препараты с подобным механизмом действия относятся к инновационному классу сахароснижающих средств: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). Кроме улучшения контроля гликемии, ингибиторы НГЛТ-2 способствуют умеренному снижению массы тела и артериального давления (АД), повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению функции β-клеток. Дапаглифлозин является пероральным ингибитором НГЛТ-2, который благодаря независимому от инсулина механизму действия характеризуется минимальным риском гипогликемии по сравнению с традиционными средствами для лечения сахарного диабета, такими как препараты сульфонилмочевины и инсулин. По этой причине дапаглифлозин обладает уникальной способностью к комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Кроме того, благодаря своему натрийуретическому эффекту и способности снижать массу тела и артериальное давление дапаглифлозин является препаратом выбора у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Совокупность преимуществ, включающая благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина, позволяет широко использовать данный препарат при инициации и интенсификации терапии СД2.

Ключевые слова: *дапаглифлозин, иНГЛТ-2, сахарный диабет 2-го типа.*

**Y.S. KHALIMOV, MD, Prof., Prof., P.V. AGAFONOV, PhD in medicine, V.G. KUZMICH, PhD in Medicine,
Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg**

ROLE AND PLACE OF DAPAGLIFLOZIN IN THE MANAGEMENT OF 2nd TYPE DIABETES: FROM THEORY TO PRACTICE

A new approach to the treatment of the Type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on drug-induced glycosuria and reduction in renal threshold of glucose, and drugs with a similar mechanism of action belong to an innovative class of antidiabetic drugs: inhibitors of 2nd type sodium-glucose cotransporter (GLT-2). In addition to improving glycemic control SGCT-2 inhibitors promote moderate weight loss and blood pressure (BP), increased sensitivity of tissues to insulin and improve β-cell function. Dapagliflozin an oral SGCT-2 inhibitor, which is due to the insulin independent mechanism of action is characterized by the minimal risk of hypoglycemia compared to traditional antidiabetic drugs, such as sulfonylurea and insulin. For this reason, the drug has the unique ability to combine with other oral hypoglycemic agents (OHGA). In addition, due to its natriuretic effect and ability to reduce body weight and blood pressure dapagliflozin is the drug of choice in patients with T2DM and cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis. A combination of advantages, including a favorable safety profile of dapagliflozin allows extensive use of this drug for the initiation and intensification of T2DM treatment.

Keywords: *drugs, SGCT-2, Type 2 diabetes mellitus.*

Новый подход к терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) основан на развитии лекарственно-индуцированной глюкозурии и снижении почечного порога глюкозы, а препараты с подобным механизмом действия относятся к инновационному классу сахароснижающих средств: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) [4]. Важно, что действие иНГЛТ-2 является глюкозозависимым и становится минимальным при снижении уровня глюкозы плазмы ниже 5 ммоль/л (90 мг/дл), поэтому их применение связано с гораздо меньшим риском гипогликемии по сравнению с сахароснижающими препаратами, действие которых зависит от секреции инсулина или степени инсулинорезистентности [5]. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что глюкозурия, вызываемая иНГЛТ-2, также опосредованно способствует улучшению секреции инсулина β-клетками и чувствительности периферических тканей к инсулину вследствие устранения фактора глюкозотоксичности и снижения массы жировой ткани [6–8]. Помимо этого, важными клиническими преимуществами иНГЛТ-2 является натрийуретический эффект и умеренное снижение систолического и диастолического артериального давления, что может оказать положительное влияние на развитие и прогрессирование различных сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9].

Представитель нового класса пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – дапаглифлозин был одобрен к применению в Европе в 2012 г., а в Рос-

сийской Федерации 14 августа 2014 г. [1, 2]. Дапаглифлозин является мощным обратимым селективным ингибитором НГЛТ-2 – основного переносчика, принимающего участие в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что приводит к более выраженной экскреции глюкозы почками [2]. Одним из важных дополнительных механизмов действия дапаглифлозина является улучшение функции β-клеток поджелудочной железы. Данный эффект, который может объясняться уменьшением глюкозотоксичности, был показан в исследовании модели оценки гомеостаза и функции β-клеток (HOMA-β) [20]. Для подтверждения этой гипотезы проведено исследование Merovci A et al., которое показало, что снижение концентрации глюкозы плазмы крови за счет глюкозурии под действием дапаглифлозина способствует улучшению функции β-клеток и уменьшению инсулинорезистентности у пациентов с СД2 [6].

С учетом почечного механизма действия дапаглифлозина в процессе разработки препарата особое внимание уделялось вопросам безопасности со стороны мочевыделительной системы. В исследовании Ferrannini E et al. использование дапаглифлозина на протяжении 24 недель не приводило к клинически значимым изменениям параметров функции почек, включая уровень креатинина сыворотки, азота мочевины крови, цистатина С [27]. Nauck MA et al. показали, что применение дапаглифлозина сопровождается небольшим увеличением уровня азота мочевины крови: после 52 недель терапии в группе пациентов, получавших дапаглифлозин + метформин, достоверное увеличение данного показателя составило 0,5 ± 0,08 ммоль/л по сравнению с 0,1 ± 0,07 ммоль/л в группе лечения глипизидом и метформином. Вместе с тем эти изменения не сопровождались увеличением частоты развития почечных нарушений или почечной недостаточности [28]. Следует отметить, что у пациентов с хронической болезнью почек эффективность дапаглифлозина может быть снижена из-за уменьшения объема мочи, в связи с чем Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендует воздержаться от его использования у пациентов с умеренной или выраженной почечной недостаточностью [29].

Оценке безопасности дапаглифлозина в качестве монотерапии и компонента комбинированной терапии у пациентов с СД2 также посвящен ряд систематических обзоров и метаанализов [31, 32]. Показано, что большинство (>90%) неблагоприятных побочных эффектов (НПЭ), зарегистрированных в ходе терапии дапаглифлозином, носили характер легкой и средней степени тяжести без видимой взаимосвязи с дозой препарата. Один или более НПЭ был зарегистрирован у 61,7% пациентов, принимавших дапаглифлозин, и у 56,9% в группе плацебо. В группе дапаглифлозина НПЭ были расценены как связанные с лечением у 17,3% пациентов, в группе плацебо – у 13,3%. Наиболее распространенными НПЭ в группе дапаглифлозина были гипогликемия, инфекции мочевыводящих путей, вульвовагинит/баланит и связанные с ними инфекции половых органов, полиурия, дизурия и дислипидемия [33]. Серьезные НЯ, приводившие к прекращению приема препарата, были отмечены у сходных долей пациентов в группах дапаглифлозина и плацебо (3,7 и 3,3%, 2,8 и 2,5% соответственно).

В нескольких публикациях сообщается о развитии редких случаев диабетического кетоацидоза (ДКА) на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2 [34]. Поскольку случаи развития кетоацидоза зарегистрированы на фоне использования и других препаратов из группы ингибиторов НГЛТ-2, можно предположить, что этот эффект характерен для всего класса препаратов при несоблюдении инструкции по применению у пациентов с недостаточным уровнем инсулина, у которых кетоацидоз может быть замаскирован сопутствующей эугликемией [35]. Несмотря на это, в 2015 г. Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration, FDA) изменило инструкции по применению представителей группы иНГЛТ-2, включив в них предупреждение о риске развития диабетического кетоацидоза [24]. В 2016 г. российские представительства компаний «Джонсон и Джонсон» и «Астразенека Фармасьютикалз» выпустили информационное письмо, в котором сообщалось о необходимости особого контроля за риском развития ДКА, особенно у пациентов с истощением резервов b-клеток, при ограниченном приеме пищи или тяжелом обезвоживании, резком снижении концентрации инсулина, повышенной потребности в инсулине (например, на фоне острой патологии), при проведении хирургического вмешательства и злоупотреблении алкоголем [14].

Действие иНГЛТ-2 является глюкозозависимым и становится минимальным при снижении уровня глюкозы плазмы ниже 5 ммоль/л (90 мг/дл), поэтому их применение связано с гораздо меньшим риском гипогликемии по сравнению с сахароснижающими препаратами, действие которых зависит от секреции инсулина или степени инсулинорезистентности

Также необходимо отметить, что в ходе нескольких исследований II и III фазы клинической программы изучения дапаглифлозина выявлено незначительное увеличение частоты случаев рака мочевого пузыря у мужчин и рака молочной железы у женщин по сравнению с ожидаемой частотой этих заболеваний в соответствующей возрастной популяции пациентов с СД [26, 33]. Эти различия не были статистически значимыми; диагноз рака мочевого пузыря и рака молочной железы во всех случаях был поставлен в течение 1 и 2 лет, соответственно, после начала терапии дапаглифлозином, при этом широкая биологическая гетерогенность рака, в особенности рака мочевого пузыря, не позволяет рассматривать воздействие препарата в качестве основной причины. Обновленные данные более чем 20 дополнительных исследований, проведенных до ноября 2013 г., не выявили различий в частоте злокачественных новообразований у пациентов, получавших дапаглифлозин [9, 26]. Хотя данных о статистически

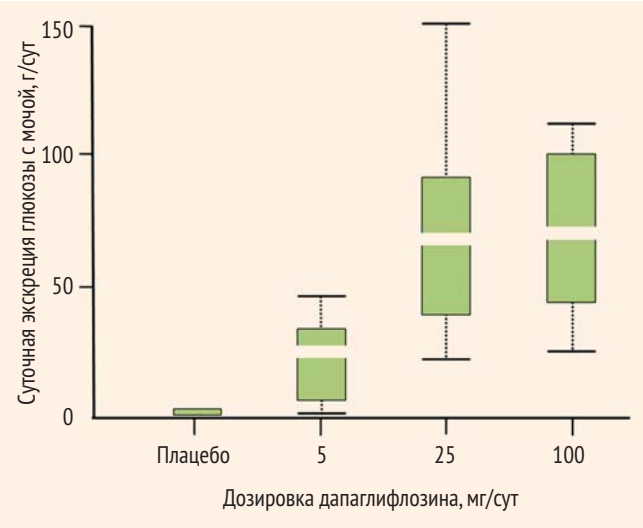
значимом повышении риска злокачественных новообразований на фоне приема дапаглифлозина не существует, а ранняя диагностика рака, скорее, является следствием систематической ошибки при выявлении исходов, данный вопрос будет тщательно изучен в дальнейших исследованиях дапаглифлозина [9, 26, 33]. В целом благоприятный и прогнозируемый профиль переносимости дапаглифлозина подтверждается данными различных метаанализов и систематических обзоров, опубликованных на сегодняшний день [31, 32].

При описании эффективности дапаглифлозина важно подчеркнуть, что в настоящее время накоплен достаточно большой российский опыт применения данного препарата. Лечение дапаглифлозином в РФ уже получает более 26 тыс. пациентов с СД2 [3]. Дапаглифлозин может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, в т. ч. с инсулином [2].

Эффективность монотерапии дапаглифлозином показана во многих клинических исследованиях. Так, в исследовании Komoroski B. et al., проводимом на протяжении 14 дней, в конце исследования у пациентов с СД2 отмечалось выраженное дозозависимое увеличение глюкозурии от 36,6 г до 70,1 г в сутки на фоне монотерапии различными дозами дапаглифлозина, тогда как в группе плацебо этот показатель составил лишь 6 г/сут (*рис. 1*) [21].

В другом исследовании List JF et al., в котором участвовали 389 пациентов с СД2, дапаглифлозин продемонстрировал свою эффективность в отношении контроля гликемии и массы тела, что не менее важно для данной категории больных. В ходе исследования пациенты получали дапаглифлозин в пяти различных дозировках – 2,5, 5, 10, 20 и 50 мг, а также метформин или плацебо в течение 12 недель [22]. К концу исследования отмечалось дозозависимое снижение уровня HbA1c на 0,55–0,90% в группах дапаглифлозина, на 0,73% в группе метформина и на 0,18% в группе плацебо. Уровень глюкозы крови натощак достоверно снизился на 0,88–1,70 ммоль/л в группе дапаглифлозина, на 0,99 ммоль/л в группе метформина и на 0,33 ммоль/л в группе плацебо. Примерно одинаковое снижение постпрандиального уровня глюкозы крови отмечалось во всех группах. Целевой уровень HbA1c менее 7,0% был достигнут в 40–59% случаев в группах дапаглифлозина (в зависимости от дозы) по сравнению с 54% случаев в группе метформина и 32% в группе плацебо.

Рисунок 1. Дозозависимое увеличение экскреции глюкозы с мочой [21]



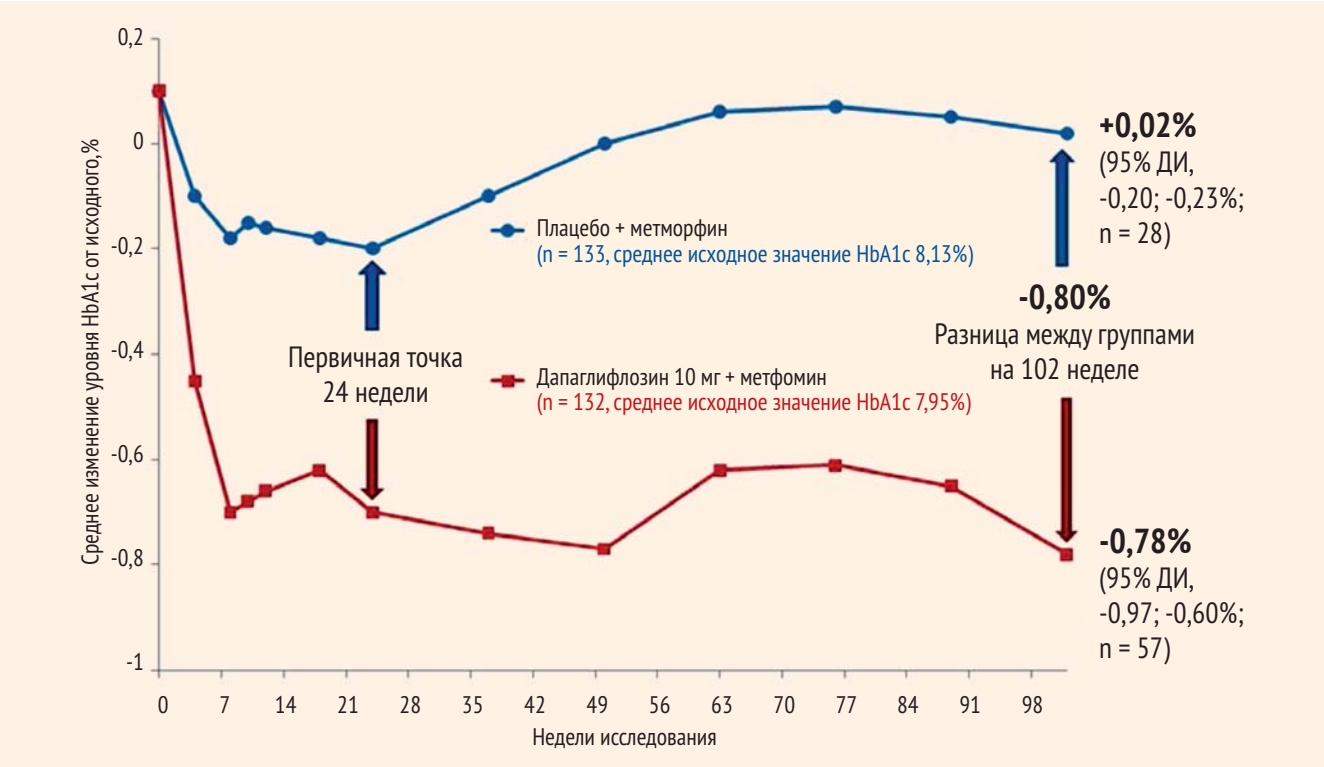
Таким образом, следует отметить, что эффективность монотерапии дапаглифлозином в целом сопоставима с таковой для метформина, а эффективный контроль гликемии и снижение массы тела на фоне монотерапии дапаглифлозином, наблюдаемые в краткосрочных клинических исследованиях, сохранялись и в течение длительного периода времени от 52 до 102 недель [9].

Дапаглифлозин является мощным обратимым селективным ингибитором НГЛТ-2 – основного переносчика, принимающего участие в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что приводит к более выраженной экскреции глюкозы почками

Помимо эффективного снижения уровня гликемии на фоне монотерапии дапаглифлозином, отмечено выраженное уменьшение массы тела по сравнению с группами метформина и плацебо: 2,5–3,4 кг против 1,7 кг и 1,2 кг соответственно [22]. Снижение массы тела на фоне терапии дапаглифлозином, вероятно, связано с его непосредственным эффектом – снижением реабсорбции глюкозы почками, что приводит к потере определенного количества килокалорий: примерно 70 г глюкозы в сутки (что соответствует потере 280 ккал/сут) [2, 16].

Не менее позитивные эффекты отмечены и при комбинированном применении дапаглифлозина. Несколько рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с СД2 были посвящены оценке эффективности дапаглифлозина в составе комбинированной терапии с метформином и инсулином [9]. Так, в исследовании Bailey CJ et al. было показано, что добавление дапаглифлозина в дозировках 2,5 мг, 5 мг и 10 мг пациентам с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином продемонстрировало улучшение показателей уровня HbA1c и глюкозы плазмы натощак по сравнению с группой контроля. Через 24 недели терапии наблюдалось значительное и, что особенно важно, дозозовисимое снижение уровня HbA1c от 0,67% (95% ДИ: 0,53–0,81, p = 0,0002) в группе 2,5 мг дапаглифлозина до 0,84% (95% ДИ: 0,70–0,98, p < 0,0001) в группе использования 10 мг дапаглифлозина по сравнению с 0,30% (95% ДИ: 0,16–0,44, p < 0,0001) в группе плацебо [23]. Следует отметить, что при длительном приеме дапаглифлозина в комбинации с метформином отмечался стабильный контроль гликемии на протяжении 102 недель (*рис. 2*).

Рисунок 2. **Стабильный контроль гликемии в течение 102 недель [23]**

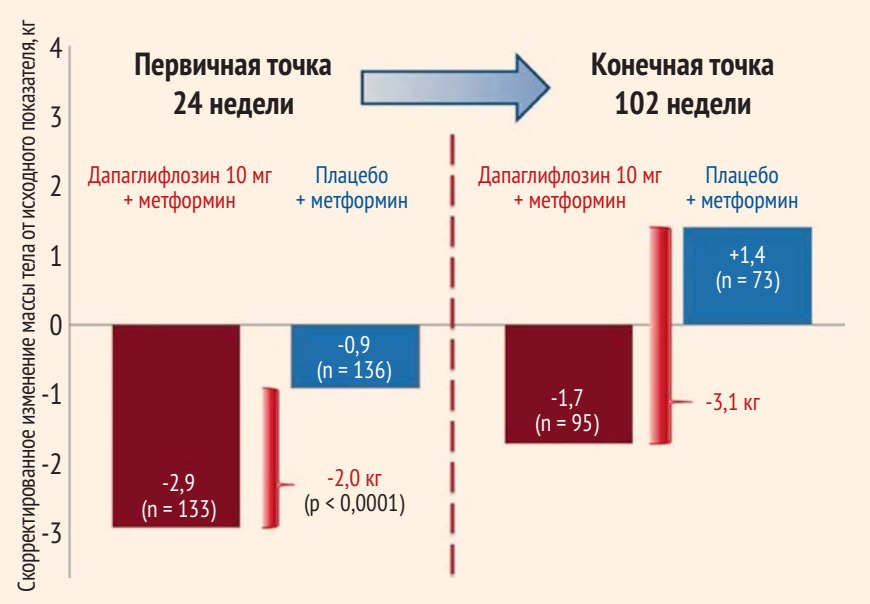


Таким образом, на протяжении всего лечения дапаглифлозином потеря эффективности терапии не наблюдается, что выгодно отличает данный препарат от других групп пероральных сахароснижающих препаратов с инсулинзависимым механизмом действия.

Через 24 недели исследования 33% пациентов, получавших 5 мг дапаглифлозина + метформин, и 40,6% пациентов, получавших 10 мг дапаглифлозина + метформин, достигли целевого уровня HbA1c меньше 7%, в то время как в группе плацебо + метформин данный показатель составил лишь 25,9%. В этом же исследовании зарегистрировано позитивное влияние комбинированного лечения дапаглифлозином на массу тела через 24 недели лечения. Снижение массы тела ⩾ 5% отмечалось у 18,1–22,1% пациентов в группах использования дапаглифлозина + метформин и составляло в среднем 2,2–2,9 кг; при этом в группе лечения плацебо + метформин масса тела уменьшилась лишь на 0,9 кг (*рис. 3*) [23]. Хорошо известно, что важным исходом лечения является не только сам факт снижения массы тела, но и сохранение достигнутого результата в течение длительного времени. Согласно результатам данного исследования прием дапаглифлозина в комбинации с метформином приводит к стабильному контролю массы тела на протяжении не менее 102 недель (*рис. 3*).

Для оценки влияния препарата на тип ожирения в данном исследовании оценивали окружность талии: дозозависимое уменьшение окружности талии у пациентов с СД2 в группах дапаглифлозина и метформина

Рисунок 3. **Снижение массы тела и удержание достигнутого результата на протяжении 102 недель [23]**



составило 1,7–2,5 см по сравнению с 1,3 см в группе плацебо в комбинации с метформином, что свидетельствует об уменьшении преимущественно абдоминального жира [23].

Лечение дапаглифлозином в РФ уже получает более 26 тыс. пациентов с СД2. Дапаглифлозин может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, в т. ч. с инсулином

Позитивное влияние на массу тела и окружность талии отмечалось и в исследовании Bolinder J et al., где пациенты с СД2, получающие монотерапию метформином, были рандомизированы в две группы: дапаглифлозина 10 мг и плацебо. Через 24 недели терапии дапаглифлозином в комбинации с метформином наблюдалось снижение массы тела на 2,08 кг (95%-ный ДИ: 1,31–2,84; p < 0,0001), уменьшение окружности талии на 1,52 см (95% ДИ: 0,31–2,74; p = 0,0143), уменьшение жировой массы на 1,48 кг (95% ДИ: 0,74–2,22; p = 0,0001). Следует подчеркнуть, что 2/3 от потерянной массы тела составляла масса жировой ткани. По результатам МРТ в группе дапаглифлозина отмечалось снижение объема как висцеральной жировой ткани (258,4 см^3, 95% ДИ: 68,6–448,1; p = 0,0084), так и подкожной жировой ткани (184,9 см^3, 95% ДИ: 10,1–359,7; p = 0,0385) соответственно. Снижение общей массы тела менее 5% отмечалась лишь у 26,2% пациентов (95% ДИ: 15,5–36,7; p < 0,0001) [25].

Эффективность дапаглифлозина также была изучена при его применении в комбинации с ингибитором дипептидилпептидазы-4 ситаглиптином и производным сульфонилмочевины глимепиридом.

У пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема ситаглиптина 100 мг/сут ± метформина ≥1500 мг/сут добавление к схеме лечения дапаглифлозина в дозе 10 мг способствовало появлению дополнительных клинических преимуществ: через 24 недели терапии отмечалось снижение уровня HbA1c (0,5% по сравнению с 0,0% в группе плацебо, p < 0,05), уменьшение массы тела (2,1 кг и 0,3 кг соответственно, p < 0,05), а также снижение уровня глюкозы плазмы натощак (1,3 ммоль/л против 0,2 ммоль/л, p < 0,05) [18].

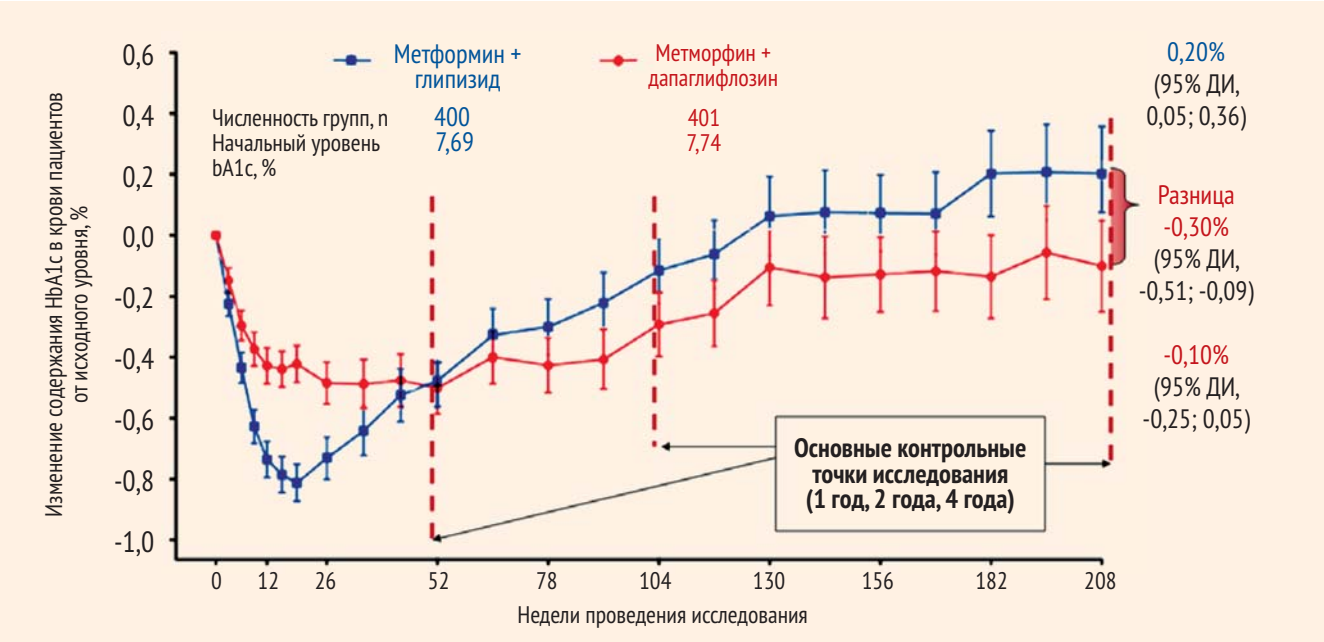
В исследовании Strojek K et al. у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (уровень HbA1c: 7,0–10,0%) на фоне монотерапии глимепиридом добавление в схему лечения дапаглифлозина (в дозах 5 или 10 мг один раз в сутки) способствовало значительному улучшению уровня HbA1c и снижению массы тела по сравнению с терапией глимепиридом [19]. Через 24 недели динамика уровня HbA1c по сравнению с исходными значениями составила -0,13% в группе глимепирид + плацебо, -0,63% в группе глимепирид + дапаглифлозин 5 мг и -0,82% в группе глимепирид + дапаглифлозин 10 мг (в обоих случаях p < 0,0001 по сравнению с плацебо). Соответствующая динамика массы тела по сравнению с исходными значениями составила -0,72, -1,56 и -2,26 кг для групп плацебо, дапаглифлозина 5 мг (p < 0,0001 по сравнению с плацебо) и дапаглифлозина 10 мг (p < 0,0001 по сравнению с плацебо) соответственно. Однако необходимо отметить, что в группе глимепирид + дапаглифлозин отмечена большая частота случаев гипогликемии (7,1–7,9% по сравнению с 4,8% в группе глимепирид + плацебо), что соответствует данным и других клинических исследований, посвященных изучению эффективности комбинации дапаглифлозина с производными сульфонилмочевины. Вместе с тем случаев прекращения лечения в связи с развитием гипогликемии в данном исследовании зарегистрировано не было.

Наиболее длительное проспективное наблюдение за пациентами с СД2, получавшими терапию препаратами из группы ингибиторов НГЛТ-2, проводилось в исследовании Del Prato S et. al. [13]. В работе оценивались эффекты четырехлетней комбинированной терапии метформином и дапаглифлозином (2,5, 5,0 или 10,0 мг) в сравнении с терапией метформином и производным сульфонилмочевины глипизидом (5,0, 10,0 или 20,0 мг). В исследование включали пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем уровня гликемии на фоне монотерапии метформином в дозе 1500–2500 мг/сут. При рандомизации к терапии метформином добавлялся дапаглифлозин либо глипизид. В последующие 18 недель дозы дапаглифлозина и глипизида последовательно титровали до снижения уровня гликемии натощак <6,1 ммоль/л и до достижения дозы дапаглифлозина 10 мг/сут или глипизида 20 мг/сут. Четырехлетний период наблюдения в группе дапаглифлозина завершил 161 пациент, в группе глипизида – 141 пациент. Через 52 недели (1 год наблюдения) в обеих группах отмечалось снижение уровня HbA1c на 0,52%, что соответствовало критерию не меньшей эффективности дапаглифлозина в отношении снижения уровня HbA1c по сравнению с глипизидом. В последующем в обеих группах отмечалось небольшое ухудшение гликемического контроля, которое оказалось менее выраженным при использовании дапаглифлозина. К концу четвертого года наблюдения дапаглифлозин обеспечивал стойкое снижение уровня HbA1c по сравнению с глипизидом на 0,30% (95% ДИ: от -0,51 до -0,09] (*рис. 4*).

На протяжении всего лечения дапаглифлозином потеря эффективности терапии не наблюдается, что выгодно отличает данный препарат от других групп пероральных сахароснижающих препаратов с инсулинзависимым механизмом действия

Не менее важные результаты были получены относительно динамики массы тела. Так, доля пациентов, у которых на фоне лечения наблюдалось снижение массы тела на 5% и более от исходной, в группе дапаглифлозина составила 33,3%, в то время как в группе глипизида – только 2,5% (p < 0,0001) [28]. Через 4 года наблюдения различие по динамике массы тела между группами дапаглифлозина и глипизида в среднем составило 4,38 кг в пользу дапаглифлозина (95% ДИ: 3,46–5,31) [12].

Рисунок 4. **Устойчивое снижение HbA1c в течение 4 лет на фоне приема дапаглифлозина**

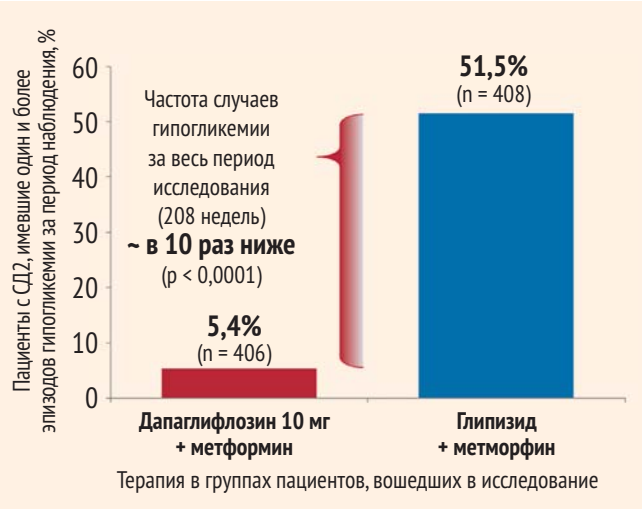


Согласно многочисленным данным, тяжелые гипогликемии тесно связаны с сердечно-сосудистыми рисками и показателями летальности у больных СД2 [12]. Кроме того, гипогликемии оказывают негативное влияние на достижение целей сахароснижающей терапии, что объясняется снижением приверженности больных к лечению, сложностью соблюдения диетических рекомендаций врача и нередко является барьером для своевременной интенсификации врачами проводимого лечения, особенно при проведении инсулинотерапии. По этой причине в качестве основного параметра безопасности, оцениваемого в этом продолжительном исследовании, выступала частота гипогликемий. Показано, что в группе дапаглифлозина количество пациентов с развитием по крайней мере одного эпизода гипогликемии на протяжении 4-летнего периода наблюдения оказалось почти в 10 раз меньше, чем в группе глипизида: 5,4 против 51,5% соответственно (*рис. 5*). Кроме того, при использовании дапаглифлозина не обнаруживались случаи тяжелых гипогликемий.

Учитывая тот факт, что СД2 способствует прогрессированию течения сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время при разработке новых сахароснижающих препаратов огромную роль уделяют кардиоваскулярной безопасности и влиянию на параметры сердечно-сосудистой системы пациентов [10]. Повышение диуреза на фоне терапии дапаглифлозином в сочетании со снижением массы тела приводит к небольшому, но устойчивому снижению уровня АД. Оценка динамики показателей АД у пациентов в этом исследовании показала, что в группе дапаглифлозина отмечалось снижение уровня систолического артериального давления (САД) по сравнению с исходным, причем эффект сохранялся на всех этапах наблюдения: через 1 год уровень САД был ниже на 4,10 мм рт. ст., через 2 года – на 3,0 мм рт. ст., а через 4 года – на 3,69 мм рт. ст., в то время как в группе глипизида на протяжении исследования уровень АД существенно не изменялся. К концу 4-го года наблюдения различие между группами по динамике уровня САД составило –3,67 мм рт. ст. (95% ДИ: от –5,92 до –1,41) [13].

Гипотензивный эффект дапаглифлозина нашел подтверждение в 24-недельном исследовании Nauck M.A. et al., которое показало, что в зависимости от дозы при использовании дапаглифлозина пациенты достигали целевого уровня АД в 29,5–37,5% случаев по сравнению

Рисунок 5. **Низкий риск гипогликемии на фоне приема дапаглифлозина по сравнению с препаратом сульфонилмочевины глипизидом на протяжении 4-летнего периода [13]**



с 8,8% пациентов в группе плацебо [28]. Комбинированная терапия дапаглифлозином и глимепиридом приводила к более выраженному дозозависимому снижению САД с увеличением частоты случаев ортостатической гипотензии по сравнению с группой плацебо (3,6–4,3% и 3% соответственно) [19]. Аналогичные результаты наблюдались при добавлении дапаглифлозина к комбинированной терапии инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами: среднее дозозависимое снижение САД составляло 6,1–7,2 мм рт. ст., ДАД – 1,2–3,9 мм рт. ст. соответственно [30]. По результатам метаанализа 13 плацебо-контролируемых клинических исследований на фоне терапии дапаглифлозином 10 мг/сут у пациентов с СД2 и АГ отмечалось снижение САД на 3,6 мм рт. ст. (95% ДИ: 2,4–4,9), а у пациентов с СД2 без АГ – на 2,6 мм рт. ст. (95% ДИ: 1,8-3,4). ДАД снижалось в меньшей степени, однако динамика его снижения также была достоверной: у пациентов с АГ – на 1,2 мм рт. ст. (95% ДИ: 0,4–2,0), у пациентов без АГ – также на 1,2 мм рт. ст. (95% ДИ: 0,7–1,8) [11, 12]. Важно отметить, что, оказывая диуретический эффект, дапаглифлозин не приводил к развитию гипокалиемии [12].

В феврале 2016 г. получены данные метаанализа сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина, проведенного Sonesson C. et al., который включал результаты 21 клинического исследования IIb фазы (5 исследований) и III фазы (16 исследований) продолжительностью от 12 недель до 4 лет (*рис. 6*).

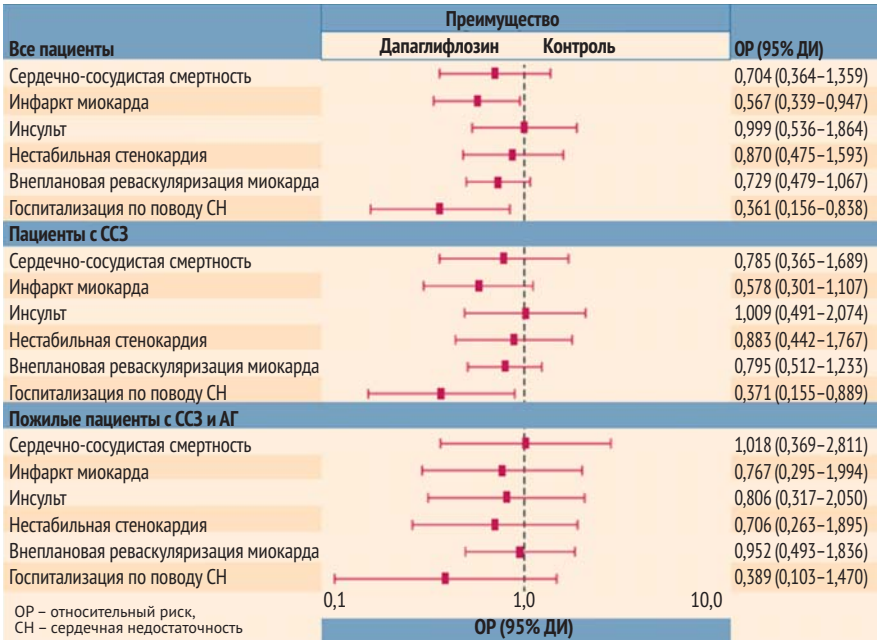
В данных исследованиях оценивались эффекты дапаглифлозина в дозе 2,5–10,0 мг в сравнении с контролем в качестве монотерапии, а также в комбинации с другими ПССП [15]. Проанализированы результаты наблюдения за 9 339 пациентами, из которых 5 936 пациентов принимали дапаглифлозин и 3 403 – плацебо или препарат сравнения. В метаанализе оценивался риск развития сердечно-сосудистых осложнений (первичная комбинированная конечная точка – смерть от ССЗ, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии), риск внеплановых вмешательств по реваскуляризации миокарда и число госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью. Результаты метаанализа показали безопасность применения дапаглифлозина, в том числе у пациентов с ССЗ (независимо от числа сердечно-сосудистых событий в анамнезе) и в подгруппе пожилых пациентов с ССЗ. Отмечалось благоприятное (по частоте госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью) или нейтральное влияние дапаглифлозина по всем анализируемым показателям.

Результаты метаанализа показали безопасность применения дапаглифлозина, в том числе у пациентов с ССЗ (независимо от числа сердечно-сосудистых событий в анамнезе) и в подгруппе пожилых пациентов с ССЗ

В 2012 г. начато самое крупное из проводимых в настоящее время исследований ингибиторов НГЛТ-2: многоцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование по изучению влияния терапии дапаглифлозином на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2, DECLARE-TIMI58 [17]. Исследование DECLARE охватывает более 17 000 пациентов с СД2 в возрасте от 40 лет и старше, в т. ч. с наличием ССЗ, либо со множественными факторами риска. Таким образом, исследование позволит оценить влияние дапаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у самой широкой популяции пациентов. Результаты исследования DECLARE ожидаются в 2019 г. [12].

Итак, ингибиторы НГЛТ-2 представляют собой новый класс сахароснижающих препаратов, обладающих уникальным, независимым от инсулина механизмом действия. Эффективность данных препаратов зависит только от уровня глюкозы плазмы и функции почек. Кроме улучшения контроля гликемии, ингибиторы НГЛТ-2 вследствие прямых и опосредованных эффектов способствуют умеренному снижению массы тела и артериального давления, повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению функции β-клеток. Дапаглифлозин является пероральным ингибитором НГЛТ-2, который характеризуется минимальным риском гипогликемии по сравнению с традиционными сред-

Рисунок 6. Влияние дапаглифлозина на риск сердечно-сосудистых осложнений по данным метаанализа Sonesson C. et al. [15]



ОР – относительный риск,
СН – сердечная недостаточность

ФОРСИГА®

ПРОСТОЕ ДОСТИЖЕНИЕ УСПЕХА

1.3 млн пациентов в мире[1]
30 тыс. пациентов в России[1]

Значимое снижение HbA_{1c}[2]

Снижение массы тела[2]

Снижение артериального давления[2]

В России для России![3]

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА™. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига™ (Forxiga™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **СОСТАВ. Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 5 мг содержит.** *Активное вещество:* дапаглифлозина пропандиола моногидрат 6,150 мг, в пересчёте на дапаглифлозин 5 мг. *Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; оболочка таблетки: Опадрай® II жёлтый (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа жёлтый). **Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 10 мг содержит.** *Активное вещество:* дапаглифлозина пропандиола моногидрат 12,30 мг, в пересчёте на дапаглифлозин 10 мг. *Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; *оболочка таблетки:* Опадрай® II жёлтый (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа жёлтый). **ОПИСАНИЕ.** *Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг.* Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. *Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг.* Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BX09. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин – мощный (константа ингибирования (Ki) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормозя почечный перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает её реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; добавления к терапии *метформином*, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «петлевые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыделительной системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, независимо от приёма пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, к комбинации с метформином), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига™ с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформином:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Краткий обзор профиля безопасности. Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была сходей с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головокружение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была сходей (< 5%) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии. Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. На одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), редко (≥ 1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неустановленной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях.** *Инфекции и инвазии.* **Часто:** вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов, инфекция мочевыводящих путей. **Нечасто:** вульвовагинальный зуд. *Нарушения метаболизма и питания.* **Очень часто:** гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином). **Нечасто:** снижение ОЦК, жажда. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.* **Нечасто:** запор. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.* **Нечасто:** повышенное потоотделение. *Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.* **Часто:** боль в спине. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.* **Часто:** дизурия, полиурия. **Нечасто:** никтурия. *Лабораторные и инструментальные данные.* **Часто:** дислипидемия, повышение значения гематокрита. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеров функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследований по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 9 перфорированных блистеров в картонной пачке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами; на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесен рисунок в виде жёлтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°С, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.

Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. ССЫЛКИ: 1. Форсига: открывая новые горизонты в лечении сахарного диабета 2 типа. Пресс-релиз // Информационный интернет-портал компании «АстраЗенека» Россия для российских специалистов в сфере здравоохранения. www.az-most.ru. [Электронный ресурс], 16 ноября 2016. URL: https://www.az-most.ru/news/forziga-new-horizon.html; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1,2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014; 3. АстраЗенека Россия. Локальное производство. Пресс-релиз // Интернет-портал компании «АстраЗенека» Россия. www.astrazeneca.ru. [Электронный ресурс], 16 ноября 2016. URL: http://www.astrazeneca.ru/about-us/az-russia/local-production

ООО АстраЗенека Фармасьютиклз: Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru. На правах рекламы. FOR 1021_165_01-1-17/11/2016

1 таблетка в сутки,
без титрации дозы,
независимо от приема пищи[2]

AstraZeneca

ствами для лечения СД, такими как препараты сульфонилмочевины и инсулин. По этой причине дапаглифлозин может считаться потенциальной альтернативой другим препаратам у пациентов, не достигших цели на фоне монотерапии метформином. Благодаря своей способности положительно влиять на ведущие факторы сердечно-сосудистого риска, а также натрийуретическое действие дапаглифлозин является препаратом выбора у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Совокупность указанных преимуществ, включающая благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина, позволяет широко использовать данный препарат при инициации и интенсификации терапии СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report. Forxiga (dapagliflozin). 18 September 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_ GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/ human/002322/WC500136024.pdf.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига с учетом изменений 1-4. Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.14 г.
3. AZ-Мост. Медицинский портал для специалистов. [Электронный ресурс], 12 сентября 2016. URL: http://www.az-most.ru/news/forxiga-new-horizon.html.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016: 291-301.
5. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015, 75: 33–59.
6. Merovci A, Mari A, Solis C, Xiong J, Daniele G, Chavez A. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function. *J Clin Endocrinol Metab*., 2015, 100(5): 1927-32.
7. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. *Diabetes Metab*, 2014, 40: S4–11.
8. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*., 2014; 8: 1335–80.
9. Fioretto et al. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 142.
10. Карпов Ю.А., Шубина А.Т., Макеева Е.И. Сердечно-сосудистая безопасность и эффективность сахароснижающих препаратов, фокус на инновационные препараты. *РМЖ*, 2011, 19: 1640–1647.
11. Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A et al. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res*., 2015, 12(5): 352–358.
12. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш. Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: безопасное решение опасной проблемы. *Терапевтический архив*, 2013, 12: 144-150.
13. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска: новые перспективы сахароснижающей терапии. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2016, 2: 18-23.
14. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes. Metab*., 2015, 17: 581–590.
15. Информационное письмо компаний ООО «Астразенека Фармасьютикалз» и ООО «Джонсон и Джонсон» о новых рекомендациях в отношении риска развития диабетического кетоацидоза во время лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), 2016, 4 с.
16. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol*., 2016, 15: 37.
17. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr. Rev*., 2011, 32(4): 515–531.
18. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534.
19. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2014, 37: 740–50.
20. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, doubleblind, placebocontrolled trial. *Diabetes Obes Metab*., 2011, 13: 928–38.
21. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs,* 2014, 74: 2191–209.
22. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Ptister M. Dapagliflozin a novel, selective SGLT 2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*., 2009, 85(5): 513-519.
23. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorec FT. Sodium-dependent cotransport inhibitor with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 650-657.
24. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet,* 2010, 375(9733): 2223-2233.
25. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections – U.S. Department of Health and Human Services, 2015.
26. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effect of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*., 2012, 97(3): 1020-31. http://jcem.endojournals.org/.
27. Lin HW, Tseng CH. A review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer. *Int J Endocrinol*., 2014, 2014: 719578.
28. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetes patients with inadequate glycaemic control on by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care,* 2010 Oct, 33(10): 2217–2224.
29. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizid as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2015-2022.
30. European Medicine's Agency, Summary of opinion: Forziga. Available from: http//www.ema.europa.cu/docs.en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002322/WC500125684.dpf.Accessed May 30, 2012.
31. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A,List JF, Fiedorek FT. A study of dapdgliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1656-1662.
32. Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*., 2014, 30: 204–21.
33. Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014, 4: e004619.
34. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf*., 2014, 37: 815–29.
35. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 2849–52.
36. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodiumglucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1687–93.

НОВИНКИ 2015

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Единственный в России официальный перевод Европейской Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

ИЗДАНИЕ 8
В ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык Европейской Фармакопеи 8.0, включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание осуществлены ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» в соответствии с двусторонним соглашением с Европейским директоратом по контролю лекарственных средств и медицинской помощи Совета Европы.

The Merck Manual
РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США – НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА [USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, вступившим в силу 1 марта 2015 г.

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

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

www.remedium.ru

реклама

10.21518/2079-701X-2017-3-32-37

Н.А. ПЕТУНИНА, д.м.н., профессор, **Е.В. ГОНЧАРОВА**, **С.А. ПОТАПОВА**
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ГЛИПТИНОВ

АКЦЕНТ НА АЛОГЛИПТИН

Сахарный диабет 2-го типа представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание с возрастающей распространенностью. Не прекращается разработка новых стратегий лечения диабета, среди которых стоит отметить и препараты, влияющие на «инкретиновый эффект». Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4, глиптины) представляют собой группу пероральных сахароснижающих препаратов инкретинового ряда, вызывающих усиление глюкозозависимой активности β-клеток и подавление избыточной секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы. Эта группа сахароснижающих препаратов получила широкое распространение благодаря ряду таких важных преимуществ, как нейтральное влияние на массу тела, низкий риск гипогликемии, удобный режим приема и хорошая приверженность к лечению. Показанная в ходе многоцентровых международных исследований эффективность и безопасность лечения дает возможность широкого применения глиптинов в клинической практике.

***Ключевые слова**: алоглиптин, сахарный диабет, ингибиторы ДПП-4, глиптины.*

N.A. PETUNINA, MD, Prof., E.V. GONCHAROVA, S.A. POTAPOVA
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia's Ministry of Health

CARDIOVASCULAR SAFETY OF GLIPTINS. FOCUS ON ALOGLIPTIN

Type 2 diabetes is a chronic progressive disease the prevalence of which is increasing. The development of new strategies for the treatment of diabetes, among which drugs that modulate the "incretin effect" are worth noting, continues. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4, gliptins) are a group of oral antidiabetic incretin drugs that enhance the glucose-induced activity of β-cells and suppress excessive glucagon secretion by pancreatic α-cells. This group of antidiabetic drugs is widespread due to a number of relevant benefits, such as neutral effect on body weight, low risk of hypoglycaemia, convenient administration scheme and good adherence to treatment. Efficacy and safety of treatment demonstrated by global multicenter trials allow for a wide use of gliptins in clinical practice.

***Keywords:** alogliptin, diabetes, DPP-4 inhibitors, gliptins.*

По данным 1985 и 2000 гг., сахарным диабетом (СД) во всем мире страдали 30 млн, а спустя 15 лет – более 150 млн человек. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), опубликованным в 2015 г., заболеваемость СД во всем мире уже достигла 415 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет. Последние данные указывают на то, что все больше возрастает число людей с СД трудоспособного возраста [1].

В России в начале 2015 г. заболеваемость СД составила примерно 4,1 млн человек, однако, по неофициальным оценкам, она приблизилась к значениям более 9–10 млн человек [2]. Наиболее распространенным в настоящее время является СД 2-го типа (около 90% от общего числа больных в России). По современным рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов на старте лечения пациентов с СД 2-го типа принято использовать сахароснижающие препараты (ССП) с низким риском развития гипогликемий [2]. Это обусловлено тем, что гипогликемии являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и, помимо этого, являются основным препятствием к интенсификации терапии и достижению целевых значений гликемии [3, 4]. Принимая во внимание данную проблему и тот факт, что различные группы антигипергликемических препаратов в той или иной степени ассоциированы с различной степенью риска нежелательных сердечно-сосудистых событий, существенным фактором становится кардиоваскулярная безопасность ССП, используемых при лечении СД 2-го типа. Учитывая вышеизложенное, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало производителям и спонсорам оценивать кардиобезопасность каждого нового ССП для лечения СД 2-го типа [5].

Из числа пероральных сахароснижающих препаратов с низким риском гипогликемии, рекомендованных как один из препаратов выбора в лечении пациентов с СД2 и широко используемых в клинической практике, выделим группу инкретинового ряда – глиптины [2].

ИНКРЕТИНОВАЯ СИСТЕМА

В последние годы возрос научно-практический интерес к изучению роли инкретинов в регуляции секреции инсулина, а следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. Инкретины представляют собой гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуля-

цию секреции инсулина. Наиболее изучена в этом плане роль глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Впервые в 1964 г. двумя независимыми исследовательскими группами (McIntyre, Elrick) было показано, что пероральный прием глюкозы вызывал больший ответ инсулина, чем внутривенная инфузия глюкозы, при том же уровне достигнутого уровня гликемии [6]. Действие этих гормонов, приводящее к усилению глюкозозависимой секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, через некоторое время получило название «инкретиновый эффект», а уже впоследствии стал известен механизм глюкозозависимой стимуляции β-клеток, заключающийся в секреции K- и L- клетками кишечника пептидных гормонов – инкретинов [6]. Потенциальная возможность использования ГПП-1 в лечении сахарного диабета 2-го типа была предложена более 20 лет назад Gutniak и соавт. Они продемонстрировали, что внутривенное введение ГПП-1 уменьшало потребность в инсулине до приема пищи у пациентов с сахарным диабетом [7]. Из группы инкретинов в настоящее время наиболее изученным является гормон ГПП-1. В связи с коротким периодом полужизни ГПП-1 невозможно применять в клинической практике в качестве натурального препарата. В связи с этим было предложено ингибирование фермента дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), разрушающего естественные инкретины организма. Хорошо известно, что ДПП-4 относится к классу дипептидилпептидаз, которые представляют собой семейство, состоящее из нескольких сложных сериновых протеаз со сходной химической структурой. Биологическая роль большинства из них плохо изучена. Функция ДПП-4 заключается в быстрой инактивации олигопептидов в разных тканях и органах путем отделения двух аминокислот от N-окончания. Пептидами-мишенями для ДПП-4 являются ГПП-1 и ГИП, вырабатываемые клетками кишечника.

Все это делает необходимым тщательную оценку селективности действия каждого фармакологического субстрата, используемого для ингибирования протеаз класса ДПП-4. Протеаза ДПП-4 представляет собой продукт гена человека ДПП-4, поверхностный мембранный фермент, являющийся поверхностным антигеном. Фермент ДПП-4 является неспецифической протеазой, расщепляющей большой спектр ферментов. Ген ДПП-4 расположен на хромосоме 2 локуса 2q24.3 и широко экспрессирован в большинстве клеток организма.

ГЛИПТИНЫ – ГРУППА ПЕРОРАЛЬНЫХ ССП ИНКРЕТИНОВОГО РЯДА

Таким образом, ингибиторы ДПП-4 являются относительно новым классом пероральных сахароснижающих препаратов, нацеленным на повышение активности собственных инкретинов организма [8].

В настоящее время ингибиторы ДПП-4 (глиптины) являются чрезвычайно перспективным и активно развивающимся классом сахароснижающих препаратов, применяемых для коррекции углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа. Они способны улучшать гликемический контроль путем повышения уровня эндогенного инсулина, снижения уровня глюкагона в плазме крови, подавления глюконеогенеза в печени и снижения инсулинорезистентности.

Глиптины представляют собой разнообразную группу соединений, которые по особенностям фармакокинетики можно условно разделить на пептидомиметики и непептидомиметики. Все глиптины представляют собой конкурентные обратимые ингибиторы протеаз класса ДПП-4. Они уменьшают активность ДПП-4 в плазме на 70–90% в постоянном режиме в течение 24 часов с повышением уровней ГПП-1 (от 1,5 до 4 раз), не проходят через гематоэнцефалический барьер, не имеют прямого влияния на центры насыщения и, в отличие от ГПП-1 агонистов, не оказывают влияния на опорожнение желудка [9]. Фармакокинетические различия глиптинов, предположительно, отражаются на их кардиоваскулярных эффектах. Отличия также заключаются в терапевтических дозах и кратности дозирования препаратов этой группы.

К числу ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных и активно применяемых в настоящее время в России, относятся: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин. Основными отличиями указанных препаратов являются: активность, целевая селективность, биодоступность при пероральном приеме, период полураспада, связывание с белками плазмы крови, наличие активных или неактивных метаболитов, пути экскреции, корректировки дозы при почечной и печеночной недостаточности, а также потенциальные лекарственные взаимодействия. Наибольшей селективностью среди представленных препаратов в отношении ингибирования фермента ДПП-4 обладает алоглиптин (алоглиптина бензоат) [9].

В клинической практике глиптины часто комбинируют с другими пероральными сахароснижающими, антигипертензивными и антигиперлипидемическими препаратами. В ходе клинического применения нежелательные явления не были выявлены при сочетании глиптинов с метформином [10–12], глибенкламидом [13], глитазонами [14, 15] и симвастатином [16]. Такие глиптины, как линаглиптин и саксаглиптин, метаболизируются с использованием цитохрома P_{450} (CYP3A4 или CYP3A4/5), что может приводить к уменьшению клиренса других препаратов, использующих те же пути метаболизма.

Недавно закончены и находятся на разных ступенях завершения исследования других препаратов данного класса, таких как дутоглиптин (dutogliptin), гемиглиптин (gemigliptin, зарегистрирован в Южной Корее), тенелиглиптин (teneligliptin), анаглиптин (anagliptin). В отличие от существующих зарегистрированных глиптинов, применяемых 1–2 раза в день, уже разработаны препараты длительного действия, например трелаглиптин (trelagliptin, недавно зарегистрирован в Японии), который используется 1 раз в неделю. Другой препарат группы глиптинов длительного действия – омариглиптин (omarigliptin) – находится в стадии разработки. Большое фармакологическое разнообразие препаратов глиптинов еще раз подчеркивает актуальность данной терапевтиче-

кой группы. Данные недавних исследований позволяют предполагать кардиопротективный (плейотропный) эффект глиптинов у человека.

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТА ДПП-4

Помимо низкого кардиоваскулярного риска глиптинов, известны предположения плейотропного действия ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему [17, 18]. В недавно проведенном метаанализе данных клинических испытаний был показан более низкий риск серьезных сердечно-сосудистых событий при применении глиптинов в сравнении с другими классами антидиабетических агентов [19, 20]. Однако исследования были ограничены их короткой продолжительностью (в большинстве случаев <6 месяцев), низким числом событий, неравномерным и неполным установлением сердечно-сосудистых конечных точек, а также сравнением ингибиторов ДПП-4 с обоими плацебо и активными агентами, некоторые из которых были связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых причин [21, 22]. Рассмотрим частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при применении глиптинов.

Кардиоваскулярные эффекты ситаглиптина были продемонстрированы в двойном слепом открытом клиническом исследовании TECOS по оценке сердечно-сосудистых рисков его применения [23]. В него было включено почти 15 000 пациентов старше 50 лет с СД 2-го типа (уровень гликированного гемоглобина 6,5–8,0%), имевших сопутствующие кардиоваскулярные заболевания и которым к уже проводимому антидиабетическому лечению пероральными ССП (метформин, пиоглитазон или препараты сульфонилмочевины) или препаратами инсулина (с или без метформина) добавлялся ситаглиптин или плацебо. Ситаглиптин применялся в дозе 100 мг в день, а также 50 мг в день у пациентов с нарушениями функции почек. Первичные кардиоваскулярные исходы устанавливались при диагностировании кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта или при госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. После 3-летнего периода результаты исследования показали, что добавление ситаглиптина к проводимому лечению не оказало существенного влияния на показатели основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эти данные были дополнительно подтверждены результатами обобщенного анализа 25 рандомизированных исследований, суммарно включающих около 15 000 пациентов [24].

Кардиоваскулярные эффекты вилдаглиптина были показаны в ряде исследований. Nathewani A. продемонстрировал снижение систолического АД – на 4,1 мм рт. ст., диастолического АД – на 2,7 мм рт. ст. под влиянием вилдаглиптина [25]. D. Diess и E. Bosi отметили снижение систолического АД на 9,8 мм рт. ст., диастолического АД – на 4,0 мм рт. ст. у 536 пациентов [26]. В исследовании Matikainen N. было выявлено снижение уровня триглицеридов; Kothny W. продемонстрировал снижение общей частоты сердечно-сосудистых явлений [27, 28]. За все время использования вилдаглиптина клинически значимых случаев взаимодействия с препаратами, применяемыми в кардиологической практике (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сердечные гликозиды, статины, непрямые антикоагулянты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты и сартаны), отмечено не было [29, 30]. Недавно были опубликованы данные большого ретроспективного метаанализа. Его результаты показали, что прием вилдаглиптина не ассоциирован с высоким риском возникновения «больших нежелательных кардиоваскулярных событий» (major adverce cardiovascular events, MACE) и сопоставим с группой сравнения [31]. Еще одним этапом сравнения эффективности и безопасности вилдаглиптина было исследование VISUAL. Исследование показало, что добавление вилдаглиптина к терапии не обнаруживало клинически значимого увеличения веса и пациенты имели более низкую частоту гипогликемии по сравнению с препаратом сульфонилмочевины [32]. Добавление вилдаглиптина к препарату сульфонилмочевины можно рассматривать как вариант лечения для интенсификации терапии, предшествующей инсулинотерапии [33]. В моделях на грызунах вилдаглиптин усиливал восстановление кровотока и удельного веса капилляров в ишемизированных конечностях, сопровождаемое увеличением уровня эндотелиальной синтазы оксида азота, и предотвращал гипертрофию ЛЖ [34, 35].

Описание кардиоваскулярных эффектов саксаглиптина было получено в 53 испытаниях SAVOR-TIMI и представлено в публикации B.M. Scirica et al. [36]. Комплексное исследование включило в себя около 16 500 пациентов, наблюдавшихся в среднем 2,1 года. Пациенты с СД 2-го типа с риском развития сердечно-сосудистых событий были рандомизированы для получения саксаглиптина (5 мг) или плацебо. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта, а основной вторичной конечной точкой – комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации или сердечной недостаточности (СН). Исследование показало, что саксаглиптин не увеличивает или уменьшает число ишемических событий. Проведенный анализ объединенных данных 20 клинических испытаний, включающих более 9 000 пациентов с СД2, также подтвердил, что препарат не был связан с повышенным риском развития кардиоваскулярной патологии [37]. Однако требует дальнейшей оценки тот факт, что уровень госпитализации по поводу СН при приеме саксаглиптина возрастал. Эти данные несколько противоречат выводам, полученным для ситаглиптина [38]. При этом уровень госпитализаций не зависел от возрастной категории и являлся самым высоким среди пациентов с повышенным уровнем натрийуретического пептида, предшествующей СН или хронической болезнью почек [39]. Кроме того, по результатам метаанализа объединенных данных 20 клинических исследований саксаглиптина не было продемонстрировано повышения риска

по сердечно-сосудистым заболеваниям. При этом важно отметить, что данные метаанализов предполагают нейтральное влияние саксаглиптина и других ингибиторов ДПП-4 на показатели общей и кардиоваскулярной смертности, а также кардиоваскулярной заболеваемости [40].

Кардиоваскулярные эффекты линаглиптина основаны на анализе данных всех доступных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований. Публикация охватывает 19 исследований продолжительностью ≥12 недель, с общим числом около 9 500 пациентов, получавших линаглиптин (около 5 850 получили линаглиптин, большинство в дозе 5 мг) в сравнении с плацебо или другим активным лечением [42]. Препаратами сравнения были глимепирид, воглибоза и плацебо, а основной конечной точкой исследования было время до первого появления каких-либо компонентов MACE, т. е. сердечно-сосудистой смерти (в т. ч. со смертельным исходом от инсульта и ИМ), нефатального ИМ (за исключением «немого» ИМ), нефатального инсульта или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Основным ограничением данного анализа является средняя продолжительность включенных исследований, которая значительно короче, чем рекомендовано FDA [5]. В ходе анализа было показано, что уровень заболеваемости MACE составил 13,4 случаев на 1 000 человеко-лет у пациентов на лечении линаглиптином по сравнению с 18,9 случаев в активной группе сравнения. Поэтому следует отметить, что в проведенных исследованиях лечение линаглиптином не было ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска. В настоящее время ожидаются результаты исследований, которые позволят более точно оценить профиль кардиоваскулярной безопасности линаглиптина. Первое исследование CAROLINA начато в 2010 г. [42, 43]. Вторым исследованием является CARMELINA (2013 г.) [44]. Результаты исследований ожидаются в 2018–2019 гг. В настоящее время имеющаяся информация о воздействии линаглиптина на функцию почек обнадеживает [45–47]. Кроме того, было документально подтверждено, что линаглиптин уменьшает повреждение сердечно-сосудистой системы у чувствительных к соли гипертензивных крыс независимо от уровня глюкозы в крови и АД, а также снижает ослабление образования неоинтимы после сосудистых повреждений и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов вне зависимости от его сахароснижающего влияния [48, 49].

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ДПП-4 – АЛОГЛИПТИНА

Алоглиптин представляет собой производное пиримидиндиона, является высокоселективным глиптином со средним временем максимальной концентрации около 1–2 ч [50–52]. Основываясь на имеющихся данных, алоглиптин заявил о себе как о высокоэффективном препарате как в качестве монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения пациентов. В сочетании с метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом, воглибозой и инсулином алоглиптин значительно улучшал гликемический контроль по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа [53–57].

В 2013 г. было завершено исследование EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care), проводившее изучение влияния алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2-го типа старше 18 лет, перенесших острый ИМ или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. В исследовании приняло участие 5 380 пациентов из 49 стран. Первичными конечными точками были комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [58, 59]. По данным исследования EXAMINE была продемонстрирована эффективность и кардиологическая безопасность алоглиптина у больных СД 2-го типа в сравнении с плацебо, в т. ч. у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском: частота развития событий первичной конечной точки (MACE) в группе алоглиптина составила 11,3% (305 событий) и была сопоставима с 11,8% (316 событий) в группе плацебо (отношение рисков 0,96 с верхней границей одностороннего доверительного интервала 1,16) (*рис. 1*). Применение алоглиптина также не ухудшало течение ранее диагностированной СН. В дополнение проводилось определение концентрации NT-pro-BNP, который согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) 2001 г. необходимо определять для диагностики и мониторинга СН. Полученные результаты показывают, что не было выявлено существенных отклонений концентрации NT-pro-BNP через 6 месяцев от исходного [59–61]. В 26-недельном исследовании III фазы у больных с лекарственно-наивным СД2 лечение алоглиптином приводило к значительно большему улучшению гликемического контроля по сравнению с плацебо, а также к достижению заданных целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA_{1c} < 6,5% или < 7%). Кроме того, не было статистически или клинически значимых изменений массы тела в обеих группах применения алоглиптина по сравнению с группой плацебо. Отмечалось также значимое (p < 0,006) улучшение общего уровня холестерина в группах применения алоглиптина после 26 недель лечения [62].

Еще одним подтверждением сердечно-сосудистой безопасности в сочетании с высокой эффективностью алоглиптина было исследование ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus), результаты которого были опубликованы в 2014 г. Это

Рисунок 1. **Частота развития MACE в исследовании EXAMINE**

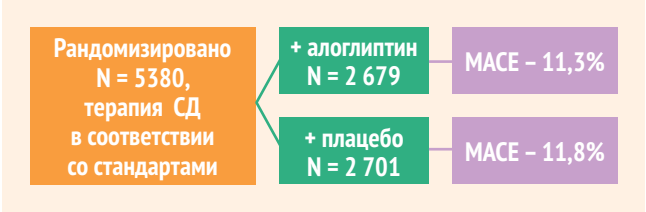
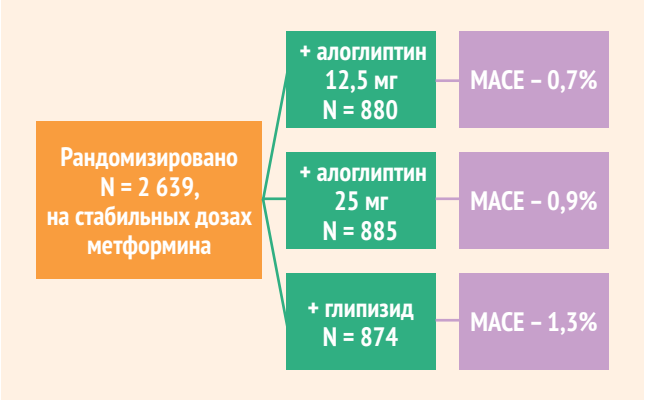


Рисунок 2. **Частота развития MACE в исследовании ENDURE**



многоцентровое двойное слепое активно контролируемое рандомизированное исследование до 104 недель лечения с участием 2 639 пациентов в возрасте 18–80 лет, применяющих стабильные дозы метформина с дополнительным приемом алоглиптина 12,5 мг один раз в день (n = 880), алоглиптина 25 мг один раз в день (n = 885) или глипизида 5 мг один раз в день, титруемого до максимальной дозы 20 мг (n = 874). Первичной конечной точкой в исследовании служило среднее изменение от исходного уровня HbA1c за 104 недели. При этом средний базовый уровень HbA1c составил 7,6%, а снижение HbA1c к 104-й неделе составило -0,68, -0,72 и -0,59% для групп алоглиптина 12,5 и 25 мг и глипизида соответственно: обе дозы алоглиптина не уступали в эффективности глипизиду (p < 0,001), а алоглиптин 25 мг показал преимущество перед последним (p = 0,010). Концентрация глюкозы в плазме крови натощак снизилась на 0,05 и 0,18 ммоль/л у пациентов, получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг соответственно, и увеличилась на 0,30 ммоль/л у получавших глипизид (p < 0,001 для обоих сравнений с глипизидом). Среднее изменение веса составило -0,68, -0,89 и +0,95 кг у получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг и глипизид соответственно (p < 0,001 для обоих сравнений с глипизидом). Гипогликемии произошли у 23,2% пациентов в группе глипизида в сравнении с частотой 2,5 и 1,4% у пациентов, получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг соответственно. Панкреатит произошел у одного пациента из группы, принимавшей алоглиптин 25 мг, и у трех из группы, получавшей глипизид. MACE определялись в соответствии со стандартными критериями как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт. Подтвержденные MACE произошли у 6 (0,7%) пациентов в группе с 12,5 мг алоглиптина, у 8 (0,9%) пациентов в группе с 25 мг алоглиптина и у 11 (1,3%) пациентов в группе глипизида (*рис. 2*). Распределение трех подкатегорий MACE было сходным во всех группах лечения [63, 64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся к настоящему моменту данные неоднократно подтверждают хорошую переносимость и эффективность терапии ингибиторами ДПП-4. Это благоприятным образом расширяет наши возможности интенсификации и повышения результативности проводимой терапии. Нейтральное влияние на вес является дополнительным терапевтическим преимуществом данной группы препаратов. Результаты завершенных исследований алоглиптина позволяют говорить об эффективности и кардиологической безопасности препарата у больных с СД 2-го типа, а высокоселективные свойства, хорошая переносимость и низкий риск гипогликемий дают неоспоримые дополнительные преимущества при выборе патогенетически обоснованной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas – Seventh Edition, 2015. Online version of IDF Diabetes Atlas. Доступно по: www.diabetesatlas.org.
2. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». *Сахарный диабет*, 2015, 18(1S): 1-112.
3. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia*, 2002, 45(7): 937-948.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 360: 129-139.
5. FDA. Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. Доступно по: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
6. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*, 1964, 24(10): 1076–1082.
7. Gutniak M, Ørskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendic S. Antidiabetic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1992, 326(20): 1316–1322.
8. Потапова С.А., Гончарова Е.В., Петунина Н.А. Сравнительная характеристика кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов. *Лечебное дело*, 2016, 2: 76-88.
9. Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, Rossi F, Giugliano D, Esposito K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 989-1001. doi: 10.2147/DDDT.S37647.
10. Herman GA, Bergman A, Yi B, Kipnes M, Sitagliptin Study 012 Group. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22: 1939-1947.
11. He YL, Sabo R, Picard F, Wang Y, Herron J, Ligueros-Saylan M, Dole WP. Study of the pharmacokinetic interaction of vildagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25: 1265-1272.
12. Mistry GC, Bergman AJ, Zheng W, Hreniuk D, Zinny MA, Gottesdiener KM, Wagner JA, Herman GA, Ruddy M. Sitagliptin, an dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the pharmacokinetics of the sulphonylurea, glyburide, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66: 36–42.
13. Mistry GC, Bergman AJ, Luo WL, Cilissen C, Haazen W, Davies MJ, Gottesdiener KM, Wagner JA, Herman GA. Multiple-dose administration of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the single dose pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47: 159–164.
14. Karim A, Laurent A, Munsaka M, Wann E, Fleck P, Mekki Q. Coadministration of pioglitazone or glyburide and alogliptin: pharmacokinetic drug interaction assessment in healthy participants. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49: 1210-1219.
15. Berndt-Zipfel C, Michelson G, Dworak M, Mitry M, Löffler A, Pfützner A, Forst T. Vildagliptin in addition to metformin improves retinal blood flow and erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus–results from an exploratory study. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 59.
16. Graefe-Mody U, Huettner S, Stähle H., Ring A., Dugi K.A. Effect of linagliptin (BI 1356) on the steady-state pharmacokinetics of simvastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48: 367-374.
17. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev*, 2012, 33: 187-215.
18. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9: 109-116.
19. White WB, Pratley R, Fleck P, et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15: 668-673.

20. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(Suppl 3): 57-64.
21. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007, 356: 2457-2471.
22. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2012, 157: 601-610.
23. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373: 232-242.
24. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 3.
25. Nathewani A, Lebault A, Byiers S, Gimpelewicz C, Chang IH. Reduction in blood pressure in patients treated with vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin for type 2 diabetes. Program and abstracts of the American Diabetes Association 66th Scientific Sessions, Washington, DC. June 9-13, 2006. 474 p.
26. Diess D, Bosi E, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2730-2732.
27. Matikainen N, Mänttäri S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2006, 49(9): 2049-2057.
28. Ligueros-Saylan M, Schweizer A, Dickinson S, Kothny W. Vildagliptin therapy is not associated with an increased risk of pancreatitis. EASD Poster presentation. 2009.
29. He Y-L, Sabo R, Riviere GJ, Sunkara G, Leon S, Ligueros-Saylan M, Rosenberg M, Dole WP, Howard D. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23: 1131-1138.
30. Ayalasomayajula SP, Dole K, He YL, Ligueros-Saylan M, Wang Y, Campestrini J, Humbert H, Sunkara G. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(12): 2913-2920.
31. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, Shao Q, Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17000 patients. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11): 1085-1092.
32. Hong AR, Lee J, Ku EJ, Hwangbo Y, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Jang HC, Lim S. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109: 141-148.
33. Forst T, Koch C, Dworak M. Vildagliptin versus insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: results from a randomized, 24 week study. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31: 1079-1084.
34. Ishii M, Shibata R, Kondo K, Kambara T, Shimizu Y, Tanigawa T, Bando YK, Nishimura M, Ouchi N, Murohara T. Vildagliptin stimulates endothelial cell network formation and ischemia-induced revascularization via an endothelial nitric-oxide synthase-dependent mechanism. *J Biol Chem*, 2014, 289: 27235–27245.
35. Miyoshi T, Nakamura K, Yoshida M, Miura D, Oe H, Akagi S, Sugiyama H, Akazawa K, Yonezawa T, Wada J, Ito H. Effect of vildagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, on cardiac hypertrophy induced by chronic betaadrenergic stimulation in rats. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 43.
36. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1317-1326.
37. Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1145-1153.
38. Eurich DT, Weir DL, Simpson SH, Senthilselvan A, McAlister FA. Risk of new-onset heart failure in patients using sitagliptin: a population-based cohort study. *Diabet Med*, 2015, 33(5): 621-630.
39. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*, 2014, 130: 1579-1588.
40. Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(4): 147-158.
41. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ, Johansen OE. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 57.
42. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Bluhmki E, Patel S, Johansen OE, Woerle HJ. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: Rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res*, 2013, 10: 289-301.
43. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Espeland MA, Bluhmki E, Mattheus M, Ryckaert B, Patel S, Johansen OE, Woerle HJ. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular outcome trial of LINAgliptin versus glimepiride in type 2 diabetes: CAROLINA®. *Diab Vasc Dis Res,* 2015, 12: 164-174.
44. FDA doctor. Clinical Trial CARMELINA Study with Linagliptin in Patients with Type II Diabetes. 2015. http://fdadoctor.com/clinical-trial-carmelina-study-with-linagliptin-in-patients-with-type-ii-diabetes/.
45. Groop P-H, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle H-J, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care*, 2013, 36: 3460-3468.
46. Von Eynatten M, Gong Y, Emser A, Woerle H-J. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk for renal and cardiovascular disease: a pooled analysis of six phase III clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 60.
47. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, Woerle HJ. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2013, 36: 237-244.
48. Koibuchi N, Hasegawa Y, Katayama T, Toyama K, Uekawa K, Sueta D, Kusaka H, Ma M, Nakagawa T, Lin B, Kim-Mitsuyama S. DPP-4 inhibitor linagliptin ameliorates cardiovascular injury in salt-sensitive hypertensive rats independently of blood glucose and blood pressure. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 157.
49. Terawaki Y, Nomiyama T, Kawanami T, Hamaguchi Y, Takahashi H, Tanaka T, Murase K, Nagaishi R, Tanabe M, Yanase T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin attenuates neointima formation after vascular injury. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 154.
50. Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Karim A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-mind, placebocontrolled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2008, 30: 499-512.
51. Ndefo UA, Okoli O, Erowele G. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71: 103-109.
52. Jarvis CI, Cabrera A, Charron D. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 2013, 47: 1532-1539.
53. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, Alogliptin Study 008 Group Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(1): 46-55.
54. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, Alogliptin Study 009 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl pepti-dase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(10): 2361–2371.
55. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q, Alogliptin Study 007 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(2): 167-176.
56. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(Suppl 3): 21-29.
57. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(12): 1145-1152.
58. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, Heller S, Mehta C, Nissen SE, Perez A, Wilson C, Zannad F. Examination of cArdiovascular outcoMes with alogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J*, 2011, 162: 620-626.
59. Pratley RE. Alogliptin: a new, highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10: 503-512.
60. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB, EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2015, 385: 2067-2076.
61. Kaku K, Katou M, Igeta M, Ohira T, Sano H. Efficacy and safety of pioglitazone added to alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, comparative study. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12): 1198-1201.
62. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, on behalf of the Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2008, 31(12): 2315-2317. doi:10.2337/dc08-1035.
63. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 1239-1246. doi:. 10.1111/dom.12377.
64. Терехова А.Л., Петунина Н.А. Кардиоваскулярная безопасность в терапии сахарного диабета 2-го типа: Фокус на алоглиптин. *Медицинский Совет*, 2016, 3: 38-46.

10.21518/2079-701X-2017-3-38-43

М.В. АМОСОВА, **В.В. ФАДЕЕВ**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ЭМПАГЛИФЛОЗИН – НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ –

ПОВОРОТНЫЙ МОМЕНТ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

В современной клинической практике терапия сахарного диабета 2-го типа должна быть направлена не только на достижение контроля гликемии, но и на воздействие на другие модифицированные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включающие в себя артериальную гипертензию, избыточную массу тела, частые гипогликемии и т. д. [4]. Эмпаглифлозин является первым сахароснижающим препаратом, для которого одобрено новое показание использования как средства, уменьшающего риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые осложнения, эмпаглифлозин.*

M.V. AMOSOVA, V.V. FADEEV, MD, Prof., Corresponding Member of the RAS
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

A NEW INDICATION FOR EMPAGLIFLOZIN: TURNING POINT IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

In today's clinical practice, the treatment of type 2 diabetes mellitus should be targeted not only at achieving glycemic control, but should also affect other modified risk factors for cardiovascular disease including hypertension, overweight, frequent hypoglycemia, etc. [4] Empagliflozin is the first antidiabetic drug with the new approved indication allowing it to be used for the reduction of cardiovascular mortality risks in patients with type 2 diabetes and comorbid cardiovascular diseases.

Keywords: *type 2 diabetes, cardiovascular diseases, empagliflozin.*

Известен тот факт, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений, а также рассматривается в качестве эквивалента наличия у пациента клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). По результатам эпидемиологического исследования NATION, проведенного ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ в период с 2013 по 2015 г., выявлено, что истинная численность больных СД в России приблизительно в 2 раза больше официально зарегистрированной и достигает 7 млн человек, что составляет около 5,4% населения [1]. В 60–75% случаев причиной летальных исходов у пациентов с СД2 являются ССЗ [2, 3], что говорит о необходимости уделять этой проблеме особое внимание.

В современной клинической практике терапия СД2 должна быть направлена не только на достижение контроля гликемии, но и на воздействие на другие модифицированные факторы риска развития ССЗ, включающие в себя артериальную гипертензию, избыточную массу тела, частые гипогликемии и т. д. [4].

Не секрет, что многие сахароснижающие препараты обладают высоким потенциалом в отношении снижения уровня HbA1c. С учетом сложных патофизиологических связей между СД2, ожирением, артериальной гипертензией и атеросклерозом особое значение для всех имеющихся в практике и появляющихся новых сахароснижающих средств приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на факторы СС-риска у больных СД2 [5–7].

Повышенная реабсорбция глюкозы в почках является важным патогенетическим механизмом, поддерживающим хроническую гипергликемию при СД2.

Около 90% глюкозы реабсорбируется в проксимальном почечном канальце натрий-глюкозными транспортерами 2-го типа (НГЛТ-2/SGLT-2), а оставшиеся 10% – посредством транспортеров глюкозы 1-го типа (НГЛТ-1/SGLT-1), расположенных дистальнее. При СД2 увеличивается активность натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, возрастает емкость почечного транспорта глюкозы, и, вследствие этого, повышается почечный порог глюкозы [8–10].

В современной клинической практике терапия СД2 должна быть направлена не только на достижение контроля гликемии, но и на воздействие на другие модифицированные факторы риска развития ССЗ, включающие в себя артериальную гипертензию, избыточную массу тела, частые гипогликемии и т. д.

Глифлозины ингибируют SGLT-2, что вызывает уменьшение реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца и приводит к развитию глюкозурии (*рис. 1*). В результате с мочой экскретируется около 60–90 г глюкозы за сутки, что создает энергодефицит около 300 ккал. Сопутствующая потеря воды при этом, по данным клинических исследований, составляет около 375 мл (соответствует приблизительно 1,5 дополнительного мочеиспускания в сутки).

Предшественником всех препаратов группы иНГЛТ-2 типа был флоризин, полученный французскими химиками в 1835 г. из коры корней яблоневых деревьев. Еще в 1886 г. Von Mering показал, что его введение человеку вызывает глюкозурию, но всплеск научного интереса к флоризину произошел только в XX в. Было установлено, что флоризин является ингибитором как SGLT-2, так и SGLT-1. У животных с СД применение флоризина приводило к развитию глюкозурии и нормализации гликемии, что послужило основой для предположения, что фармакологически-индуцированная глюкозурия может стать эффективной стратегией лечения больных СД. Несмотря на сахароснижающую эффективность флоризина, низкая биодоступность и недостаточная селективность SGLT-2/SGLT-1, сопровождающиеся выраженными гастроинтестинальными побочными эффектами, не позволили использовать его в клинической практике, так же как и его производные, относящиеся к О-гликозидам (серглифлозин,Т-1095). Молекулы-кандидаты, относящиеся к С-гликозидам, напротив, прошли стадии программных клинических исследований и одобрения для применения у больных СД2. К этой группе и относится эмпаглифлозин.

Повышенная реабсорбция глюкозы в почках является важным патогенетическим механизмом, поддерживающим хроническую гипергликемию. При СД2 увеличивается активность натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, возрастает емкость почечного транспорта глюкозы, и, вследствие этого, повышается почечный порог глюкозы

Действие иНГЛТ-2 не зависит от выраженности дисфункции В-клеток, инсулинорезистентности и длительности СД. Ингибиторы НГЛТ-2 способствуют значительному снижению показателей ГПН, а также постпрандиальной гликемии.

Обобщенное среднее снижение HbA1c по сравнению с плацебо составляет -0,7%, однако сахароснижающий потенциал возрастает при выраженной декомпенсации. Действие иНГЛТ-2 сохраняется в течение длительного времени, тогда как эффект ускользания является серьезной проблемой для многих сахароснижающих препаратов. Помимо сахароснижающего эффекта иНГЛТ-2 улучшают функцию В-клеток (наиболее вероятно, в результате снижения глюкозотоксичности) и чувствительность мышечной ткани к инсулину. Так как иНГЛТ-2 не подавляют эндогенную продукцию глюкозы, а также не стимулируют секрецию инсулина, то в целом этот класс характеризуется низким риском гипогликемий. Особые фармакологические свойства его молекулы обусловливают хороший клинический эффект у пациентов с СД2; в частности, даже небольшая концентрация, равная 1,3 нмоль, достаточна для ингибирования 50%-ной активности фермента SGLT2 (IC50), причем селективность эмпаглифлозина по отношению SGLT2 в 5000 раз превышает селективность SGLT1, ответственного за абсорбцию глюкозы в кишечнике. Ингибирование котранспортеров SGLT1 может нарушать абсорбцию глюкозы в кишечнике (основной путь поступления экзогенной глюкозы в кровь), а также может вызывать у отдельных пациентов желудочно-кишечные побочные эффекты (диарею) [11].

Эмпаглифлозин отличает пролонгированный период полувыведения (10–19 ч); прием пищи не влияет на фармакокинетику. Существенным обстоятельством, обеспечивающим приверженность пациентов терапии эмпаглифлозином, является возможность однократного применения препарата (1 р/сут) в дозе 10 или 25 мг независимо от приема пищи. В ходе клинических исследований (КИ) было установлено, что у пациентов с СД2 выведение глюкозы почками увеличивалось сразу же после применения первой дозы эмпаглифлозина, причем такой эффект продолжался на протяжении 24 ч. Эмпаглифлозин может использоваться в комбинации с любым сахароснижающим лекарственным средством (комбинация с агонистами рецепторов ГПП-1 не изучена), включая инсулин [12].

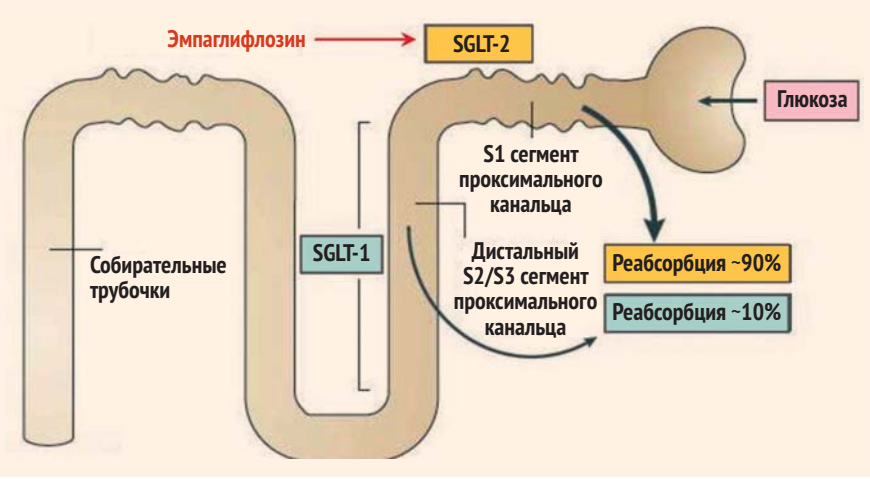
Потенциал эмпаглифлозина не ограничивается только рамками гомеостаза глюкозы и элиминации из кровотока некоторого его количества.

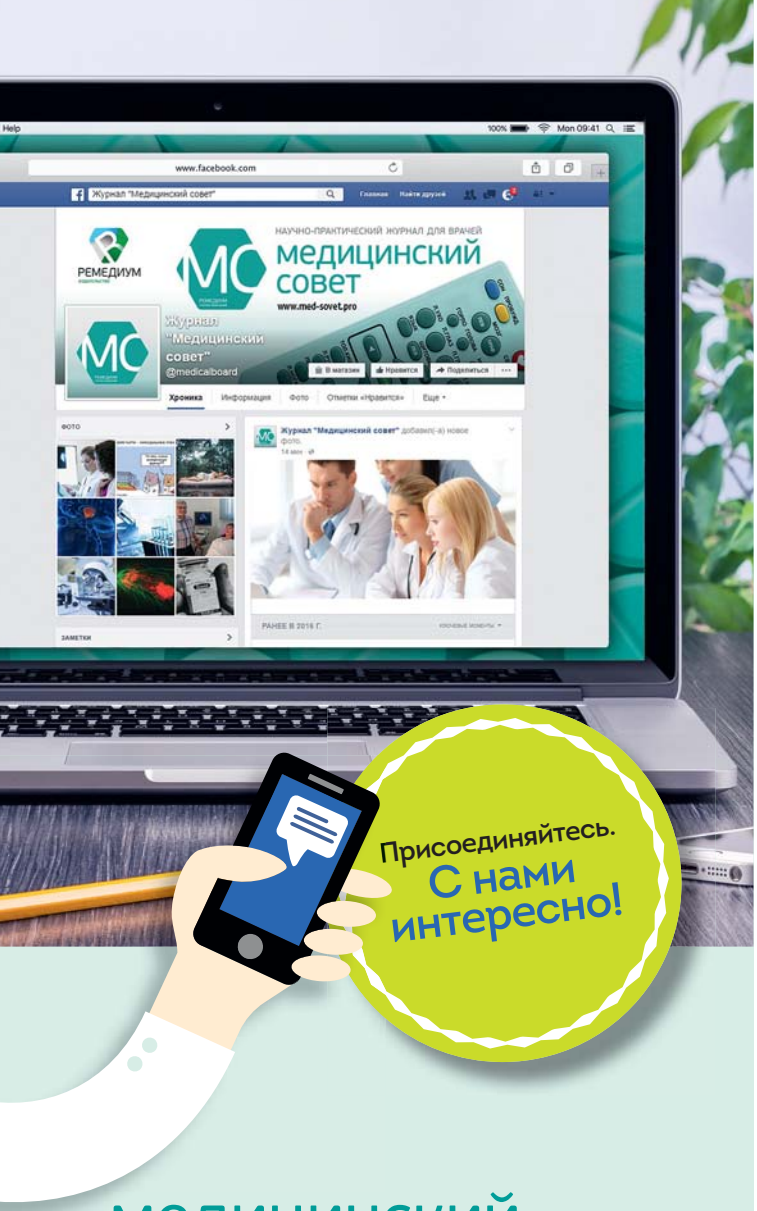
Увеличение экскреции глюкозы и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффектов, в т. ч. моделирующих СС-факторы риска: снижение АД, уменьшение массы тела преимущественно за счет жировой ткани, уменьшение альбуминурии, снижение уровня мочевой кислоты, уменьшение риска гипогликемии, улучшение чувствительности мышечной ткани к инсулину и др.

Среди возможных механизмов гипотензивного эффекта глифлозинов рассматриваются следующие:

1) осмотический диурез;
2) снижение массы тела;

Рисунок 1. Механизм действия ингибиторов SGLT-2





медицинский совет online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины

Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard

Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

3) увеличение концентрации натрия в просвете канальца в области macula densa, что может быть воспринято как сигнал к снижению продукции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата;
4) возможен непрямой эффект оксида азота, высвобождаемого в ответ на уменьшение оксидативного стресса при улучшении гликемического контроля.

Снижение в большей степени характерно для систолического (-3–5 мм рт. ст.), чем для диастолического (-2 мм рт. ст.) АД и более выражено у лиц с высокими показателями АД. Недавнее исследование [13] продемонстрировало, что эмпаглифлозин не только понижал АД, но и оказывал благотворное воздействие на маркеры артериальной ригидности и сосудистого сопротивления. Наблюдение влияния эмпаглифлозина на сосудистую систему без повышения частоты сердечных сокращений представляет интерес в СС-аспекте и может быть интерпретировано как относительное снижение тонуса симпатической нервной системы. Вероятно, что благотворное воздействие эмпаглифлозина на снижение СС-риска и СН

Помимо сахароснижающего эффекта иНГЛТ-2 улучшают функцию В-клеток (наиболее вероятно, в результате снижения глюкозотоксичности) и чувствительность мышечной ткани к инсулину

имеет отношение к гемодинамическому/СС-действию препарата для снижения АД и внутрисосудистого объема, в результате чего отмечается сочетание снижения пост- и преднагрузки.

Для иНГЛТ-2 в общем и для эмпаглифлозина в частности характерно снижение уровня мочевой кислоты (в среднем на 5,9–17,8%), зависящее от выраженности глюкозурии. Один из предполагаемых механизмов связан с изменением транспорта мочевой кислоты посредством изоформы 2 GLUT-9 (SLC2A9b). Эта изоформа обеспечивает пассивный разнонаправленный транспорт D-глюкозы и мочевой кислоты и в условиях увеличения глюкозурии может усиливать выведение мочевой кислоты в просвет канальца. Доказано, что урикозурический эффект глифлозинов не ассоциирован с учащением случаев нефролитиаза.

Уменьшение альбуминурии и снижение соотношения альбумин/креатинин в моче свойственны для всех иНГЛТ-2. В клинических исследованиях применения глифлозинов значительно уменьшалось число пациентов с прогрессирующим ухудшением класса альбуминурии по сравнению с плацебо. В отношении почечной функции обсуждаются потенциальные прямые эффекты иНГЛТ-2: уменьшение гиперфильтрации и снижение активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшение тубулотоксичности глюкозы и тубулярной гипертрофии, влияние на изменение баланса тонуса приносящей и выносящей артериол клубочка. Однако требуется проведение дальнейших исследований в этой области.

Важной отличительной чертой ингибиторов SGLT2 является их способность снижать массу тела. Считается,

что ингибирование котранспортеров SGLT2 приводит к потере 60–80 г/сут глюкозы с мочой, в результате создается отрицательный энергетический баланс за счет ежедневной потери 240–320 ккал [14, 15]. Согласно результатам КИ, применение эмпаглифлозина приводит к достоверному снижению массы тела пациентов уже через 24 нед. лечения. Причем диапазон потери массы тела составляет от 1,4 до 2,9 кг в зависимости от продолжительности КИ и фоновой сахароснижающей фармакотерапии; в частности, при более длительной терапии снижение массы тела достигает 3,1–3,6 кг [16]. Следует отметить, что похудение, связанное с применением эмпаглифлозина, поддерживается на протяжении периода до 104 нед.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГЛТ-2

Урогенитальные инфекции. Наличие глюкозы в моче создает благоприятные условия для размножения условно-патогенной микрофлоры и повышает риск развития генитальных микотических инфекций (на 11% у женщин и на 4% у мужчин по сравнению с плацебо) и в меньшей степени – инфекций мочевыводящих путей. Инфекции в большинстве случаев легкой и средней степени тяжести, хорошо поддаются стандартному лечению, случаи прекращения приема препаратов по этой причине очень редки. В большинстве случаев имел место только один эпизод.

В первые 1–3 нед. применения глифлозинов возможно транзисторное снижение СКФ с последующим ее восстановлением и долгосрочной стабилизацией. Однако у больных со сниженной функцией почек риск повышения уровня креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона, гиповолемии и артериальной гипотонии возрастает. У лиц со скоростью фильтрации <60 мл/мин может возрастать частота переломов. Воздействие на костный метаболизм у пожилых пациентов продолжает изучаться.

В большинстве исследований отмечалось очень небольшое, но статистически значимое увеличение уровня ЛПВП и ЛПНП.

Увеличение экскреции глюкозы и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффектов, в т. ч. моделирующих СС-факторы риска: снижение АД, уменьшение массы тела, уменьшение риска гипогликемии, улучшение чувствительности мышечной ткани к инсулину и др.

В рамках активного постмаркетингового наблюдения лиц, принимающих препараты из группы иНГЛТ-2, к настоящему времени в мире зафиксирован 101 случай развития кетоацидоза. Причинно-следственная связь между кетоацидозом и приемом глифлозинов не установлена. Достаточно часто выявлялись сопутствующие факторы, способствующие развитию кетоацидоза: инфекции, травмы, уросепсис, ограничение пищи и воды, снижение доз инсулина или прием алкоголя. Встречались случаи приема иНГЛТ-2 лицами с СД1 и в отсутствие СД. Особенностью кетоацидоза на фоне иНГЛТ-2 является его развитие при относительно низких значениях гликемии. На настоящий момент у больных, принимающих иНГЛТ-2 и предъявляющих жалобы на одышку, тошноту, рвоту, боль в животе, усталость и сонливость, целесообразно определить уровень кетонов и в случае подтверждения кетоацидоза отменить препарат.

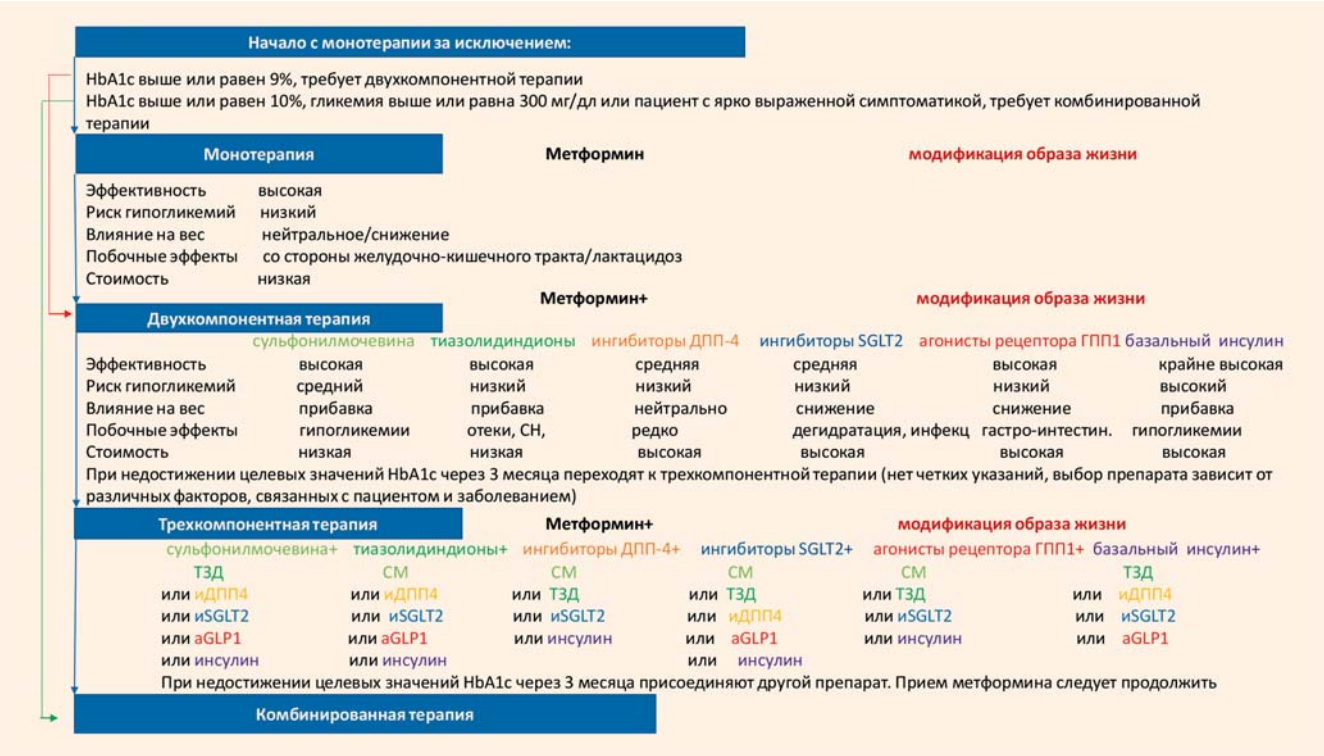
Создание и внедрение в практику ингибиторов, подавляющих почечную реабсорбцию глюкозы, – поворотный момент в лечении СД2, что во многом обусловлено их влиянием на СС-риски.

Когда эмпаглифлозин был одобрен для лечения СД2 в 2014 г., Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) потребовало проведения дополнительного постмаркетингового исследования для оценки его СС-безопасности. Исследование EMPA-REG Outcome является международным проспективным плацебо-контролируемым клиническим исследованием СС-безопасности эмпаглифлозина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) у пациентов с СД2 и установленным ССЗ. Это первое исследование, в котором была продемонстрирована способность сахароснижающего препарата уменьшать количество СС-событий у пациентов с СД2. По итогам приема препарата эмпаглифлозин в течение 3 лет у 7 020 пациентов с СД2 и перенесенным ССЗ было продемонстрировано снижение конечной точки MACE (смерть

Рисунок 2. **Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME® [17]**

* сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда без смертельного исхода и инсульт без смертельного исхода
СН – сердечная недостаточность; СС – сердечно-сосудистая

Рисунок 3. **Рекомендации Американской диабетологической ассоциации (ADA) 2017 г.**



от ССЗ, нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт) на 14% (ОР = 0,86, p=0,04) и на 35% количество случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) (ОР = 0,65; p = 0,002). Между тремя основными конечными точками MACE наблюдались значительные различия: в отношении смерти от ССЗ ОР (0,62) понизился на 38% (p < 0/0001); для нелетального ИМ (0,87) снизился на 13% (p = 0,22), для нелетального инсульта (1,24) повысился на 24% (p = 0,22).

Снижение смертности проявилось на очень раннем этапе (<3 мес.) и наблюдалось во всех подгруппах исследования (*рис. 2*). Данное снижение смертности, вероятно, обусловлено не только комплексом незначительных изменений таких показателей, как гликированный гемоглобин, масса тела, окружность талии, артериальное давление, уровень мочевой кислоты в группе лечения эмпаглифлозином.

Данное исследование продемонстрировало СС-безопасность эмпаглифлозина. Отсутствовал рост случаев гипогликемии. Кроме того, частота случаев гипер- или нормогликемического кетоацидоза была очень низкой и не была выше у пациентов, получавших эмпаглифлозин (0,035%), по сравнению с плацебо (0,020%) [17].

При исследовании индивидуальных результатов во вторичном анализе эмпаглифлозин продемонстрировал значительное снижение риска развития СС-смерти на 38%. Однако сокращение рисков по остальным конечным точкам не было столь значимым. Тем не менее эксперты называют благоприятное влияние эмпаглифлозина на СС-систему кардинально меняющим клиническую проблему лечения пациентов с СД2 и ССЗ. Первые результаты исследования EMPA-REG OUTCOME были доложены в сентябре 2015 г. на EASD в Стокгольме (Швеция) и одновременно опубликованы в The New England Journal of Medicine. Данные результаты продемонстрировали, что впервые сахароснижающий препарат обладает благоприятным воздействием на СС-систему помимо снижения уровня глюкозы [17].

По данным рекомендаций ADA 2017 г., метформин остается препаратом первой линии терапии, а при недостижении целевого уровня HbA1c через 3 мес. целесообразно рассмотреть добавление одного из следующих препаратов: иДПП-4, аГПП-1, ПСМ, тиазолидиндионы, базальный инсулин или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2

Несмотря на это, эмпаглифлозин едва прошел одобрение FDA на слушании о его кардиопротективных показаниях – с перевесом всего в один голос (12/11). FDA 6 декабря 2016 г. одобрило новое показание к применению эмпаглифлозина – уменьшение риска СС-смерти у взрослых пациентов с СД2 и ССЗ. Основным спорным моментом было то, что EMPA-REG было исследованием СС-безопасности эмпаглифлозина, а не его эффективности, а также то, что СС-смерть не являлась предварительной конечной точкой. Хотя не было зарегистрировано значительных проблем, связанных с СС-безопасностью, применение эмпаглифлозина было ассоциировано с возникновением таких побочных эффектов, как гипотония,

инфекции мочевыводящих путей, генитальные инфекции, ухудшение почечной функции. Таким образом, эмпаглифлозин является первым сахароснижающим препаратом, для которого одобрено новое показание использования как средства, уменьшающего риск СС-смертности у пациентов с СД2 и сопутствующими ССЗ.

Создание и внедрение в практику ингибиторов, подавляющих почечную реабсорбцию глюкозы, – поворотный момент в лечении СД2, что во многом обусловлено их влиянием на СС-риски

Ингибиторы SGLT2 быстро заняли видное место в фармакотерапии СД2. Об их быстром признании свидетельствует тот факт, что в 2015 г. ингибиторы SGLT2 включены в Алгоритмы AACE (The American Association of Clinical Endocrinologists) как предпочтительный класс для монотерапии, двойной и тройной терапии СД2 [18]. Класс ингибиторов SGLT2 в феврале 2015 г. вошел в Российские алгоритмы. По данным рекомендаций ADA 2017 г., метформин остается препаратом первой линии терапии, а при недостижении целевого уровня HbA1c через 3 мес. целесообразно рассмотреть добавление одного из следующих препаратов: иДПП-4, аГПП-1, ПСМ, тиазолидиндионы, базальный инсулин или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) [19] (*рис. 3*).

Пациентам с СД2 при наличии ССЗ в принципе можно применять все препараты с подтвержденной безопасностью [20–24]. Однако для снижения количества СС-событий и смертей следует отдавать предпочтение препаратам с подтвержденными СС-преимуществами.

Следовательно, учитывая убедительные аргументы благоприятного влияния на СС-события, в т. ч. ХСН, селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, прежде всего эмпаглифлозина, следует рассматривать эту группу сахароснижающих препаратов как первую линию, наряду с метформином, в лечении больных СД2 очень высокого СС-риска, в т. ч. при наличии ХСН, как было отмечено в новых Европейских рекомендациях по ХСН [25], а также в недавно опубликованных клинических рекомендациях Канадской ассоциации диабета [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 7-е изд. *Сахарный диабет,* 2015, 18(1S): 1-112.
2. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care,* 2008, 31(6): 1260-66.
3. Boucher JL, Hurrell DG. Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Spectrum,* 2008, 21(3): 154-55.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*., 2003, 348(5): 383-93.
5. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA,* 2015, 313: 603.
6. Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al. Follow- up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*., 2014, 371: 1392.
7. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ,* 2009, 338.
8. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Diabetic Medicine,* 2010, 27(2): 136-42.
9. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol. Rev*., 2011, 91(2): 733–94.
10. Hummel CS, Lu C, Loo DDF, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*., 2011, 300(1): 14-21.
11. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab*., 2012, 14(1): 650-57.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение ЛП-002735 от 2015.
13. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab,* 2015, 17: 1180-93.
14. Bailey CJ. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMJ,* 2011, 342: d1996.
15. Aronne LJ, Segal RK. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinial implications. *Obes. Res*., 2002, 10(1): 14-21.
16. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes. Metab*., 2014, 16(2): 147-58.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*., 2015, 373(22): 2117-28.
18. Handelsman Y, DeFronzo RA, Grunberger G, Umpierrez GE. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care,* 2017 January, 40(Supplement 1).
19. Trial Investigators ORIGIN, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Engl. J. Med*., 2012, 367: 319-28.
20. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*., 2013, 369: 1317-26.
21. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.,* 2013, 369: 1327-35.
22. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*., 2015, 373: 232-42.
23. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med*., 2015, 373: 2247-57.
24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J,* 2016, 37(27): 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
25. 1499–2671 © 2016 Canadian Diabetes Association. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.02.006

10.21518/2079-701X-2017-3-44-46

А.Г. КУЗЬМИН, к.м.н., **С.А. МАРТЫНОВ**, к.м.н., **М.В. ШЕСТАКОВА**, д.м.н., профессор, академик РАН, Эндокринологический научный центр, Москва

РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ

В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Ведущую роль в образовании новых сосудов сетчатки из эндотелиальных клеток, повышении сосудистой проницаемости с формированием экссудаций и отека макулы, приводящим к развитию необратимых осложнений и потере зрения, играют факторы ангиогенеза, роста (сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), ангиопоэтин-2, инсулин-подобный фактор роста и др.) и цитокины. Хотя крупные клинические исследования выявили, что жесткий контроль гликемии и нормализация системного артериального давления снижают риск развития и прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР), взаимосвязь липидных нарушений и повреждения сетчатки остается не до конца изученной.

Ключевые слова: *сахарный диабет, дислипидемия, диабетическая ретинопатия.*

A.G. KUZMIN, PhD in Medicine, S.A. MARTYNOV, PhD in Medicine, M.V. SHESTAKOVA, MD, Prof., academician of the RAS, Endocrinological Scientific Centre, Moscow

THE ROLE OF DYSLIPIDEMIA IN THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY

Angiogenesis factors, growth factors (vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin-2, insulin-like growth factor, etc.) and cytokines play the leading role in the production by endothelial cells of new retinal blood vessels, increased vascular permeability resulting in exudation and macular edema leading to the development of irreversible complications and vision loss. Although large-scale clinical trials demonstrated that tight control of glycemia and normalization of systemic blood pressure reduce the risk of progression of diabetic retinopathy (DR), the relationship between lipid disorders and retinal damage is not fully understood.

Keywords: *diabetes mellitus, dyslipidemia, diabetic retinopathy.*

Одним из первых крупных исследований, выявивших связь липидных нарушений и повреждения сетчатки, явилось Висконсинское эпидемиологическое исследование (The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy, WESDR XIII) [1]. В ходе исследования выявлена связь между уровнем общего холестерина в крови с выраженностью ретинальных твердых экссудатов, но не с тяжестью ДР.

В 1996 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), целью которого была оценка эффекта лечения ацетилсалициловой кислотой (500 мг/сут) на частоту проведения лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) у 2 709 больных с непролиферативной и начальной пролиферативной стадиями ДР из 3 711 больных, включенных в исследование [2]. Изменения со стороны сетчатки оценивались при помощи стереоскопических цветных фотографий в 7 полях, выполненных фундус-камерой. Так, у больных с уровнем базального холестерина >6,21 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) >4,14 ммоль/л подверженность к развитию твердых экссудатов была в 2 раза больше, чем при значении холестерина <5,17 ммоль/л и ЛПНП <3,36 ммоль/л. Дальнейшее повышение содержания холестерина >6,21 ммоль/л и триглицеридов >4,5 ммоль/л на 50% ускоряло появление твердых экссудатов, чем при концентрации холестерина <5,17 ммоль/л, а триглицеридов <2,3 ммоль/л. Такой же эффект имело и повышение концентрации ЛПНП. Годом ранее Kremser B.G. и соавт. продемонстрировали более лучшие результаты после проведенной лазерной коагуляции (ЛК) сетчатки у больных с высоким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и нормальным значением общего холестерина. Результаты ETDRS подтолкнули на более широкое изучение влияния проводимой гиполипидемической терапии на прогрессирование ДР. Эпидемиологическое исследование The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [3] продемонстрировало, что тяжесть ретинопатии тесно зависит от высокого значения ЛПНП и триглицеридов. Роль общего холестерина сыворотки как независимого фактора риска развития ДР была показана в исследовании Chennai Urban Rural Epidemiology study (CURES) [4].

Применение новой технологии ядерного магнитного резонанса в исследовании плазмы крови позволило выделять несколько подгрупп липопротеинов, в т.ч. измененных путем гликирования и окисления, и оценивать их в качестве нетрадиционных маркеров липидных нарушений. Выявлено, что при кардиоваскулярных заболеваниях повышение липопротеина, который представляет собой ремнантный атерогенный липопротеин низкой плотности, является сильным фактором риска инсульта и стенокардии [5]. Модифицированные липопротеины и их белки – аполипопротеины (Апо-AI и Апо-B) и/или их соотношение могут стать наиболее чувствительными предикторами прогрессирования ДР.

Предполагаемыми повреждающими факторами гиперлипидемии на сетчатку в патогенезе ДР рассматриваются следующие: инфильтрация липопротеинов в экстрацеллюлярное пространство сетчатки с формированием макулярного отека, твердых экссудатов и, таким образом, усиление ишемического повреждения; прямой токсический эффект ЛПНП и его гликированных и окисленных форм на перициты с гибелью последних; активация протеинкиназы С диацилглицеролом в результате ускорения

гликолиза и накопления длинноцепочечных свободных жирных кислот; накопление в сетчатке конечных продуктов окисления липопротеинов [6].

Первые исследования, оценивающие эффект приема статинов при гиперлипидемии на течение ДР, хотя и включали малое количество больных и были непродолжительными, но уже указывали на пользу статинов в отношении снижения выраженности твердых экссудатов и отека макулы [7, 8]. Так, годичное исследование у 6 больных показало регресс твердых экссудатов у всей группы, уменьшение количества микроаневризм у 4 больных и улучшение остроты зрения у 1 пациента на фоне приема правостатина (общий холестерин и ЛПНП снизились на 40%). Некоторые работы выявили, что прием статинов может предотвратить развитие кровоизлияния в стекловидное тело. Возможными механизмами действия статинов в торможении прогрессирования ДР, кроме их основного гиполипидемического эффекта, считают угнетение адгезии лейкоцитов в эндотелий сосудов сетчатки со снижением их аккумуляции и блокирование действия конечных продуктов гликирования и их рецепторов [9].

Однако результаты исследования The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), включившего 2 830 больных СД 2-го типа, выявили противоречивые данные: не было отмечено снижения скорости прогрессирования ДР на фоне приема аторвастатина [10]. Следует отметить, что исследование имело некоторые недостатки – только у 65% больных в начале исследования было уточнено наличие ДР. В пользу отсутствия положительного эффекта статинов могут свидетельствовать данные первого эпидемиологического исследования с участием 684 больных СД мужского пола из когорты 5 441 больных СД в Birmingham Veterans Affairs Medical Center (США), в котором не было отмечено достоверной связи применения статинов, длительности гиполипидемической терапии с риском развития ДР [11].

Исследования с применением препаратов – производных фиброевой кислоты (клофибрат, атромид), выполненные в 1960-х гг., продемонстрировали, что снижение гиперлипидемии может уменьшать выраженность твердых экссудатов и лишь несколько улучшить остроту зрения [12, 13]. Далее те же результаты были получены немецкими исследователями при назначении этофибрата 10 больным СД 2-го типа с гиперлипопротеинемией 2b-типа и макулопатией [14].

Особый интерес привлекли опубликованные в 2007 г. результаты исследования, проведенного в рамках международного рандомизированного исследования FIELD [15]. В него были включены 1 012 человек для оценки влияния лечения фенофибратом на прогрессирование ДР. Так, по данным авторов, необходимость в проведении ЛК сетчатки была выше в группе больных с неудовлетворительным контролем гликемии, гипертонии независимо от группы. В группе лечения была достоверно ниже потребность в проведении первой ЛК сетчатки (164 больных *vs* 238 больных (p = 0,0002)), а частота прогрессирования ретинопатии на две степени по классификации ETDRS была достоверно ниже у больных с предшествующей ДР (4 больных *vs* 14 больных; p = 0,004). Однако этот показатель значимо не различался в общем между группами (46 *vs* 57; p = 0,19) и у больных без предшествующей ретинопатии (43 *vs* 43; p = 0,87). Следовательно, в группе пациентов, принимавших фенофибрат, наблюдалось значительное снижение числа больных, достигших конечной комбинированной точки наблюдения, – потребность в ЛК сетчатки уменьшилась на 37%, развитие отека макулы – на 51% и прогрессирование ДР – на 79% (p = 0,022).

Предполагаемые механизмы ретино-протективного действия фенофибрата:

- подавление фактора роста фибробластов, экспрессии VEGF и его рецептора ($VEGFR_2$) [16, 17];
- торможение апоптоза эндотелиальных клеток сетчатки, вызванное гипергликемией [18];
- угнетение продукции молекул адгезии в эндотелии [19];
- повышение образования антиоксидантных ферментов и их активация (супероксид дисмутаза и глютатион пероксидаза) [20];
- снижение проницаемости в системе гемато-ретинального барьера.

В 2010 г. стали известны результаты исследования ACCORD-EYE с участием 2 856 человек из популяции больных СД 2-го типа [21]. В исследовании оценивалось прогрессирование ДР по шкале ETDRS – от ее отсутствия (10 баллов) до уровня пролиферативной ДР высокого риска (71 балл). Анализ полученных данных продемонстрировал, что в группе лечения симвастатином и фенофибратом скорость прогрессирования ДР была достоверно ниже – 6,5% по сравнению с группой, где к статину добавлялось плацебо (10,2%) (p = 0,006), при этом скорость снижения остроты зрения была одинакова – 23,7 против 24,5%. Необходимо отметить, что у больных с более интенсивным контролем углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA_{1C}) 6,4%) прогрессирование ДР наблюдалось у 7,3% в отличие от 10,4% (p = 0,003) в группе стандартной терапии (HbA_{1C} 7,5%), хотя в этом же исследовании ACCORD продемонстрированы нежелательные результаты со стороны сердечно-сосудистой системы при жестком контроле гликемии. Нормализация АД с интенсивным лечением артериальной гипертонии не имела существенного влияния на темпы прогрессирования ДР: в группе больных с более жестким контролем АД (достигнутый уровень систолического АД 117 мм рт. ст.) и в группе больных на стандартной терапии (достигнутый уровень систолического АД 133 мм рт. ст.) частота прогрессирования ДР достоверно не различалась (10,4 и 8,8% соответственно). Подобные данные были получены и в исследовании The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) [22]. Таким образом, исследование ACCOR-EYE подтвердило результаты FIELD Study и показало, что, наряду с более жестким контролем гликемии, прием симвастатина с фенофибритом с гиполипидемической целью может тормозить прогрессирование ДР при СД 2-го типа.

Несмотря на имеющиеся данные многих исследований, роль дислипидемии в развитии ДР до сих пор недостаточно изучена. Недавние исследования продемонстрировали, что именно производные 12- и 15-липоксигеназы (12/15 LOX) (ферменты, катализирующие диоксигенацию полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)) – 12- и 15-гидрокси-эциосатетреановые кислоты (12/15-HETEs) вовлечены в патогенез ДР [23]. Под их воздействием нарушается баланс между содержанием VEGF и пигментного фактора эпителиального происхождения (PEDF), который отвечает за поддержание несосудистой структуры сетчатки путем активации процессов апоптоза эндотелиальных клеток капилляров и ответственен за регуляцию иннервации сетчатки. При ДР происходит активация экспрессии VEGF в сетчатке клетками Мюллера и снижение секреции PEDF клетками эпителия сетчатки, приводящие к микроваскулярной дисфункции сетчатки.

С другой стороны, 12/15-HETEs активируют рецепторы к VEGF (VEGFR2) посредством окисления протеинтирозинфосфотазы [24]. Эти процессы, сопровождаемые активацией НАДФ оксидазы с образованием активных форм кислорода (ROS), ведут к снижению барьерной функции эндотелиальных клеток с развитием повышенной проницаемости сетчатки и прогрессированию ДР.

В настоящее время предполагают, что в патогенетическом механизме ДР, в частности в формировании воспалительных изменений в сетчатке, одно из ведущих мест играет повышение n6-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), таких как АА с одновременным уменьшением содержания n3-ПНЖК (докозагексаеновая кислота или омега-3), которая считается источником образования нейропротектина D1, резолвинов и липоксинов, обладающих свойствами, препятствующими развитию микрососудистых осложнений СД [25]. Кроме того, при снижении n3-ПНЖК наблюдается активация сфингомиелоиназы, лизосомального фермента, превращающего сфингомиелин (мембранный липид) в провоспалительные и проапоптотические церамиды, которые оказывают соответствующее воздействие на сосуды сетчатки. Эти данные подвигли исследователей на активное изучение влияния применения n3-ПНЖК на прогрессирование ДР у животных. Так, при обогащении сетчатки докозагексаеновой кислотой наблюдалось образование из 12/15-LOX уже противовоспалительных и ангиостатических метаболитов (нейропротектин D1, резолвины и липоксины) вместо продукции провоспалительных и проангиогенных липидных производных (HETEs), что предполагает некоторую зависимость активности эндогенной 12/15–LOX от окружающего фактора. Полученные данные свидетельствуют, что подавление 12/15-LOX или прием класса омега-3 ПНЖК может обсуждаться как перспективная альтернативная терапевтическая стратегия при лечении ДР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*, 1991, 98(8): 1261–1265.
2. Chew E.Y., Klein M.L., Ferris F.L. et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch *Ophthalmol*, 1996, 114(9): 1079–1084.
3. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004, 53(11): 2883–2892.
4. Rema M, Srivastava BK, Anitha B at al. Association of serum lipids with diabetic retinopathy in urban South Indians – the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study-2. *Diabet Med*, 2006, 23(9): 1029–1036.
5. Smolders B, Lemmers R, Thijs V. Lipoprotein(a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke*, 2007, 38(6): 1959–1966.
6. Stitt AW, Frizzell N, Thorpe SR. Advanced glycation and advanced lipoxidation: possible role in initiation and progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(27): 3349-3360.
7. Gordon B, Chang S, Kavanagh M et al. The effect of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1991, 112(4): 385–391.
8. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 56(1): 1–11.
9. Wassmann S, Laufs U, Muller K et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 300–305.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN 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, 364(9435): 685–696.
11. Zhang J, McGwin GJ. Association of statin use with the risk of developing diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol,* 2007 Aug, 125(8): 1096-1099.
12. Harrold BP, Marmion VJ, Gough KR. A double-blind controlled trial of clofibrate in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1969, 18(5): 285–291.
13. Duncan LJ, Cullen JF, Ireland JT et al. A three-year trial of atromid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1968, 17(7): 458–467.
14. Cullen JF, Town SM, Campbell CJ. Double-blind trial of Atromid-S in exudative diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1994, 94(2): 554–562.
15. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2007, 370(9600): 1687–1697.
16. Panigrahy D, Kaipainen A, Huang S et al. PPARα agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 2008, 105: 985–990.
17. Meissner M, Stein M, Urbich C et al. PPARα activators inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 expression by repressing Sp1-dependent DNA binding and transactivation. *Circ Res*, 2004, 94: 324–332.
18. Tomizawa A, Hattori Y, Inoue T et al. Fenofibrate suppresses microvascular inflammation and apoptosis through adenosine monophosphate-activated protein kinase activation. *Metabolism*, 2011, 60: 513–522.
19. Marx N, Sukhova GK, Collins T et al. PPARα activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation,* 1999, 99: 3125–3131.
20. Ibarra-Lara L, Hong E, Soria-Castro E et al. Clofibrate PPARα activation reduces oxidative stress and improves ultrastructure and ventricular hemodynamics in no-flow myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60: 323–334.
21. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. ACCORD Study Group. ACCORD Eye Study GroupEffects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010, 363: 233–244.
22. Morton J, Zoungas S, Li Q et al. ADVANCE Collaborative Group. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care*, 2012, 35(11): 2201–2206.
23. Ibrahim AS, Tawfik AM, Hussein KA et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits retinal microvascular dysfunction induced by 12/15-lipoxygenase-derived eicosanoids. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(3): 290-298.
24. Ibrahim AS, Elshafey S, Sellak H et al. A lipidomic screen of hyperglycemia-treated HRECs links 12/15-Lipoxygenase to microvascular dysfunction during diabetic retinopathy via NADPH oxidase. *J Lipid Res*, 2015, 56(3): 599-611.
25. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24(1): 87-138.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фармсубстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.

Реклама

КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

10.21518/2079-701X-2017-3-48-53

Е.В. БИРЮКОВА, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

РОЛЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА

В ДИАГНОСТИКЕ И УЛУЧШЕНИИ ПРОГНОЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Пристальное внимание к проблеме сахарного диабета (СД) связано с растущей распространенностью заболевания и опасностью развития многочисленных сосудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей), в развитии которых ключевое значение имеет хроническая гипергликемия. В 2011 г. ВОЗ приняла решение о возможности использования в качестве диагностического критерия СД уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Неоценима роль HbA1c при выборе сахароснижающей терапии. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом», стратификация лечебной тактики у больных с впервые установленным СД2 определяется в зависимости от исходного HbA1c [1].

Ключевые слова: *сахарный диабет, осложнения сахарного диабета, гликированный гемоглобин.*

E.V. BIRYUKOVA, MD, Prof.
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

THE ROLE OF GLYCATED HEMOGLOBIN IN THE DIAGNOSIS AND IMPROVED PROGNOSIS OF DIABETES MELLITUS

The focus on the problem of diabetes mellitus (DM) is associated with the increasing prevalence of the disease and the risk for the development of many vascular complications (nephropathy, retinopathy, lesions of the great vessels of the heart, brain, peripheral vascular disease of the lower limbs), in the development of which chronic hyperglycemia plays a crucial role. In 2011, the WHO decided that glycated hemoglobin (HbA1c) could be used as the diagnostic criterion for diabetes. The role of HbA1c in the choice of hypoglycemic therapy is invaluable. According to the Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients, stratification of treatment strategy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes is determined by the initial HbA1c.

Keywords: *diabetes mellitus, complications of diabetes, glycated hemoglobin.*

По данным Международной федерации диабета (IDF), на 2015 г. в мире насчитывается более 415 млн человек, больных сахарным диабетом (СД) [15]. Эта цифра с каждым годом быстро растет [1, 6].

На долю СД 2-го типа (СД2) приходится 90% случаев заболевания. С учетом скрытого течения этого типа диабета истинная распространенность заболевания в целом выше в 3–4 раза. СД2 представляет собой фактор высокого риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза, при этом вероятность развития сердечно-сосудистого события значимо возрастает уже на стадии преддиабета [5, 12, 30]. В связи с этим важно своевременно выявлять людей с нарушением толерантности к глюкозе, ведь у большинства из них постепенно развивается явный СД, который можно предотвратить изменением образа жизни. К моменту диагностики СД2 у половины пациентов присутствуют различные осложнения заболевания, которые приводят к ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смертности. Результаты исследования CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – Type 2) продемонстрировали, при диагностике СД2 различные осложнения имели 60% обследованных [18]. Столь серьезная ситуация во многом определяется поздней диагностикой заболевания, когда от момента его появления до обнаружения проходит более 10 лет [5, 30].

Последствия СД обусловливают огромные экономические затраты для систем здравоохранения, поскольку около 80% затрат на лечение СД связано именно с терапией сосудистых осложнений. Так, присоединение диабетических осложнений в среднем удорожает лечение в 3–10 раз [3, 18] (*табл. 1*).

Повышение эффективности ранней диагностики СД и обеспечение оптимального лечения рассматривается сегодня как приоритетная задача медицины. Окончательный диагноз СД уточняется рядом лабораторных исследований, основанных на диагностических критериях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999–2006) (*табл. 2*) [1].

Таблица 1. Стоимость амбулаторного обследования и лечения одного больного СД в течение одного года (расчет произведен по стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД, утверждены МЗ СР РФ в 2007 г.)

Характеристика осложнений СД	Стоимость (руб./год)
СД без осложнений (на инсулинотерапии)	37 900
СД + нефропатия (стадия протеинурии)	136 600
СД + нефропатия (додиализная стадия ХПН)	462 500
СД + ретинопатия (пролиферативная стадия)	92 200
СД + диабетическая стопа (трофические язвы)	115 200
СД + ИБС	157 800

Цитировано из Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет*, 2007, 3: 55-57.

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
СД		
Натощак	⩾ 6,1	⩾ 7,0
Через 2 ч после ПГТТ	⩾ 11,1	⩾ 11,1
Или случайное определение**	⩾ 11,1	⩾ 11,1
Нарушение толерантности к глюкозе		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
Через 2 ч после ПГТТ	⩾ 7,8 и < 11,1	⩾ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	⩾ 5,6 и < 6,1	⩾ 6,1 и < 7,0
Через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	< 7,8

Примечание. *ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест. «Натощак» означает уровень глюкозы утром после предварительного голодания не менее 8 ч и не более 14 ч.
** Измерение уровня глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

В 2011 г. перечень критериев лабораторной диагностики расширился. ВОЗ приняла решение о возможности использования в качестве диагностического критерия СД уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). При этом диагностический тест должен быть выполнен с использованием метода определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с референсными значениями с NGSP (Национальная программа по стандартизации гликогемоглобина, США [1, 17].

К моменту диагностики СД2 у половины пациентов присутствуют различные осложнения заболевания, которые приводят к ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смертности

Напомним, что гемоглобин альфа-1 (HbA1) образуется при гликировании N-терминального валина β-цепи молекулы гемоглобина А, содержащегося в эритроцитах, отражая процент гемоглобина крови, необратимо соединенного с глюкозой [7]. Реакция гликирования необратима, скорость ее пропорциональна уровню глюкозы в крови. Гликирование – сложная цепь метаболических неферментативных процессов, протекает в течение всей жизни эритроцита (около 120 дней). Установлено, что гликирование осуществляется через стадию образования альдимина (так называемые «основания Шиффа» между альдегидом углеводов и аминогруппой), сравнительно нестойкого, «обратимого» соединения (*рис. 1*). Далее альдимин посредством химического преобразования (преобразование Амадори) превращается в относительно стойкое, «необратимое» соединение кетоамин [2]. Образовавшийся кетоамин остается присоединенным к белку на весь период его жизни. HbA1 разделяется на подгруппы в зависимости от присоединенного углевода (HbA1a, A1b, A1c). HbA1c содержит одну молекулу глюкозы и составляет 60% гликированной фракции, остальное количество приходится на HbA1a и HbA1b [25, 29]. Иными словами, HbA1c – преобладающая фракция HbA1, циркулирующего в крови, интегральный показатель, характеризующий состояния углеводного обмена за предшествующие 3 мес., но наибольшее влияние оказывают последние 30 дней перед взятием анализа (50% величины HbA1c обусловлено ими). В отличие от HbA1c измерение глюкозы крови дает представление об уровне глюкозы крови лишь на момент исследования [7]. У здоровых людей концентрация HbA1c в крови колеблется до 5,7%. У больных СД уровень HbA1c зависит от степени гипергликемии: чем выше уровень HbA1c, тем выше была гликемия за последние три месяца и, соответственно, больше риск развития осложнений СД [26, 29].

Уровень HbA1c ⩾ 6,5% является диагностическим критерием СД дополнительно к определению уровня глюкозы крови натощак и тесту на толерантность к глюкозе [24] (*табл. 3*). В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз СД должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы [1]. Для проведения анализа на HbA1c берется несколько капель капиллярной крови из пальца. Анализ может быть сделан в любое время, проведение забора крови натощак не обязательно, поскольку на результатах исследования это не отражается.

В первом масштабном Всероссийском исследовании NATION, направленном на активное выявление распространенности скрытого СД у взрослого населения России с помощью оценки HbA1c, СД2 был диагностирован у 5,4% населения, а у 19% был выявлен преддиабет [4]. В исследовании, проводившемся в 63 субъектах РФ, приняли участие 26 620 человек, проживающих в 188 населенных пунктах, из которых 98 – крупные города. Выборка

Таблица 3. Уровень HbA1c в диагностике нарушений углеводного обмена

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

представила собой модель населения России, которая воспроизводит структуру взрослого населения Российской Федерации от 20 до 79 лет.

Уровень HbA1c ≥ 6,5% является диагностическим критерием СД дополнительно к определению уровня глюкозы крови натощак и тесту на толерантность к глюкозе

Следует отметить, что HbA1c обладает рядом преимуществ по сравнению с глюкозой плазмы натощак [2, 5, 7]:

- не требуется состояние натощак, что удобнее для проведения скрининга;
- лучшая преаналитическая стабильность;
- меньшая вариабельность значений в разные дни (зависящая от стрессов, заболеваний).

В свою очередь, к недостаткам этого показателя относится более высокая стоимость определения, неполная корреляция между уровнем HbA1c и средним уровнем глюкозы, ложные значения HbA1c у больных анемиями, гемоглобинопатиями.

Содержание HbA1c в крови характеризует уровень постпрандиальной и препрандиальной гликемии, при этом существует прямая зависимость между значениями HbA1c и уровнем гликемии (*табл. 4*) [1]. Сопоставление уровня HbA1c, среднего уровня гликемии, полученных при самоконтроле в течение трех месяцев у больных СД 1-го типа (СД1) и СД2, показало, что на уровень HbA1c оказывает влияние средний уровень гликемии, но не ее вариабельность [8].

Таблица 4. Соответствие значений HbA1c и целевых значений пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (ППГ)

HbA1c,%	Глюкоза плазмы натощак/ перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

Результаты исследований говорят о том, что относительный уровень постпрандиальной гликемии (ППГ) в средних показателях гликемии увеличивается по мере снижения уровня HbA1c. В частности, Monnier L. и соавт. оценивали относительный вклад гликемии натощак и ППГ в интегральный показатель гликемии – HbA1c у больных СД2 с различной степенью гликемического контроля [19]. Как оказалось, у лиц с уровнями HbA1c <7,3% доминирует ППГ, вклад которой составлял около 70%. У пациентов с более высоким уровнем HbA1c доминирующим фактором является не ППГ, а гликемия натощак; при HbA1c >9,3% доля ППГ составляла ≈ 40%.

Оценка уровня HbA1 – это относительно новый подход в диагностика СД, который в настоящее время не может рассматриваться как полностью стандартизированный [4]. Кроме того, уровень HbA1c не отражает вариабельность гликемии, которая доказанно является существенным фактором риска развития и прогрессирования диабетических осложнений [7]. На практике следует обращать внимание на то, что целый ряд факторов и состояний могут повлиять на значение HbA1c. В частности, при высоком уровне глюкозы в крови могут наблюдаться низкие значения HbA1c, что типично для состояний, влияющих на средний срок жизни эритроцитов крови (гемолитическая болезнь) или при значительной недавней потере крови (увеличение доли молодых эритроцитов). Высокие значения HbA1c при нормальном уровне глюкозы были обнаружены при железодефицитной анемии (увеличение доли старых эритроцитов), дефиците витамина B12 и фолиевой кислоты [2, 16]. Эти обстоятельства обязательно должны быть учтены при клинической интерпретации значений HbA1c.

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом», стратификация лечебной тактики у больных с впервые установленным СД2 определяется в зависимости от исходного HbA1c

В настоящее время важность и значимость гликемического контроля в эффективном лечение СД и профилактике развития осложнений заболевания неопровержима [12, 23, 26, 30]. В реальной клинической практике врачей интересуют ответы на ряд принципиальных вопросов, касающихся повышения эффективности лечения и улучшения прогноза пациентов с СД:

- до какого предела следует стремиться снижать уровень HbA1c у различных категорий пациентов (с учетом его нормативных показателей у лиц без нарушения углеводного обмена);
- какая оптимальная величина HbA1c будет соответствовать наименьшему риску микро- и макрососудистых осложнений СД;
- каковы преимущества более жесткого гликемического контроля – HbA1c < 6,5% – и безопасен ли он в сравнении со стандартным лечением?

Изменив и расширив наши представления о природе, эволюции и последствиях СД, результаты ключевых исследований (UKPDS, DCCT, STENO-2, ACCORD, VADT и ADVANCE) внесли важный вклад в понимание и решение проблем терапии СД. Результаты этих исследований заслуживают пристального внимания и должны стать частью повседневной клинической практики.

Данные клинического исследования DCCT показали (*рис. 2*), что поддержание оптимального уровня глюкозы в крови в значительной степени снижает риск развития поздних осложнений у больных

СД1: риск возникновения ретинопатии – на 76%; прогрессирование ретинопатии – на 54%; частоты нейропа-

Рисунок 1. **Реакция гликирования**

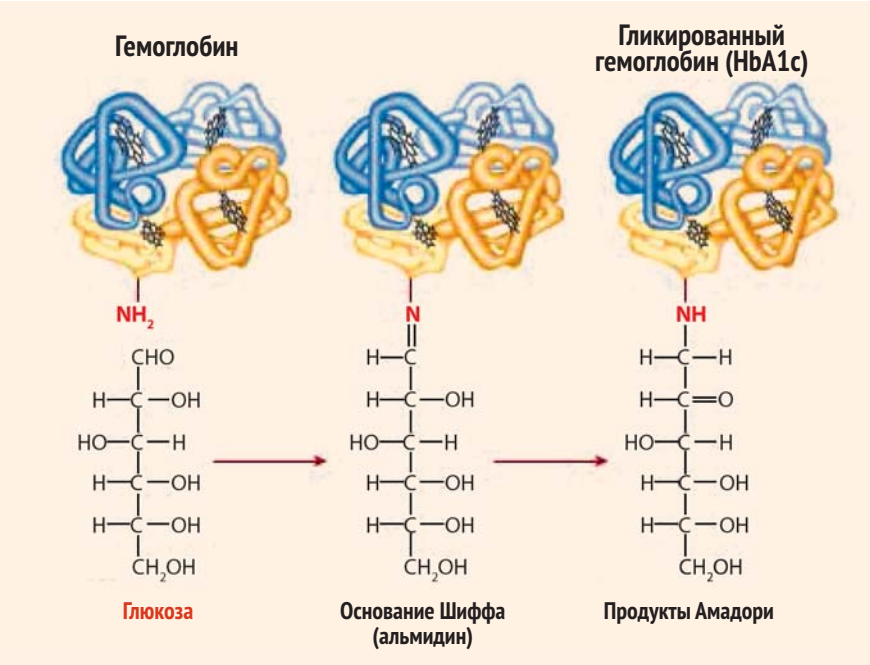
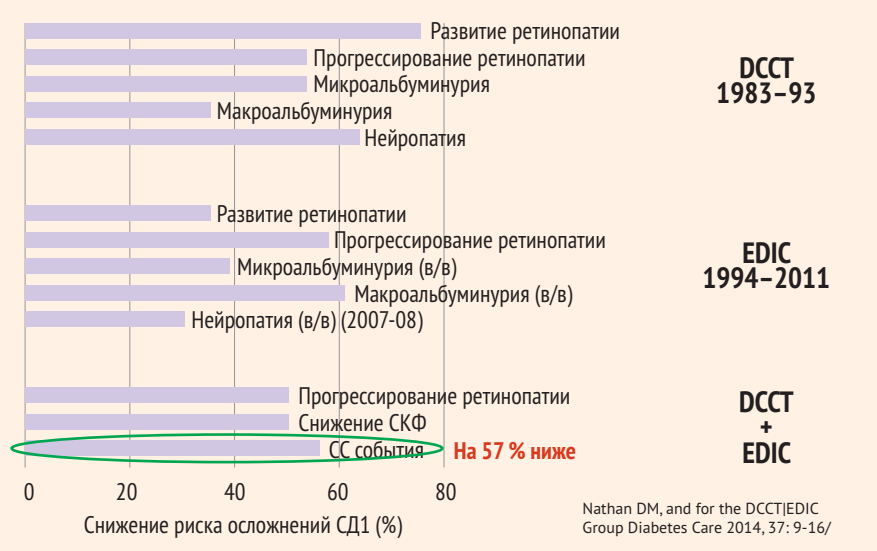


Рисунок 2. **Осложнения СД1: интенсивная терапия в сравнении с традиционной**



тии – на 60%; уменьшение числа случаев микроальбуминурии – на 39% [14]. Дополнительные аргументы в пользу раннего интенсивного контроля гликемии при СД 1-го типа были получены в исследовании EDIC, программа последующего наблюдения за участниками исследования DCCT) (*рис. 1*) [20].

Исследование UKPDS с участием пациентов с впервые выявленным СД2 показало достоверные преимущества жесткого и непрерывного контроля гликемии, близкого к норме, как надежного метода профилактики хронических диабетических осложнений [26]. Так, снижение уровня HbA1c на 1% у больных с СД2 снижает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда на 14%, микрососудистых осложнений на 37% и заболеваний периферических сосудов на 43% [13, 28]. Согласно результатам долговременного наблюдения (20 лет) за пациентами, участвовавшими в UKPDS, лица, которые изначально получали интенсивную сахароснижающую терапию, имели более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности по сравнению с больными, у которых применялся стандартный терапевтический подход [13]. Иначе говоря, у пациентов с СД2 без тяжелых осложнений и с достаточно большой ожидаемой продолжительностью жизни отдаленные положительные эффекты интенсивной терапии явно перевешивают риск развития неблагоприятных последствий.

В отличие от Британского проспективного исследования диабета в других исследованиях участвовали пациенты со средней длительно-

Таблица 5. **Сравнительная характеристика исследований UKPDS, ACCORD, VADT и ADVANCE**

Параметр	UKPDS	VADT	ACCORD	ADVANCE
Число пациентов	4209	1791	10251	11140
Средний возраст на момент включения, годы	53	60	62	66
Средняя длительность СД на момент включения, годы	0	11,5	10	8,5
Средняя длительность исследования, годы	~ 10	5,6	3,4	5
HbA1c на момент включения, %	7,1	9,4	8,1	7,5
HbA1c при завершении исследования (интенс. *vs.* станд.), %	7,9 / 7,0	6,9 / 8,4	6,4 / 7,5	6,5 / 7,3
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, %	0	45	35	32

Таблица 6. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

Наличие тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	Целевые показатели HbA1c		
	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет*
НЕТ	<6,5%	<7,0%	<7,5%
ДА	<7,0%	<7,5%	<8,0%

*ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

стью заболевания 8–10 лет, имеющие факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии [9–12] (*табл. 5*). Как продемонстрировали результаты исследования VADT, достижение целей гликемического контроля должно осуществляться менее агрессивно [9]. Итоги исследования ACCORD позволяют предположить, что очень интенсивное лечение, направленное на достижение цели HbA1c ≤6%, может оказаться опасным, по крайней мере у лиц старшего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или с многочисленными факторами кардиоваскулярного риска [10, 11]. Однако следует отметить, что терапевтическая тактика в исследовании ACCORD характеризовалась достаточно быстрым темпом снижения HbA1c: в течение года показатель снизился с 8,3 до 6,4% (на 1,9%).

В первом масштабном Всероссийском исследовании NATION, направленном на активное выявление распространенности скрытого СД у взрослого населения России с помощью оценки HbA1c, СД2 был диагностирован у 5,4% населения, а у 19% был выявлен преддиабет

Напротив, исследование ADVANCE продемонстрировало безопасную и эффективную тактику достижения оптимального гликемического контроля у больных СД2, в т. ч. имеющих высокий сердечно-сосудистый риск [10]. Она заключалась в интенсивном, но не агрессивном, постепенном снижение уровня HbA1c – не более 0,5–0,6% в год [21].

Таким образом, в долгосрочной перспективе пациенты выигрывают от максимально жесткого гликемического контроля, начиная сразу после постановки диагноза. В то же время чрезмерные усилия по нормализации HbA1c могут быть вредны пациентам с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями [12, 24, 29].

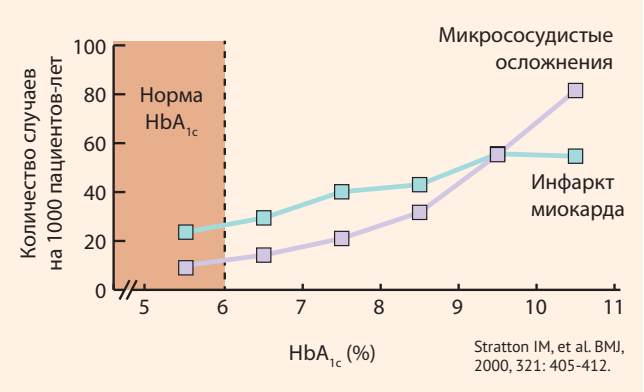
Большой интерес представляют результаты крупного метаанализа, проведенного Ray K.K. Это обобщенный анализ с использованием оригинальных данных, полученных в пяти крупнейших, постоянно цитируемых исследованиях в области диабета; во всех исследаваниях наблюдение составило 163 000 человеко-лет [22]. Согласно результатам, средний уровень HbA1c оказался на 0,9% ниже у участников исследований с интенсивным контролем гликемии по сравнению с теми, кто находился на стандартной терапии. Интенсивный контроль гликемии сопровождался снижением несмертельного инфаркта миокарда и случаев ИБС соответственно на 17 и 15%, но не влиял на частоту инсультов и смертность от всех причин.

В 2010 г. Американская диабетологическая ассоциация (ADA) предложила определять индивидуальный HbA1c у пациентов с СД [24]. Среди факторов, определяющих выбор индивидуального целевого уровня HbA1c, учитывается возраст пациента, ожидаемая продолжительность жизни, наличие серьезных осложнений, наличие тяжелых гипогликемий (*табл. 6*), что отражает персонифицированный подход к каждому больному в выборе фармакотерапии, который приобретает все большее значение [1, 24]. В настоящее время после формулировки диагноза пациенту с СД рекомендуется указывать целевой уровень HbA1c [1].

В настоящее время HbA1c также широко используется в клинической практике в качестве предиктора сосудистых осложнений (*рис. 3*) [22, 28]. В частности, неудовлетворительный гликемический контроль ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) даже у молодых больных с СД2, у которых возрастание уровня HbA1c на 1% связано с 30%-ным увеличением толщины КИМ (27). Этот показатель играет важную роль при выборе лечения и оценки его эффективности [1, 23, 24].

Неоценима роль HbA1c при выборе сахароснижающей терапии. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом», стратификация лечебной тактики у больных с впервые установленным СД2 определяется в зависимости от исходного HbA1c [1]. При исходном уровне HbA1c 6,5–7,5%, начинать лечение можно с монотерапии; при этом эффективным считается темп снижения HbA1c > 0,5% за 6 мес. наблюдения. Начинать лечение с комбинации двух сахароснижающих препаратов с разным механизмом действия рекомендуется при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0%; эффективным считается темп снижения HbA1c > 1,0% за 6 мес. наблюдения. При исходном уровне HbA1c

Рисунок 3. Взаимосвязь уровня HbA_{1c} и рисков сосудистых осложнений



>9,0%, т. е. выраженной глюкозотоксичности, требуется назначение инсулинотерапии при выраженных клинических симптомах декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.) или комбинации инсулина с неинсулиновыми препаратами при отсутствии таких признаков.

Исследование HbA1c используется обычно для оценки эффективности проводимой сахароснижающей терапии СД: значения HbA1c выше индивидуального целевого уровня говорят о необходимости интенсификации терапии [1, 24]. Причем любая интенсификация сахароснижающей терапии наиболее эффективна, когда уровень HbA1c у пациента не превышает целевой более 0,5–1%. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Российской федеральной целевой программы «Сахарный диабет», определение концентрации HbA1c должно проводиться у каждого больного СД с регулярностью 4 раза в год.

Подводя итоги, следует отметить, что последние национальные рекомендации, рекомендации ADA, ВОЗ подчеркивают необходимость ранней диагностики СД.

Снижение уровня HbA1c на 1% у больных с СД2 снижает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда на 14%, микрососудистых осложнений на 37% и заболеваний периферических сосудов на 43%

В настоящее время определение HbA1c служит важным диагностическим критерием СД, является незаменимым в мониторинге углеводного обмена, в оценке эффективности сахароснижающей терапиии и имеет доказанное влияние на прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 7-й выпуск, Москва, 2015.
2. Багаев А.В. Лабораторные методы определения гликированного гемоглобина. *Клинико-лабораторный консилиум,* 2009, 3: 88-92.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. *Сахарный диабет,* 2007, 3: 55-7.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет,* 2016, 19(2): 104-112.
5. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестакова М.В. М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. 808 с.
6. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol,* 2012, 8: 228-236.
7. Cohen RM, Smith EP. Frequency of HbA1c discordance in estimating blood glucose control. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care,* 2008, 11: 512-517.
8. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA1c Affected by Glycemic Instability. *Diabetes Care,* 2003, 26(10): 2728-2733. doi: 10.2337/diacare.26.10.2728.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med,* 2009, 360: 129-39.
10. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N. Engl. J. Med*., 2008, 358: 2630-3.
11. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*., 2008, 358: 2545–59.
12. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med,* 2008, 3(58): 2545–59.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med,* 2008, 359: 1577-89.
14. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med*., 1993, 329(14): 977–986.
15. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. http://www.diabetesatlas.org.
16. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL, Kim C, Bullard KM, Herman WH and Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C levels among adults without diabetes in the national health and nutrition examination survey, 1999–2006. *Diabetes Care*, 2010, 33: 780-785. doi:10.2337/dc09-0836
17. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE. NGSP Steering Committee. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clin Chem,* 2001, 47(11): 1985–1992.
18. Massi-Benedetti M. The Cost of Diabetes in Europe – Type II: the CODE-2 Study. *Diabetolody,* 2002, 45(7): S1-4.
19. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care,* 2003, 26(3): 881–885.
20. Nathan DM, and for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care,* 2014, 37: 9-16. https://doi.org/10.2337/dc13-2112.
21. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE Collaborative Group.. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med,* 2008, 358: 2560-72.
22. Ray KK, Rao S, Seshasai K et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet,* 2009, 373: 1765-72.
23. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med,* 2004, 141: 421-431.
24. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care,* 2011, 34(1): S13.
25. Shaklai N, Garlick RL, Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of human serum albumin alters its conformation and function. *J Biol Chem,* 1984, 259(6): 3812–3817.
26. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetesprospective observation study. *BMJ,* 2000 Aug 12, 321(7258): 405-412.
27. Shah AS, Dolan LM, Kimball TR et al. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*., 2009, 94(10): 3740–3745.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet,* 1998, 352: 837-53.
29. Weykamp C, John WG, Mosca A. A Review of the Challenge in Measuring Hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol,* 2009, 3(3): 439-445.
30. Zoungas S, Patel A. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the impact of preventative therapies. *Ann N Y Acad Sci,* 2010, 1212(1): 29–40.

10.21518/2079-701X-2017-3-54-57

А.Ф. ВЕРБОВОЙ, д.м.н., профессор, **Л.А. ШАРОНОВА**, к.м.н., **С.А. БУРАКШАЕВ**, к.м.н., **Е.В. КОТЕЛЬНИКОВА**, к.м.н.
Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

В статье описаны наиболее часто возникающие заболевания со стороны кожи и слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом: механизмы их возникновения, методы профилактики.

Ключевые слова: *сахарный диабет, дерматозы, патология слизистой полости рта и кариес, профилактика.*

A.F. VEREBOVOY, MD, Prof., L.A. SHARONOVA, PhD in Medicine, S.A. BURAKSHAEV, PhD in Medicine, E.V. KOTELNIKOVA, PhD in Medicine
Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia

CHANGES OF SKIN AND ORAL MUCOSA IN DIABETES MELLITUS AND THEIR PREVENTION

In article the most often arising diseases from skin are described and a mucosa of an oral cavity at patients with a diabetes mellitus: mechanisms of their emergence, prophylaxis methods.

Keywords: *diabetes mellitus, dermatitis, oral mucosa disease and caries, prevention.*

Эксперты Всемирной диабетической федерации (IDF) прогнозируют, что количество больных сахарным диабетом к 2030 г. увеличится в 1,5 раза и достигнет 552 млн человек, а доля населения с метаболическим синдромом увеличится до 800 млн человек. Именно из этой группы на 15% ежегодно пополняется количество больных сахарным диабетом [1]. Важно отметить, что на одного пациента с установленным диагнозом этого заболевания приходится один больной с недиагностированной болезнью. Чаще своевременно не диагностируется эта патология у мужчин, чем у женщин [2, 3].

Любой врач при осмотре пациента, в том числе терапевт и эндокринолог, встречается с жалобами и патологическими изменениями со стороны кожи и слизистой оболочки полости рта. Эти изменения при сахарном диабете встречаются у большинства пациентов и нередко являются одним из первых симптомов данного заболевания. Проявления могут носить длительный, рецидивирующий характер и на фоне некомпенсированного сахарного диабета плохо поддаются лечению.

Учитывая темпы распространения сахарного диабета, большое количество недиагностированных нарушений углеводного обмена, изменения со стороны кожи, слизистой полости рта, легко доступные для осмотра, могут помочь вовремя поставить диагноз у пациента.

Кожа человека представляет собой многофункциональный и наиболее совершенный в природе сложный орган. Он функционирует не сам по себе, а тесно связан со всеми внутренними органами и системами. Кожа – самый доступный для исследования орган. Именно состояние и внешний вид кожи часто становятся индикатором тех или иных расстройств, развивающихся в организме, могут прояснить диагноз при многих внутренних болезнях, в т. ч. и при сахарном диабете.

Кожа человека состоит из трех слоев: эпидермиса, собственно кожи, или дермы, и подкожно-жировой клетчатки, или гиподермы.

Кожа обладает рядом функций – защитной, терморегулирующей, рецепторной, экскреторной, всасывающей, дыхательной, под влиянием ультрафиолетового облучения в ней образуется витамин D3.

С возрастом в коже снижаются процессы регенерации эпидермиса, возрастает восприимчивость к действию повреждающих факторов (в особенности УФ-лучей), уменьшается выделение пота, снижается работа сальных желез. Страдает защитная функция, увеличивается потеря витамина Д. Кожа теряет свою гидрофильность, обезвоживается, сосуды кожи склерозируются – все это приводит к постепенной ее атрофии, потере эластичности, появлению складчатости и морщинистости рельефа эпидермиса.

Патогенез поражения кожи при сахарном диабете сложен. В его основе лежит нарушение углеводного обмена, однако и другие факторы оказывают значимую роль. Гипергликемия приводит к вне- и внутриклеточному обезвоживанию, нарушению стабильности клеточных мембран и, как следствие, энергетического метаболизма клеток кожи, сальных и потовых желез. Эти изменения приводят к нарушению нормального восстановления эпидермиса и формированию защитной жировой пленки. Визуально это проявляется выраженной сухостью, снижением эластичности и тургора кожи, появлением шелушения и гиперкератозов в участках трения или давления.

Наличие у пациентов гиперинсулинемии и инсулинорезистентности приводит к избыточному связыванию инсулина с рецепторами инсулинподобного фактора роста 1 кератоцитов и фибробластов и, как следствие, к эпидермальной гиперплазии (гиперкератозу). Аутоиммунные механизмы играют более значимую роль у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, при этом структурные единицы кожи повреждаются иммунными комплексами.

При неконтролируемом диабете неспособность метаболизировать и освобождать насыщенные триглицеридами хиломикроны и липопротеины очень низкой плот-

ности может приводить к значительному повышению уровня триглицеридов плазмы и накоплению их в коже. Нарушение липидного обмена способствует развитию и прогрессированию у всех пациентов сахарным диабетом процесса артеросклероза.

Учитывая темпы распространения сахарного диабета, большое количество недиагностированных нарушений углеводного обмена, изменения со стороны кожи, слизистой полости рта, легко доступные для осмотра, могут помочь вовремя поставить диагноз у пациента

Помимо метаболических причин, в формировании нарушений со стороны кожи и ее придатков большую роль играет нарушение их трофики за счет имеющейся у пациента с сахарным диабетом ангио- и полинейропатии. Повышенный уровень сахара в крови на протяжении длительного времени может привести к поражению кровообращения как в крупных артериях, так и в мелких сосудах (капиллярах), которые помогают доставлять питательные вещества к клеткам кожи – обеспечивают ее трофику. В сочетании с атеросклерозом крупных сосудов эти микроваскулярные нарушения способствуют образованию диабетических язв. Большинство пациентов с длительно некомпенсированным сахарным диабетом имеют потерю чувствительности в ногах к болевым, температурным и тактильным воздействиям, нарушение зависимой от иннервации выделительной функции кожи. Это приводит к образованию гиперкератозов, нарушению трофики кожи, травмированию кожи нижних конечностей, часто незаметной для самого пациента.

Есть мнение, что в основе обеднения кожи кровеносными сосудами и нервными структурами лежит избыточное образование свободных радикалов, основным из которых является супероксид. Он нарушает деятельность митохондрий, обеспечивающих энергетические потребности, и приводит к гибели клеток. Защитную роль в этом случае выполняет фермент супероксиддисмутаза, он является «ловушкой» для супероксида. Однако при сахарном диабете образование супероксиддисмутазы снижается, и это является одной из причин поражения кожи.

Ангио- и нейропатия увеличивает риск повреждения кожи пациентов с сахарным диабетом, при этом страдают процессы заживления. Эти изменения в совокупности с хронической гипергликемией способствуют присоединению инфекционного компонента – бактериальной и грибковой инфекции.

В настоящее время описаны десятки видов дерматозов, которые либо предшествуют сахарному диабету, либо развиваются на фоне заболевания. Существует несколько классификаций поражений кожи при сахарном диабете (СД). В их основе лежит клиническая характеристика и некоторые аспекты патогенеза кожных изменений. Данные классификации практически не отличаются и лишь дополняют друг друга. Так, согласно классификации Хлебниковой А.Н., Марычевой Н.В. (2011) [4], условно патологию кожи при сахарном диабете подразделяют на пять основных групп:

1) дерматозы, связанные с СД;
2) патология кожи, связанная с СД и инсулинорезистентностью;
3) патология кожи, ассоциированная с ангиопатией;
4) идиопатические высыпания;
5) бактериальные и грибковые инфекции.

В классификации, описанной Andrea A. Kalus, Andy J. Chien, John E. Olerud (2012) [5], выделяют следующие группы диабет-ассоциированных кожных поражений:

1) кожные проявления сахарного диабета, ассоциированные с метаболическими, васкулярными, неврологическими или иммунными нарушениями (диабетическая склередема, диабетическая хейропатия (ограничение подвижности суставов) и склеродермоподобный (паренеопластический) синдром, черный акантоз, эруптивные ксантомы, кожные инфекции (бактериальные, грибковые));
2) заболевания, связанные с сахарным диабетом, с неясным патогенезом (липоидный некробиоз, кольцевидная гранулема, диабетический пузырь, диабетическая дермопатия).

Наиболее уязвимыми для проникновения инфекции являются стопы. Из-за нарушения нервной проводимости (диабетическая нейропатия) при диабете снижена болевая чувствительность нижних конечностей, а нарушения капиллярного кровотока (микроангиопатия) резко снижают скорость регенерации кожных покровов. Вследствие нейро- и ангиопатии начинают страдать и костно-мышечные структуры стопы: при ходьбе человек ставит стопу неровно, и основная нагрузка ложится на какой-либо участок стопы, травмируя его, – появляются гиперкератозы (мозоли, натоптыши) и трещины, а в последующем и язвы. Таким образом, даже незначительные повреждения, оставаясь долгое время незамеченными, могут привести к развитию тяжелого осложнения сахарного диабета – синдрома диабетической стопы – основной причины ампутации нижних конечностей при сахарном диабете.

Гипергликемия приводит к вне- и внутриклеточному обезвоживанию, нарушению стабильности клеточных мембран и, как следствие, энергетического метаболизма клеток кожи, сальных и потовых желез

Для профилактики микротрещин и других повреждений кожи пациенту, страдающему сахарным диабетом, каждый день необходимо выполнять простые гигиенические процедуры по уходу за ногами. Для диабетиков в поликлиниках работают кабинеты «Диабетическая стопа». Разработаны специальные Правила по уходу за ногами.

Сегодня больные сахарным диабетом могут найти в аптеках все необходимое для специального ухода за кожей. Достаточный выбор эффективных и доступных средств поможет сделать тщательный уход за кожей при

сахарном диабете хорошей привычкой, улучшить качество жизни больных и избежать развитие ряда серьезных осложнений. Наиболее широкой линией специализированного ухода за кожей при СД является российская разработка – серия кремов ДиаДерм.

При неконтролируемом диабете неспособность метаболизировать и освобождать насыщенные триглицеридами хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности может приводить к значительному повышению уровня триглицеридов плазмы и накоплению их в коже

По оценке эффективности применения средств косметики серии ДиаДерм, проведенной на базе кафедры дерматовенерологии и клинической микологии с курсом лабораторной диагностики и лабораторной микологии РМАПО (Москва), у больных сахарным диабетом наблюдается выраженный увлажняющий и регенерирующий эффект, что клинически проявляется в виде значительного улучшения кожного статуса у таких больных, а также профилактический эффект защиты кожи стоп пациентов от микотической инфекции у крема ДиаДерм Защитный. Результаты объективных исследований свидетельствуют о тенденции к нормализации функциональных показателей кожи (увлажненность, жирность, pH, показатели лазерной оптикофотометрии) при использовании кремов ДиаДерм Защитный и ДиаДерм Смягчающий.

В исследовании высокую эффективность показал и крем-тальк ДиаДерм для лечения опрелостей в крупных кожных складках у пациентов с сахарным диабетом. Данный крем обладает выраженным подсушивающим эффектом, противовоспалительной и антисептической активностью. Все пациенты отмечали удобство в использовании и приятную текстуру крем-талька. По субъективным оценкам пациентов, заметный подсушивающий эффект от применения препарата отмечается уже после 1-2-кратного использования. Неприятные субъективные ощущения зуда, болезненности и повышенная чувствительность купировались через 2–3 дня после начала применения.

Таким образом, регулярное использование кремов серии ДиаДерм является важным мероприятием по профилактике микотических и язвенных поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом, а крем-тальк ДиаДерм может быть рекомендован для лечения повышенной потливости, опрелостей и профилактики микотической и бактериальной инфекции в крупных кожных складках.

Также в серии представлены: крем для ног ДиаДерм Интенсив 10% мочевины для устранения сухих мозолей и натоптышей, крем для кожи тела ДиаДерм Регенерирующий для ускорения заживления микроповреждений кожи (места инъекций инсулина, забора капиллярной кожи на анализ), крем для рук и ногтей ДиаДерм для ухода за очень сухой кожей рук.

Специально для больных сахарным диабетом были разработаны и кремы Диаультрадерм. Положительная оценка была дана протестированным на кафедре эндокринологии и диабетологии ФУВ РГМУ кремам Диаультрадерм АКВА с высоким содержанием супероксиддисмутазы и Диаультрадерм Сильвер. Было показано, что ежедневное использование крема Диаультрадерм Аква способствует регидратации кожи, сохранению ее эластичности, снижает риск образования трещин. При длительном применении отмечается снижение интенсивности образования гиперкератозов. Большинство пациентов дали положительные отзывы о применении крема Диаультрадерм Аква, отметив его хорошую впитываемость и быстроту достижения видимого положительного эффекта.

Крем Диаультрадерм Сильвер, содержащий в своем составе, помимо традиционной мочевины и увлажняющих компонентов, нитрат серебра (нецитотоксичный антисептик с широкой бактерицидной и фунгицидной активностью), был протестирован у пациентов с трещинами и микротрещинами кожи, преимущественно в пяточных областях. На фоне применения указанного крема отмечено быстрое заживление трещин кожи, купирование местного воспаления при отсутствии видимых негативных реакций на тестируемый крем. В отличие от применения местных антибиотиков и антисептиков, препараты серебра могут применяться длительное время без риска формирования антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Есть мнение, что в основе обеднения кожи кровеносными сосудами и нервными структурами лежит избыточное образование свободных радикалов, основным из которых является супероксид

При сахарном диабете происходят изменения и в слизистой оболочке рта. Истончается эпителиальный слой, уменьшается размер клеточных элементов, утолщаются эластические волокна, происходит разволокнение коллагеновых пучков. При этом заболевании нарушается выделение слюны (снижается ее качества и количество), что благоприятствует развитию патологии слизистой полости рта и кариеса, вынуждая таких больных чаще обращаться к стоматологу. По данным литературы, стоматологическое здоровье у больных сахарным диабетом ухудшается [6]:

- Наблюдается ускоренное прорезывание постоянных зубов у детей, сопровождающееся гингивитом.
- Отмечаются структурные изменения слюнных желез, нарушение слюноотделения и биохимические сдвиги в составе слюны, что, в свою очередь, вызывает ксеростомию (сухость во рту) и развитие дальнейших осложнений: множественный кариес, кандидоз, галитоз.
- Повышается восприимчивость к кариесу, увеличивается вероятность потери зубов; все это сопряжено с высоким уровнем гликированного гемоглобина.

■ На фоне системной иммунодепрессии развиваются хронические заболевания слизистой оболочки полости рта (красный плоский лишай, рецидивирующий афтозный стоматит, рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые стоматиты), оппортунистические инфекции, множественные абсцессы при пародонтите, галитоз, удлиняется период репарации при оперативных вмешательствах, ухудшается приживление имплантатов.

■ Неврологические нарушения проявляются в полости рта в виде стоматалгии (основные симптомы – жжение во рту и языке) и извращения вкуса; длительное существование стоматалгии приводит к нарушению гигиены полости рта, а извращение вкуса ведет к гиперфагии и ожирению, неспособности соблюдать диету; в результате у больных сахарным диабетом ухудшается контроль гликемии.

■ Изменение микрофлоры полости рта характеризуется тем, что пародонтопатогенная флора повышает резистентность тканей к инсулину и способствует ухудшению метаболического контроля диабета, а высокая концентрация глюкозы в десневой жидкости, нарушения адгезии нейтрофилов, хемотаксиса и фагоцитоза, характерные для СД, способствуют размножению и персистенции поддесневой микрофлоры.

В международных и отечественных практических рекомендациях по ведению больных сахарным диабетом мало внимания уделяется взаимосвязи сахарного диабета и патологии полости рта, хотя больные, получив необходимые знания, могли бы более эффективно соблюдать гигиену полости рта, замечать первые признаки патологических изменений, регулярно обращаться для получения профессиональной стоматологической помощи, что позволило бы сохранить стоматологическое здоровье и улучшить гликемический контроль [6]. Воспалительные заболевания пародонта, протекающие на фоне соматической патологии, имеют длительное хроническое течение, зачастую устойчивое к лечению, и, несмотря на совершенствование методов диагностики, широкий арсенал консервативных и хирургических методов лечения и возросшее внимание к профилактике, остаются значимой проблемой современной стоматологии.

Как правило, после 55 лет у значительного числа больных диабетом уже нет собственных зубов. После удаления зубов процесс заживления раны проходит значительно тяжелее и длительнее. Для того чтобы исключить развитие осложнений в полости рта, необходимо компенсировать сахарный диабет, а также мотивировать больных сахарным диабетом неукоснительно соблюдать ряд гигиенических требований.

Хороший эффект показывает комплексное использование специализированных средств для ухода за полостью рта при диабете ДиаДент. Проведенные клинические испытания на базе ММУ СП№7 г. Самары лечебно-профилактических зубных паст и ополаскивателей серии ДиаДент у больных сахарным диабетом показали, что они обладают очищающим действием, эффективно удаляют налет и оказывают противовоспалительное действие, выражающееся в редукции пародонтальных индексов. Было установлено, что при длительном применении у больных сахарным диабетом более выраженной очищающей способностью обладала зубная паста ДиаДент Регуляр, а более выраженным кровоостанавливающим и противовоспалительным действием обладала паста и ополаскиватель ДиаДент Актив. Аллергических реакций или местно-раздражающего воздействия исследуемых зубных паст и ополаскивателей на слизистую оболочку полости рта у больных сахарным диабетом выявлено не было.

В международных и отечественных практических рекомендациях по ведению больных сахарным диабетом мало внимания уделяется взаимосвязи сахарного диабета и патологии полости рта, хотя больные, получив необходимые знания, могли бы более эффективно соблюдать гигиену полости рта

На базе Центра профилактической стоматологии при участии кафедры профилактической стоматологии Государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова в Санкт-Петербурге в клинико-лабораторном исследовании было показано, что бальзам для полости рта ДиаДент является лечебно-профилактическим средством для улучшения ежедневной гигиены полости рта, что выражается в снижении сухости во рту, и профилактики развития инфекционных заболеваний, в том числе кандидозов. Является высокоэффективным средством не только для больных диабетом, но и для людей, страдающих ксеростомией и сопутствующим проявлением – галитозом.

Таким образом, контроль за диабетом, соблюдение несложных гигиенических правил, прохождение профилактических осмотров у стоматологов и пародонтологов, внимательное отношение к выбору средств по уходу за полостью рта позволяют избежать появления опасных заболеваний полости рта, вызванных основным заболеванием – диабетом, а также способствуют улучшению качества компенсации самого диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет. Спецвыпуск,* 2013: 2-46.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование Nation). *Сахарный диабет,* 2016, 2(19): 104-112.
3. Dedov II, Shestakova M, Benedetti MM, Simon D, Pakhomov I, Galstyan G.. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study), Diabetes Research and Clinical Practice, 2016.
4. Хлебникова А.Н., Марычева Н.В. Особенности наружной терапии патологии кожи у больных сахарным диабетом. *Клиническая дерматология и венерология,* 2011, 6: 52-58.
5. Калус Андреа А., Чин Энди Дж., Олеруд Джон Е. Сахарный диабет и другие эндокринные заболевания. Под ред. А.А. Кубановой, О.Л. Иванова, А.А. Кубанова, А.Н. Львова. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. М.: Бином, 2012: 1594-1604.
6. Наумова В.Н., Маслак Е.Е. Сахарный диабет и стоматологическое здоровье: проблемы диагностики и лечения пациентов стоматологических клиник. *Практическая медицина*, 2013, 4(72): 10-14.

10.21518/2079-701X-2017-3-58-62

К.А. КОМШИЛОВА, к.м.н., **Е.А. ТРОШИНА**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, **Е.В. ЕРШОВА**, к.м.н., **О.В. ЛОГВИНОВА**
Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

РАННИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГА ГПП-1 ЛИРАГЛУТИДА 3,0 мг В РОССИИ

И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Ожирение – хроническое заболевание, ассоциированное с кардиометаболическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. В 2016 г. в России был зарегистрирован новый препарат для лечения пациентов с ожирением лираглутид 3,0 мг, являющийся аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1. Цель исследования: изучить эффективность лираглутида 3,0 мг/сут и его влияние на кардиометаболические факторы риска у пациентов с ожирением. Обследованы 30 пациентов в возрасте 25–59 лет с ожирением без сахарного диабета. Пациенты получали терапию лираглутидом 3,0 мг/сут в течение 3 месяцев. Обследование включало измерение антропометрических параметров, забор крови с оценкой параметров липидного и углеводного обмена.
Результаты: через 3 месяца терапии лираглутидом 3,0 мг отмечено значимое улучшение антропометрических параметров: снижение массы тела, ИМТ и окружности талии, а также значимое улучшение параметров сопутствующих метаболических нарушений. Выводы: комплексная терапия с использованием лираглутида 3,0 мг/сут в течение 3-х месяцев является эффективной для лечения ожирения и коррекции ассоциированных с ожирением кардиометаболических нарушений.

***Ключевые слова**: ожирение, лираглутид 3,0 мг, кардиометаболические заболевания, аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1.*

K.A. KOMSHILOVA, PhD in medicine, E.A. TROSHINA, MD, Prof., corresponding member of RAS, E.V. ERSHOVA, PhD in medicine, O.V. LOGVINOVA
Scientific Centre of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

EARLY EXPERIENCE OF GPP-1 LIRAGLUTIDE 3.0 MG ANALOGUE IN RUSSIA AND ITS EFFECT ON METABOLIC RISK FACTORS IN OBESITY PATIENTS

Obesity is a chronic disease associated with cardiometabolic risk factors of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. In 2016, in Russia a new drug was registered for the treatment of patients with adiposity - liraglutide 3.0 mg, which is an analog of human glucagonoma peptide-1. The study purpose: to study the efficacy of liraglutide 3.0 mg/day and its impact on cardiometabolic risk factors in patients with obesity. We examined 30 patients aged 25-59 with obesity without diabetes. Patients received therapy with liraglutide 3.0 mg/day for 3 months. The examination included measurement of anthropometric parameters, blood sampling with the estimation of the parameters of lipid and carbohydrate metabolism.
Results: after 3 months of treatment with liraglutide 3.0 mg a significant improvement of anthropometric parameters was observed: reduction of weight, BMI and waist circumference and a significant improvement in parameters of metabolic comorbidities. Conclusions: complex therapy with use of liraglutide 3.0 mg per day for 3 months is effective for therapy of obesity and correction of obesity-associated cardiometabolic disturbances.

***Keywords**: obesity, liraglutide 3.0 mg, cardiometabolic diseases, like human glucagonoma peptide-1.*

В настоящее время эпидемия избыточного веса и ожирения является одной из наиболее острых проблем здравоохранения во всем мире. Катастрофический рост распространенности ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и др., 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.

Помимо неблагоприятных последствий для здоровья, важное значение имеют экономические затраты, связанные с ожирением, составляющие от 2 до 7% общих затрат на здравоохранение [1, 6].

Как известно, риск развития сопутствующих ожирению заболеваний повышается по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) и ассоциируется преимущественно с абдоминально-висцеральным типом ожирения, который является независимым от степени ожирения фактором риска развития СД2 и ССЗ [1]. 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 [1, 4].

Учитывая вышесказанное, чрезвычайно важным является эффективное лечение ожирения и, несомненно, снижение заболеваемости 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 [3, 4].

Поскольку основными причинами ожирения являются 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.

При наличии висцерального ожирения медикаментозная терапия может быть назначена уже при ИМТ ⩾ 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.

В настоящее время в России зарегистрирован новый препарат для лечения пациентов с ожирением – лираглутид 3,0 мг, являющийся аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

Лираглутид имеет 97%-ную гомологичность аминокислотной последовательности эндогенного человеческого 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 рецепторов к ГПП-1 усиливал сигналы о насыщении и ослаблял сигналы о голоде, тем самым способствуя уменьшению массы тела. Фармакокинетические свойства препарата позволяют его применять 1 раз в день.

Лираглутид влияет на массу тела человека преимущественно посредством снижения массы жировой ткани за счет ограничения потребления пищи и регуляции аппетита с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи.

Кроме того, у лиц с нарушениями углеводного обмена лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы при применении агонистов ГПП-1 также включает небольшую задержку опорожнения желудка, более выраженную у короткодействующих представителей этого класса инкретиновых препаратов.

Результаты проведенных в мире долгосрочных клинических исследований подтверждают не только эффективность лираглутида 3,0 мг/сут в отношении снижения массы тела, но и его положительное влияние на метаболические показатели [2, 5].

Показания и противопоказания к применению лираглутида 3,0 мг

Лираглутид 3,0 мг показан в качестве дополнения к низкокалорийной диете и усиленной физической нагрузке для длительного применения с целью коррекции массы тела у взрослых пациентов с ИМТ:

- ⩾30 кг/м2 (ожирение) или
- ⩾27 кг/м2 до <30 кг/м2 (избыточная масса тела) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания, такого как нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия или синдром обструктивного апноэ во сне.

Противопоказаниями к применению лираглутида являются:

- повышенная чувствительность к лираглутиду или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- нарушение функции почек тяжелой степени;
- нарушение функции печени тяжелой степени.

Также применение лираглутида противопоказано у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности:

- детский возраст до 18 лет;
- период беременности и грудного вскармливания;
- сердечная недостаточность III–IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация));
- одновременное применение других препаратов для коррекции массы тела;
- одновременное применение с инсулином;
- вторичное ожирение на фоне эндокринологических заболеваний или расстройств пищевого поведения, или на фоне применения лекарственных препаратов, которые могут привести к увеличению массы тела.

Учитывая актуальность проблемы ожирения и его лечения, ограничения эффективности и безопасности традиционно используемых в терапии ожирения препаратов, а также ограниченный опыт клинического использования лираглутида для лечения лиц с ожирением без нарушений углеводного обмена, нами проведено исследование, **целью** которого являлось изучить эффективность лираглутида 3,0 мг в отношении изменения индекса массы тела, массы тела (МТ), окружности талии (ОТ), параметров арте-

риального давления и его влияния на кардиометаболические факторы риска у пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое проспективное исследование по изучению эффективности применения лираглутида 3,0 мг у больных ожирением проведено на базе отдела терапевтической эндокринологии в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. В исследование включено 30 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 25 до 59 лет (медиана возраста 35 [32,0; 37,0] лет) с ожирением (ИМТ>30 кг/м^2), подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: СД1 и СД2; психические заболевания, в том числе тяжелая депрессия, суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе; прием на момент включения в исследование любых препаратов, влияющих на пищевое поведение; онкологические заболевания в анамнезе; медуллярный рак щитовидной железы в семейном анамнезе; множественная эндокринная неоплазия 2-го типа; беременность; медикаментозная терапия по поводу ожирения (сибутрамин и орлистат) на момент включения в исследование и за 3 месяца до него.

В ходе исследования проводился сбор жалоб, анамнеза, определение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии, ИМТ).

Всем пациентам после проведения первичных исследований назначалась терапия 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 в любое время, 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 достижения терапевтической дозы 3 мг/сут (*табл.*).

Всем пациентам были даны индивидуальные рекомендации по рациональному питанию и режиму физических нагрузок.

Длительность наблюдения и лечения составила 3 месяца, после чего было проведено повторное клиническое и лабораторное обследование, а также анализ эффективности и безопасности проводимой терапии.

Забор крови производился из локтевой вены утром натощак после не менее 12 ч голодания. Определялись следующие показатели: глюкоза, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), трансаминазы печени (АЛТ, АСТ). С целью оценки состояния углеводного обмена проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). При уровне гликемии плазмы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л диагностировалась повышенная гликемия натощак, при уровне глюкозы плазмы на 120-й минуте ОГТТ от 7,8 до 11,0 ммоль/л – нарушенная толерантность к глюкозе. Уровни

Таблица. Схема титрации дозы лираглутида

	Доза	Недели
Увеличение дозы в течение 4 недель	0,6 мг	1
	1,2 мг	1
	1,8 мг	1
	2,4 мг	1
Терапевтическая доза	3 мг	

липидов, глюкозы и трансаминаз печени определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Architect фирмы Abbott. Определение уровня инсулина проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). Косвенный показатель ИР – индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (Ед/л)/22,5. Инсулинорезистентность диагностировалась при индексе HOMA ⩾ 2,7. Уровень кальцитонина в сыворотке крови определялся твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе Architect 4000 (Abbott). Все биохимические и гормональные исследования проведены в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Статистический анализ результатов проведен с использованием программы Portable Statistica 8 (StatSoft, Inc., США). В связи с тем, что основная масса признаков имела распределение, отличное от нормального, массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Me [25; 75]). Для статистического анализа результатов использовались непараметрические статистические тесты. Сравнение двух зависимых групп – с помощью теста Вилкоксона. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Масса тела пациентов, включенных в исследование, составила 90,0 [82; 100] кг, ИМТ – 36,1 [31,4; 39,3] кг/м^2, ОТ – 102 [95,5; 110] см.

Из 30 пациентов, включенных в исследование, программу лечения завершили все пациенты.

У 46,4% пациентов исследуемой группы отмечено наличие в анамнезе заболеваний, представленных в основном артериальной гипертензией, контролируемой на фоне приема различных антигипертензивных препаратов, и дислипидемией. Медикаментозную терапию по поводу ожирения (сибутрамин и орлистат) на момент включения в исследование никто из пациентов не получал.

С целью диагностики медуллярного рака щитовидной железы исходно у всех пациентов исследован базальный уровень кальцитонина, результаты которого у всех пациентов, включенных в исследование, в пределах референсных значений.

Все пациенты на фоне терапии лираглутидом 3,0 мг/сут отметили значительное снижение аппетита, увеличение чувства насыщения и уменьшение объемов потребляемой пищи. Терапия лираглутидом 3,0 мг хорошо переносилась пациентами, наиболее частым нежелательным явлением была тошнота в начале терапии у 10 (30%) больных, которая была слабо выраженной и носила транзиторный характер. Каких-либо иных побочных эффектов на фоне приема лираглутида 3,0 мг за весь период терапии отмечено не было.

Показатели артериального давления и пульса у пациентов в течение 3 месяцев терапии лираглутидом 3,0 мг/сут регистрировались в пределах целевых значений.

Динамика антропометрических параметров

По прошествии 3 месяцев лечения лираглутидом 3,0 мг/сут наблюдалось значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ. Медиана снижения МТ составила 8,3 кг (p = 0,0016), ИМТ – 4,3 кг/м^2 (p = 0,0015), а ОТ – 9,0 см (p = 0,003) соответственно. Клинически значимого (≥5%) снижения МТ достигли все пациенты, а 86% пациентов снизили МТ более, чем на 10% от исходной. Полученные нами результаты свидетельствуют о значимой эффективности терапии лираглутидом 3,0 мг/сут в течение 3 месяцев для снижения МТ в целом и массы висцерального жира (на что косвенно указывает значимое уменьшение ОТ).

Динамика биохимических параметров

У абсолютного большинства обследованных пациентов с ожирением исходно выявлены различные метаболические нарушения: дислипидемию имели 97,6% пациентов, нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе) – 46,3%, гиперинсулинемию – 97,9%, инсулинорезистентность – 96,8%, которые, как правило, носили сочетанный характер. По данным проведенного ОГТТ, СД2 у обследованных лиц выявлено не было. Полученные результаты подтверждают данные других исследователей о тесной взаимосвязи ожирения, особенно висцерального, с инсулинорезистентностью и дислипидемией, а также усугублении данных метаболических нарушений по мере увеличения окружности талии и степени ожирения, что объективно указывает на важность ранней диагностики кардиометаболических нарушений у больных ожирением и проведения терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания и, таким образом, предупреждения развития нарушений углеводного и липидного обмена.

По истечении 3 месяцев терапии лираглутидом 3,0 мг/сут отмечалось значимое улучшение параметров липидного и углеводного обменов, а также состояния печени.

Наиболее значимые положительные изменения на фоне проводимой комплексной терапии были выявлены со стороны показателей углеводного обмена: отмечалось значимое снижение гликемии натощак на 9,7% и на 120-й минуте ОГТТ на 16,2%, концентрации инсулина в сыворотке крови на 20,8% и индекса HOMA-IR на 32,1%

Единственный аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), зарегистрированный в Российской Федерации и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для применения с целью коррекции массы тела в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам[1,3]

ТЕПЕРЬ

у Ваших пациентов
С ОЖИРЕНИЕМ
больше поводов праздновать
СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА

Представляем препарат Саксенда®:

Значимое и стойкое снижение веса при одновременном уменьшении кардиометаболических факторов риска.[1,2]
В клиническом исследовании, которое продолжалось в течение 1 года:

- 9 из 10 пациентов достигли снижения веса, при этом каждый третий терял более 10%[2]
- Пациенты снижали вес и удерживали результат[1]
- У пациентов также отмечали значимое уменьшение множества кардиометаболических факторов риска[1,2]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Саксенда®.
Торговое название: Саксенда®. **Международное непатентованное наименование:** Лираглутид. **Регистрационный номер:** ЛП-003491. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 6 мг/мл. Шприц-ручки мультидозовые одноразовые 3 мл х 5. **Показания к применению:** препарат Саксенда® показан в качестве дополнения к низкокалорийной диете и усиленной физической нагрузке для длительного применения с целью коррекции массы тела у взрослых пациентов с ИМТ: ≥30 кг/м^2 (ожирение) или ≥27 кг/м^2 до <30 кг/м^2 (избыточная масса тела) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания, такого как нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия или синдром обструктивного апноэ во сне. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лираглутиду или любому из вспомогательных компонентов препарата; медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном; множественная эндокринная неоплазия 2 типа; тяжёлая депрессия, суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе, нарушение функции почек тяжелой степени; нарушение функции печени тяжелой степени; детский возраст до 18 лет; период беременности и грудного вскармливания; сердечная недостаточность III–IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)); одновременное применение других препаратов для коррекции массы тела; одновременное применение с инсулином; вторичное ожирение на фоне эндокринологических заболеваний или расстройств пищевого поведения, или на фоне применения лекарственных препаратов, которые могут привести к увеличению массы тела. Опыт применения препарата Саксенда® у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим парезом желудка ограничен. Применение лираглутида у таких пациентов не рекомендуется, поскольку оно связано с транзиторными нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. **С осторожностью:** у пациентов с хронической сердечной недостаточностью класса I–II в соответствии с классификацией NYHA, нарушением функции печени лёгкой или средней степени тяжести, панкреатитом в анамнезе, заболеваниями щитовидной железы; у пациентов в возрасте ≥75 лет. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** данные по применению препарата Саксенда® у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение препарата Саксенда® в период беременности противопоказано. При планировании или наступлении беременности терапию препаратом Саксенда® необходимо прекратить. **Период грудного вскармливания:** неизвестно, проникает ли лираглутид в грудное молоко человека. В связи с отсутствием опыта применения, препарат Саксенда® противопоказан во время грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** препарат Саксенда® предназначен только для подкожного введения. Его нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Препарат Саксенда® вводят один раз в сутки в любое время, независимо от приёма пищи. Его следует вводить в область живота, бедра или плеча. Место и время инъекции могут быть изменены без коррекции дозы. Тем не менее, желательно делать инъекции примерно в одно и то же время суток после выбора наиболее удобного времени. Начальная доза составляет 0,6 мг в сутки. Дозу увеличивают до 3 мг в сутки, прибавляя по 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости. Если при увеличении дозы новая доза плохо переносится пациентом в течение 2 недель подряд, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Применение препарата в суточной дозе больше 3 мг не рекомендуется. Терапию препаратом Саксенда® следует прекратить, если после 12 недель применения препарата в дозе 3 мг в сутки потеря в массе тела составила менее 5% от исходного значения. Необходимость продолжения терапии следует ежегодно пересматривать. Препарат Саксенда® не следует применять при сахарном диабете в комбинации с другими агонистами рецепторов ГПП-1. В начале терапии препаратом Саксенда® рекомендуется уменьшить дозы одновременно применяемых секретагогов инсулина (таких как препараты сульфонилмочевины) для уменьшения риска развития гипогликемии. **Побочное действие:** в целом, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта являлись наиболее часто отмечаемыми побочными эффектами во время терапии препаратом Саксенда®. Большинство реакций со стороны желудочно-кишечного тракта были лёгкой или средней степени тяжести, преходящими и, в большинстве случаев, не приводили к прекращению терапии. **Передозировка:** по данным клинических исследований и постмаркетингового применения лираглутида были зарегистрированы случаи передозировки (вводилась доза 72 мг, что в 24 раза больше рекомендуемой для коррекции массы тела. Также зарегистрирован один случай, когда вводилась шестикратная доза (18 мг в сутки) в течение 7 месяцев. По сообщениям пациентов, эти случаи передозировки сопровождались сильной тошнотой, рвотой и диареей, но во всех случаях состояние пациентов восстановилось без осложнений. Ни в одном случае не было отмечено тяжелой гипогликемии. В случае передозировки необходимо проведение соответствующей симптоматической терапии. **Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.[1] Только для специалистов здравоохранения.**

1. Saxenda® [summary of product characteristics]. Bagsværd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2015. **2.** Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. Liraglutide in weight management: a double-blind randomized controlled trial. **3.** Инструкция по применению лекарственного препарата Саксенда®, РУ ЛП-003491, http://grls.rosminzdrav.ru, 10.00, 12.05.2016.

RU.Sax.22.04.2016

novo nordisk®

ООО «Ново Нордиск»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41
Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

Саксенда®
лираглутид для подкожного введения

(p < 0,0001). Эти изменения достаточно закономерны, поскольку напрямую отражают основные фармакологические эффекты лираглутида: улучшение чувствительности к инсулину, уменьшение гиперинсулинемии и снижение концентрации глюкозы в крови.

Улучшение углеводного обмена у пациентов с ожирением является крайне важным эффектом комплексного лечения данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении развития СД2 и его осложнений.

Согласно данным литературы, лираглутид 3,0 мг/сут оказывает благоприятное влияние на ряд сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе способствует положительным изменениям липидного спектра крови. В нашем исследовании были получены результаты, согласующиеся с литературными данными: терапия с применением лираглутида 3,0 мг/сут в течение 3 месяцев сопровождалась значимыми благоприятными изменениями со стороны липидного спектра крови. В результате проведенного лечения медиана уровня ОХС значимо снизилась на 0,6 ммоль/л (9,7%), ХС ЛПНП – на 0,5 ммоль/л (13,2%), а ТГ – на 0,6 ммоль/л (25%), (p < 0,0001). Кроме того, отмечалась тенденция к значимому повышению концентрации ХС ЛПВП (на 18,2%; p < 0,0001).

Полученные нами результаты указывают на эффективность комплексной терапии, включающей лираглутид 3,0 мг/сут, для улучшения липидного обмена и, таким образом, снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением. Важно отметить, что при проведении корреляционного анализа значимых ассоциаций между улучшением липидного профиля и снижением массы тела, ИМТ и ОТ, а также улучшением показателей углеводного обмена выявлено не было, т. е. положительное воздействие лираглутида 3,0 мг на липидный спектр крови не зависело от снижения МТ и динамики показателей гликемии.

Исследование уровней печеночных трансаминаз в нашем исследовании показало увеличение активности ферментных маркеров цитолиза исходно у 43,6% обследованных, что, вероятно, обусловлено наличием неалкогольной жировой болезни печени при ожирении. По истечении 3 месяцев терапии лираглутидом 3,0 мг/сут у пациентов с ожирением отмечалось значимое снижение сывороточной активности печеночных трансаминаз: медиана концентрации АЛТ снизилась на 16,6 Ед/л (31,9%; p < 0,0001), а АСТ – на 8,2 Ед/л (21,9%; p < 0,0001). В целом через 3 месяца терапии уровень АЛТ и АСТ нормализовался у всех пациентов.

На основании проведенного анализа показателей углеводного и липидного обмена, а также активности печеночных трансаминаз 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, суммируя результаты анализа эффективности терапии лираглутидом 3,0 мг/сут в сочетании с модификацией образа жизни у пациентов с ожирением, можно сделать заключение о том, что комплексная терапия с использованием лираглутида 3,0 мг/сут в течение 3 месяцев является эффективной для лечения ожирения и коррекции ассоциированных с ожирением кардиометаболических нарушений, поскольку способствует клинически значимому снижению массы тела и жировой ткани в организме и, кроме того, приводит к улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Полученные нами результаты еще раз доказывают клиническую эффективность лираглутида 3,0 мг/сут и согласуются 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 прогноза у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ*, 2001, 2(9): 56–60.
2. Astrup A1, 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.
3. 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.
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. Wadden TA1, 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.
6. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998.

Информация о конфликте интересов

Комшилова К.А. выступает с лекциями от компаний «Ново Нордиск», MSD, Berlin-Chemie, Roshe и др., а также принимает участие в клинических исследованиях, поддерживаемых компанией «Ново Нордиск».

Трошина Е.А. – член Европейского экспертного совета по ожирению; выступает с лекциями от компаний «Ново Нордиск», «Промомед», MSD, Berlin-chemie, Roshe и др., является членом консультационных советов, а также принимает участие в клинических исследованиях, поддерживаемых компаниями «Ново Нордиск», «Промомед».

Ершова Е.В. выступает с лекциями от компаний «Ново Нордиск», MSD, Roshe и др., а также принимает участие в клинических исследованиях, поддерживаемых компанией «Ново Нордиск».

Логвинова О.В. заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Работа выполнена по инициативе авторов при поддержке компании «Ново Нордиск». Компания не оказывала влияния на выбор пациентов, анализ и интерпретацию результатов исследования.

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- **Поиск более чем по 80 информационным показателям.**
  - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
  - Показатели стандартизированы;
  - Доступны справочники **МНН, АТС, EphMRA.**
- **Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки** (стационаров, поликлиник и т. д.).
- **Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту** (без разбивки на продукты).
- **Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.**
- **Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.**
- **Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.**

Реклама

КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

10.21518/2079-701X-2017-3-64-67

Т.А. ГАВРИЛОВА, Т.Б. МОРГУНОВА, к.м.н., **В.В. ФАДЕЕВ,** д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ВТОРИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ:

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Вторичный гипотиреоз является крайне редкой причиной гипотиреоза у взрослых. Клинические проявления вторичного, так же как и первичного, гипотиреоза неспецифичны, кроме того, недостаточность тиреоидных гормонов зачастую маскируется проявлениями дефицита других тропных гормонов, что затрудняет своевременную диагностику данного заболевания. Определенные трудности вызывает также заместительная терапия вторичного гипотиреоза, поскольку критерием оценки дозы левотироксина служит уровень свободного тироксина в крови, а вопросы об использовании периферических маркеров эффектов тиреоидных гормонов для оценки адекватности проводимой терапии остаются недостаточно изученными.

Ключевые слова: *вторичный гипотиреоз, диагностика, заместительная терапия, левотироксин, оценка адекватности терапии.*

T.A. GAVRILOVA, T.B. MORGUNOVA, PhD in medicine, V.V. FADEEV, MD, Prof., corresponding member of the RAS
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

SECONDARY HYPOTHYROIDISM: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Secondary hypothyroidism is a very rare cause of hypothyroidism in adults. Clinical manifestations of secondary as well as primary hypothyroidism are nonspecific; in addition, thyroid hormone deficiency often clinically simulates other tropic hormone deficiencies, thus complicating timely diagnosis of the disease. Certain difficulties are also caused by replacement therapy in secondary hypothyroidism, since the level of free thyroxine in the blood is used as the criterion for evaluating levothyroxine dosage, and questions about the use of peripheral markers of thyroid function to assess the adequacy of therapy remain understudied.

Keywords: *secondary hypothyroidism, diagnostics, replacement therapy, levothyroxine, assessment of the adequacy of therapy.*

ВВЕДЕНИЕ

Вторичный (центральный) гипотиреоз (ВГ) – патологическое состояние, развивающееся вследствие недостаточной продукции тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом и/или тиреолиберина (ТРГ) гипоталамусом. Подразделение центрального гипотиреоза на вторичный и третичный на сегодняшний день носит скорее академический, а не клинический смысл, поскольку дифференциальная диагностика этих двух состояний затруднена и практически малооправданна в связи с тем, что после установления причины гипотиреоза, вне зависимости от этиологии, пациенту показано назначение заместительной терапии L-T4.

В отличие от первичного гипотиреоза ВГ одинаково часто диагностируется как у мужчин, так и у женщин. По данным разных авторов, распространенность ВГ в популяции составляет от 1:16000 до 1:100000 человек в зависимости от возраста и этиологии [5, 14, 15].

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ ТТГ

Для полного понимания различных форм ВГ следует остановиться на физиологии гипоталамо-гипофизарной системы. ТТГ синтезируется тиреотрофами гипофиза в ответ на стимуляцию гипоталамическим ТРГ, который поступает в портальную систему гипофиза. ТТГ состоит из α-субъединицы, которая идентична по структуре для лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и хорионического гонадотропина человека, и β-субъединицы, определяющей индивидуальные свойства гормона. Обе субъединицы подвергаются посттрансляционному гликозилированию, которое во многом определяет биологическую активность ТТГ. Для ТТГ характерен циркадный ритм секреции, при этом более низкий его уровень отмечается во второй половине дня и более высокий – в течение ночи [1, 2]. Таким образом, в норме уровень ТТГ может быть на 50% выше в промежутке с 12 ч ночи до 4 ч утра по сравнению с временным периодом от 15 до 19 ч вечера [1]. Секреция ТТГ в основном регулируется по принципу отрицательной обратной связи тиреоидными гормонами и стимулирующим влиянием ТРГ. Соматостатин, дофамин, кортизол и глюкокортикоиды также подавляют секрецию ТТГ.

ТРГ обеспечивает не только стимуляцию синтеза ТТГ, но и посттрансляционное гликозилирование, в результате которого ТТГ приобретает биологическую активность. Нарушение гликозилирования приводит к снижению биологической активности и скорости печеночной деградации ТТГ, как следствие – удлинению периода полужизни и к нормальному или слегка повышенному его уровню в крови [8].

ЭТИОЛОГИЯ

Причины развития вторичного гипотиреоза различны; в целом ВГ можно разделить на врожденную и приобретенную формы. Причиной врожденного ВГ, как

правило, являются генетические нарушения в таких генах, как ген рТРГ, POUF1, PROP1, HESX1, SOX3, LHX3 и β-ТТГ [19]. Приобретенный ВГ у детей наиболее часто ассоциирован с хирургическим и лучевым лечением краниофарингиомы [5]. Так, по данным Gonc E.N. с соавт., ВГ развился у 74% пациентов после терапии краниофарингиомы [7].

У взрослых более чем в 50% случаев причиной приобретенного ВГ являются гормонально-активные и гормонально-неактивные макроаденомы гипофиза, и у этих пациентов ВГ часто сочетается с недостаточностью других гормонов аденогипофиза. Кроме того, опухолями, приводящими к развитию ВГ у взрослых, могут служить краниофарингиомы, глиомы, менингиомы, метастазы в головной мозг [8]. Непосредственной причиной гибели тиреотрофов гипофиза могут быть сдавление растущей опухолевой массой, нарушение кровоснабжения гипофиза или реже кровоизлияние в опухоль, приводящее к апоплексии гипофиза [16]. В ряде случаев причиной развития ВГ у взрослых могут служить инфильтративные поражения гипофиза: аутоиммунный гипофизит, саркоидоз, гистиоцитоз X, гемохроматоз. Нередко ВГ развивается после радиотерапии опухолей головного мозга. Недостаточность гормонов аденогипофиза, как правило, развивается после лучевого воздействия в суммарной дозе 20 Гр и более. Причем поражение тиреотрофов носит дозозависимый характер: по данным Littley M.D. с соавт. в течение 5 лет у 9% пациентов, получавших радиотерапию в суммарной дозе 20 Гр, и у 52% пациентов, получавших радиотерапию в дозе более 40 Гр, развился ВГ [11]. Такое отсроченное развитие недостаточности ТТГ является причиной недооценки распространенности данной патологии.

Кроме перечисленных выше причин развития ВГ, следует помнить о возможном влиянии ряда лекарственных препаратов на уровень ТТГ. Так, хорошо известно, что прием метформина, глюкокортикоидов, дофамина и агонистов дофамина, а также аналогов соматостатина может приводить к снижению уровня ТТГ. Вместе с тем в таких ситуациях снижение ТТГ достаточно умеренное и не приводит к развитию клинически значимого ВГ, требующего лечения [9].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ ВГ

Клиническая картина ВГ будет определяться такими факторами, как выраженность дефицита тиреоидных гормонов, наличие дефицита других гормонов гипофиза, возраст пациента (дети, взрослые) и этиология заболевания. Как и при первичном гипотиреозе, клинические проявления ВГ неспецифичны. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на общую слабость, головную боль и репродуктивные или сексуальные расстройства [1].

Основу диагностики ВГ составляют анамнестические данные (наличие объемного образования в области гипофиза, травма, облучение) и лабораторные показатели. Классическим лабораторным признаком ВГ считается одновременное снижение уровней ТТГ и свободного тироксина (свТ4). Однако на момент постановки диагноза может выявляться также нормальный или даже слегка повышенный уровень ТТГ. В последнем случае определяемый при иммунологическом исследовании ТТГ не обладает биологической активностью, так как находится в гликозилированном состоянии [4, 5]. Таким образом, диагностическое использование отношения ТТГ к свТ4 при вторичном гипотиреозе ограниченно, так как не всегда будет отражать истинное функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной оси.

Секреция ТТГ в основном регулируется по принципу отрицательной обратной связи тиреоидными гормонами и стимулирующим влиянием ТРГ

В связи с этим утверждение о том, что ТТГ является единственным достаточным маркером оценки функции щитовидной железы при скрининговом обследовании, можно поставить под сомнение. Представляется целесообразным выделение среди пациентов группы риска развития ВГ (пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство в области гипофиза или лучевую терапию по поводу опухолей головы и шеи), которым необходимо регулярно исследовать как уровень ТТГ, так и уровень свТ4.

После открытия синтетического тиреолиберина в 1969 г. в диагностике ВГ стал широко использоваться стимуляционный тест с ТРГ. Уровень ТТГ исследуется через 20–30 и 60 мин после внутривенного введения 200–500 мг препарата тиреолиберина. На сегодняшний день не существует «золотого стандарта», характеризующего нормальный ответ на ТРГ-стимуляцию. Считается, что уровень ТТГ около 10 МЕд/мл на 20–30 мин теста и постепенное снижение уровня ТТГ примерно на 8 МЕд/мл в течение последующих 30 мин может расцениваться как адекватная реакция. Однако рекомендуется трактовать как норму повышение уровня ТТГ уже более 5,5 МЕд/мл. В случае гипофизарной недостаточности повышения уровня ТТГ не происходит, либо оно незначительно и сглажено. При гипоталамической недостаточности пик концентрации ТТГ приходится на шестидесятую минуту [3, 12]. В настоящее время в связи с существованием высокочувствительных диагностических систем по определению уровня ТТГ и свТ4 ценность стимуляционного теста с ТРГ значительно снизилась.

В целом на сегодняшний день подходы к диагностике ВГ неоднозначны. Наряду с вариабельностью показателей уровня ТТГ и свТ4, врач должен учитывать факторы риска развития данного заболевания и при наличии таковых проводить ряд исследований, направленных на активное выявление патологии.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Для заместительной терапии ВГ используется левотироксин натрия (L-T4), поскольку очевидно, что для оценки адекватности заместительной терапии ВГ не

может использоваться определение уровня ТТГ, коррекция дозы L-T4 происходит под контролем уровня свТ4 в плазме крови. Известно, что уровень свТ4 в здоровой популяции значительно варьирует [2], в связи с чем был установлен широкий референсный диапазон нормальных значений. Определение индивидуального целевого уровня свТ4 на фоне заместительной терапии L-T4 вызывает ряд вопросов.

У взрослых более чем в 50% случаев причиной приобретенного ВГ являются гормонально-активные и гормонально-неактивные макроаденомы гипофиза, и у этих пациентов ВГ часто сочетается с недостаточностью других гормонов аденогипофиза

По мнению большинства исследователей и в соответствии с рекомендациями Американской тиреоидной ассоциации, при лечении ВГ уровень свТ4 должен находиться в верхней половине референсного диапазона. Целевые показатели могут быть снижены для пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями, для которых передозировка препаратов тиреоидных гормонов сопряжена с высоким риском осложнений [10]. Однако крупных рандомизированных исследований в этой области не проводилось. Рекомендация основана на ряде небольших ретроспективных исследований и одном непродолжительном проспективном рандомизированном исследовании. По данным проспективного исследования Slawik M. с соавт., при назначении пациентам с ВГ расчетной дозы L-T4 1,6 мкг/кг массы тела в день по сравнению с использованием «эмпирической» дозы L-T4 (в среднем 1 мкг/кг/день) было отмечено повышение уровня свТ4 до верхней части референсного диапазона, а также снижение массы тела и индекса массы тела, снижение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеидов высокой плотности (ЛВП), уменьшение выраженности симптомов гипотиреоза по шкале Zulewski, а также снижение уровня креатинкиназы. Однако использование большей дозы L-T4 не сопровождалось улучшением общего самочувствия или когнитивных функций [17].

По мнению Ferretti E. с соавт., пациентам с ВГ моложе 60 лет целесообразно назначать L-T4 из расчета 1,3 мкг/кг массы тела и для пожилых пациентов – 1,1 мкг/кг массы тела [6].

Трудности заместительной терапии ВГ заключаются в том, что, как правило, ее приходится проводить в рамках комбинированной заместительной терапии гипопитуитаризма, оценка адекватности которой затруднена сложностью отнесения тех или иных симптомов и жалоб пациента к неадекватности того или иного ее компонента.

В ретроспективном исследовании, проведенном Alexopoulou O. с соавт., оценивались гормональные показатели у пациентов с ВГ и недостаточностью других тропных гормонов. В исследование было включено 108 взрослых пациентов, причем у 28 их них диагноз ВГ был установлен еще в детском возрасте. При анализе уровня ТТГ на момент диагностики оказалось, что у большинства пациентов он находился в пределах референсного диапазона, в 8% случаев был снижен и в 8% случаев слегка повышен. Уровень свТ4 также был снижен в большинстве случаев. В 24% случаев уровень свТ4 был низконормальным, причем в основном это было характерно для пациентов, манифестация ВГ у которых произошла в детстве. Уровни общего Т3 и Т4, а также уровень свободного Т3 в подавляющем большинстве случаев находился в пределах референсного диапазона. Тиреоидный профиль не зависел от пола, возраста и причины развития вторичного гипотиреоза. Кроме того, наличие недостаточности других тропных гормонов также не влияло на показатели гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, но требовало назначения большей дозы L-T4.

На фоне терапии L-T4 в 75% случаев отмечалось подавление уровня ТТГ <0,2 МЕд/мл. Известно, что в тех случаях, когда на момент диагностики ВГ уровень ТТГ находится в пределах референсного диапазона или повышен, назначение даже малых доз L-T4 может привести к полной супрессии ТТГ [5]. Это связано с тем, что образующиеся при ВГ иммунореактивные формы ТТГ подавляются гораздо быстрее, чем нативный ТТГ [13]. Уровни общего и свТ4 находились в средней части референсного диапазона, в то время как уровень общего и свободного Т3 был либо на нижней границе нормы, либо снижен. Доза L-T4 в среднем составила 1,6 мкг/кг в сутки, не зависела от пола пациента, но находилась в обратной зависимости с возрастом. Также было выявлено, что пациенты, заболевшие в детстве, нуждались в назначении большей дозы L-T4 по сравнению с пациентами, манифестация ВГ у которых произошла во взрослом возрасте (1,98 ± 0,56 по сравнению с 1,48 ± 0,41мкг/кг/сут, $p < 0,001$). И как уже указывалось выше, пациенты, получающие заместительную терапию по поводу множественной гипофизарной недостаточности, также нуждались в назначении большей дозы L-T4 [1].

На основании результатов данного исследования можно сделать вывод о том, что при назначении или коррекции заместительной терапии ВГ в каждом отдельном случае должен учитываться ряд условий, таких как причина возникновения патологии, возраст манифестации, возраст пациента на момент обследования и лечение недостаточности других тропных гормонов.

Назначение адекватной дозы L-T4 при ВГ важно, так как в противном случае увеличиваются риски развития остеопороза и кардиоваскулярных осложнений [6, 18]. Таким образом, существует необходимость определения дополнительных параметров (кроме свТ4) для определения адекватности дозы L-T4 при лечении ВГ. Потенциально в качестве периферических маркеров действия тиреоидных гормонов, позволяющих оценить адекватность дозы L-T4, в литературе обсуждаются показатели липидного спектра (общий холестерин, ЛНП, ЛВП, триглицериды), уровень креатининкиназы, ферритина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ангиотензипревращающего фермента, глобулина, связывающего половые гормоны, маркеров костного метаболизма

(костеобразования и костной резорбции), уровень растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R). Однако в настоящее время нет результатов длительных исследований, позволяющих рекомендовать эти параметры для использования в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что за последние несколько лет были опубликованы результаты ряда исследований, посвященных ВГ, тем не менее требуется дальнейшее изучение вопросов диагностики и лечения ВГ у взрослых. Результаты недавно проведенных работ позволяют оптимизировать заместительную терапию L-T4 при ВГ, однако до настоящего времени остается неизученным вопрос использования дополнительных периферических маркеров для оценки адекватности заместительной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшения качества жизни взрослых пациентов с ВГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol,* 2004 Jan, 150(1): 1-8.
2. Andersen S, Pedersen K.M., Bruun N.H., Laurberg P. Hospital A. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab,* 2002 Mar, 87(3): 1068-72.
3. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C et al. Do we still need the TRH stimulation test? *Thyroid,* 2007 Jun, 17(6): 529-33.
4. Beck-Peccoz P, Persani L. Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur J Endocrinol,* 1994 Oct, 131(4): 331-40.
5. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Central hypothyroidism and its role for cardiovascular risk factors in hypopituitary patients. *Endocrine,* 2016 Oct, 54(1): 15-23. DOI: 10.1007/s12020-016-1047-x. Epub 2016 Aug 1.
6. Ferretti E, Persani L, Giambona S et al. Evaluation of the Adequacy of Levothyroxine Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab,* 1999 Mar, 84(3): 924-9.
7. Gonc EN, Yordam N, Ozon A et al. Endocrinological outcome of different treatment options in children with craniopharyngioma: a retrospective analysis of 66 cases. *Pediatr. Neurosurg. Switzerland*, 2004, 40(3): 112-119.
8. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary,* 2015 Feb, 18(1): 169-75. doi: 10.1007/s11102-014-0559-8.
9. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,* 2009 Dec, 23(6): 793-800. doi:10.1016/j.beem.2009.08.003.
10. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid,* 2014 Dec, 24(12): 1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
11. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG et al. Radiation induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1989, 31: 363-373.
12. Ormston BJ, Cryer RJ, Garry R et al. Thyrotrophin-releasing hormone as a thyroid-function test. *Lancet,* 1971 Jul 3, 2(7714): 10-4.
13. Persani L, Ferretti E, Borgato S et al. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab,* 2000 Oct, 85(10): 3631-5.
14. Persani L., Bonomi M. Uncertainties in endocrine substitution therapy for central endocrine insufficiencies : hypothyroidism. *Handb Clin Neurol,* 2014, 124: 397-405. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00027-7.
15. Price A, Weetman AP. Screening for central hypothyroidism is unjustified. *BMJ,* 2001 Mar 31, 322(7289): 798.
16. Samuels M.H., Ridgway E.C. Central hypothyroidism. *Endocrinol Metabol Clin North Am,* 1992, 21: 903-919.
17. Slawik M, Klawitter B, Meiser E et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab,* 2007 Nov, 92(11): 4115-22. DOI: 10.1210/jc.2007-0297. Epub 2007 Aug 21.
18. Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med,* 1994 Jul 21, 331(3): 174-80.
19. Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab,* 2008 Dec, 4(12): 683-94. doi: 10.1038/ncpendmet0995.

ПОДОБРАНА СХЕМА ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Сочетание двух препаратов защищает пациентов с сахарным диабетом от потери зрения.

Комбинированное применение двух препаратов при сахарном диабете частично предотвращает гибель клеток сетчатки и уменьшает воспаления – основные симптомы диабетической ретинопатии. По мнению ученых из Университета Флориды (University of Florida) и медицинского центра Университета Эразмус (Erasmus Medical Center), именно за комбинированным препаратом будущее в лечении больных с диабетической ретинопатией.

В течение 12-недельного исследования ученые изучали на моделях мышей воздействие ARNI – ингибитора неприлизина рецепторов ангиотензина – препарата, который сочетает в себе блокатор рецепторов ангиотензина, используемый при гипертонической болезни, и антидиарейное средство тиофан, ингибитор неприлизина. В лабораторных условиях эффективность этого комбинированного препарата сравнили с использованием одного лишь блокатора рецепторов ангиотензина. В первом случае потеря капилляров уменьшилась на 68% против 43% – это эффективность одиночного средства.

«Комбинированный препарат не ликвидировал полностью последствия диабетической ретинопатии, но значительно замедлил ее проявления на мышиной модели. Уменьшая воспаление, мы таким образом защищаем клетки сетчатки и снижаем прогрессирование заболевания», – говорит один из исследователей Тухина Прасад (Tuhina Prasad).

Кроме того, комбинированный препарат и спустя 12 недель оставался эффективным: количество погибших клеток уменьшилось вполовину, в то время как при использовании одиночного средства гибель клеток снизилась лишь на 25%.

Ученым еще предстоит изучить возможные побочные явления и долгосрочные эффекты. Тем не менее недавно обнаруженное соединение имеет все перспективы стать эффективным средством для лечения диабетической ретинопатии.

Диабетическая ретинопатия повреждает кровеносные сосуды в сетчатке задней части глаза, что приводит к потере зрения. По оценкам Американской академии офтальмологии, в 2016 г. в США было 4,2 млн случаев диабетической ретинопатии среди людей в возрасте от 40 лет и старше.

10.21518/2079-701X-2017-3-68-74

А.М. МКРТУМЯН, д.м.н., профессор, **Е.В. БИРЮКОВА,** д.м.н., профессор
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

ОРЛИСТАТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

В последние годы проблеме профилактики и лечения ожирения уделяется все больше внимания. Уже давно ожирение рассматривается не просто как избыток жировой ткани в организме, а как хроническое рецидивирующее заболевание, результат нарушения энергетического баланса, которое развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии и тесно ассоциировано с рядом серьезных осложнений. В фармакотерапии ожирения широко применяется орлистат (Ксеникал) – препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами [11, 24, 27]. Ксеникал – это наиболее изученный фармакологический препарат для снижения веса. Свыше 30 000 пациентов с избыточным весом были вовлечены в КИ, из них – более 2 500 пациентов с СД2. Препарат и на сегодняшний день остается прорывом в лечении избыточного веса/ожирения.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, ожирение, фармакотерапия, орлистат.*

A.M. MKRTUMYAN, MD, Prof., E.V. BIRYUKOVA, MD, Prof.
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

ORLISTAT IN COMBINATION THERAPY OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES

Over the past years, the focus has been growing on the prevention and treatment of obesity. Obesity has long been considered not just as excess body fat but as a chronic relapsing disease, the result of energy disbalance, which develops with an increase in food intake and reduced energy expenditure and is closely associated with a number of serious complications. Orlistat (Xenical), a peripherally acting drug without systemic effects [11, 24, 27], has been widely used in pharmacological treatment of obesity. Xenical is the most well-studied medication for weight loss. More than 30,000 patients with obesity were involved in clinical trials, of which over 2,500 patients had type 2 diabetes. Till today, the drug remains a breakthrough in the treatment of overweight/obesity.

Keywords: *type 2 diabetes, obesity, pharmacotherapy, orlistat.*

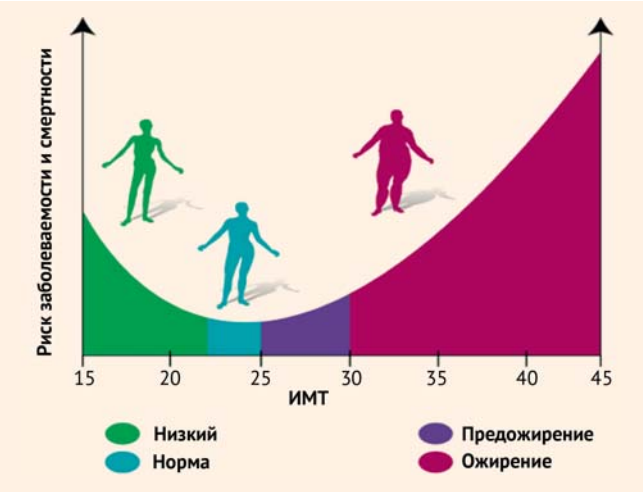
Избыточный вес способствует развитию и проявлению таких хронических заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистая патология, заболевания опорно-двигательной системы, пищеварительного тракта, некоторые виды злокачественных опухолей и мн. др., что значительно ухудшает прогноз жизни (*рис. 1*). Ожирение резко влияет на снижение продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний.

ВОЗ рассматривает ожирение как глобальную эпидемию, охватывающую миллионы людей. Эпидемия ожирения увеличивается драматическими темпами: в начале XXI в. более чем удвоилась распространенность заболевания среди лиц активного трудоспособного возраста и уже четверть взрослого населения планеты имеет ожирение, а около половины – избыточную массу тела [1, 22]. Цифры неутешительны и для подрастающего поколения: наблюдается быстрый рост частоты ожирения, и в развитых странах мира его имеет 15% подростков [20]. Избыточный вес в детстве – значимый предиктор ожирения в зрелом возрасте, кроме того, он способствует развитию связанных с ним заболеваний, преждевременной смерти и инвалидизации. Рост заболеваемости ожирением у детей и подростков в первую очередь сопровождается увеличением численности больных СД2.

Избыточный вес и ожирение являются ведущей причиной высокой распространенности в популяции сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2-го типа [3, 12, 14]. Распространенность СД2 увеличивается с ростом индекса массы тела (ИМТ): у лиц с ИМТ 25–29,9 кг/м^2 она составляет 2%, у лиц с ИМТ 30–34,9 кг/м^2 – уже 8% и 13% при ИМТ более 35 кг/м^2. По мнению IDF, более чем половина случаев СД2 могла бы быть успешно предупреждена при условии профилактики увеличения массы тела.

Следует помнить, что снижение массы тела на 5–10% позволяет существенно уменьшить клинические проявле-

Рисунок 1. **ИМТ и прогноз жизни**



ния, улучшить контроль и повысить эффективность терапии коморбидных ожирению заболеваний. Однако масса тела и другие важные показатели антропометрии пациентов (например, окружность талии) на практике не всегда определяются, поэтому в качестве диагноза ожирение редко фигурирует в истории болезни. Наиболее адекватный показатель содержания жира в организме – индекс массы тела (ИМТ), который тесно коррелирует с общим содержанием жира в организме: ИМТ= масса тела, (кг) / рост, (м^2). ВОЗ использует термин «ожирение» применительно к пациентам с ИМТ ⩾ 30 кг/м^2. Мужчин и женщин с ИМТ 25–29,9 кг/м^2 считают имеющими избыток массы тела. ИМТ в диапазоне 30,0 до 34,9 кг/м^2 соответствует ожирению первой степени; от 35,0 до 39,9 кг/м^2 – ожирению второй степени; ИМТ более 40 кг/м^2 – ожирению третьей степени, или морбидному.

Ожирение – это многофакторное заболевание. Наследственный фактор предопределяет развитие ожирения, но решающим, независимо от возраста, пола, фактором является образ жизни человека. Чаще всего встречается экзогенно-конституциональная форма ожирения, обусловленная неправильным характером питания (высококалорийное, нерегулярное, систематическое переедание) и низким уровнем физической активности.

Эпидемия ожирения увеличивается драматическими темпами: в начале XXI в. более чем удвоилась распространенность заболевания среди лиц активного трудоспособного возраста и уже четверть взрослого населения планеты имеет ожирение, а около половины – избыточную массу тела

Ожирение является результатом нарушения энергетического баланса и развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии. Ежедневный положительный баланс энергии в пределах всего лишь 100 ккал приводит к увеличению массы тела за год на 3–5 кг. В последние десятилетия повсеместно изменилась структура питания населения, увеличилось потребление высококалорийных продуктов с большим содержанием жира и с низким содержанием клетчатки. Напомним, что суммарный энергетический расход в организме слагается из трех компонентов: основного обмена (60–65%), специфического динамического действия пищи (термогенез – 10%) и физической активности (20–40%). Как наиболее энергоемкие из всех пищевые жиры (1 г = 9 ккал) легко откладываются в организме, превращаясь в жировые запасы при минимальных энергетических затратах. К тому же жиры не обладают такими насыщающими свойствами, как белки и углеводы, и привычное потребление богатой жирами пищи может частично подавить компоненты системы, регулирующей аппетит, уменьшая чувство насыщения. На депонирование жира требуется меньше энергии, чем на накопление углеводов. Наконец, пища, насыщенная жирами, вызывает менее активный пищевой термогенез, не требует длительного пережевывания, чем продукты, богатые углеводами и клетчаткой, что также способствует перееданию.

Рисунок 2. Нейроэндокринный контроль накопления энергии

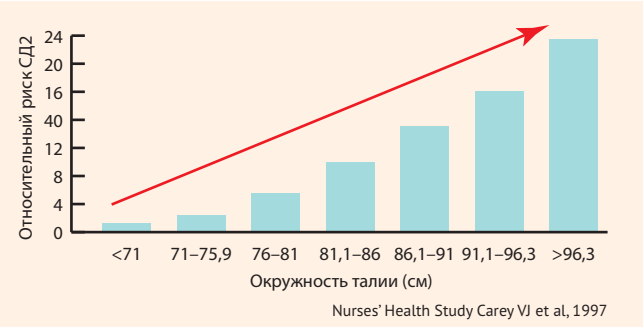
Орексигенные факторы	Анорексигенные факторы
Орексигенные факторы Нейропептид Y Меланинконцентрирующий гормон Орексины A и B Агути-родственный протеин Опиоиды Галанин	Проопиомеланокортин Кокаин- и амфетаминрегулируемый транскрипт Кортико-, тиролиберин Глюкогоноподобный пептид-1 Серотонин, вазопрессин
↑ потребления пищи ↑ парасимпатического тонуса (↑ инсулина) ↓ симпатической активности (↓ затрат) ↑ потребления и депонирования жира	↓ потребления пищи ↓ парасимпатического тонуса (↓ инсулина) ↑ симпатической активности (↑ затрат) ↑ окисления жира

При всех формах ожирения имеют место нарушения центральных механизмов регуляции, изменяющих поведенческие реакции. Ключевые центры, регулирующие потребление пищи и энергетический баланс, включают область латерального гипоталамуса, которая регулирует чувство голода, и область вентромедиального гипоталамуса, которая контролирует чувство насыщения. Нарушения любого звена этого сложного механизма может привести к изменениям потребления пищи и депонированию жира (*рис. 2*). Одни моноамины, обладая орексигенными эффектами, увеличивают, другие, обладая анорексигенными эффектами, напротив, снижают потребление пищи.

В патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний существенная роль отводится самой жировой ткани как самостоятельному секреторному органу. Жировую ткань отличает ауто-, пара- и эндокринная функция; она секретирует большое количество цитокинов, обладающих различными биологическими эффектами, способными вызывать развитие сопутствующих избыточному накоплению массы тела нарушений, в том числе и инсулинорезистентности (ИР) [7]. Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение активности симпатической нервной системы, норадреналина, инсулина сопровождается повышением продукции кортизола, тестостерона у лиц женского пола и снижением прогестерона, тестостерона у мужчин, что также способствует прогрессированию метаболических нарушений. Жировая ткань изменяет реактивность организма, способствует развитию субклинического воспаления.

ИР часто выявляется у больных ожирением, при других заболеваниях или нарушениях, входящих в понятие «метаболический синдром» (МС). Это один из двух ведущих патогенетических механизмов СД2, другой дефект – секреторная недостаточность β-клеток поджелудочной железы.

Рисунок 3. Висцеральное ожирение увеличивает риск СД2



Риск развития сопутствующих ожирению заболеваний в значительной степени определяется особенностями отложения жировой ткани в организме. Ведущую роль в развитии и прогрессировании ИР играет жировая ткань абдоминальной области. При одинаковом индексе массы тела (ИМТ) абдоминальное ожирение сопровождается более высоким риском развития ССЗ, СД2, чем периферическое (гиноидное) ожирение. Клиническим признаком абдоминального ожирения является увеличение окружности талии у мужчин более 94 см, а у женщин более 80 см (*рис. 3*).

Особенность висцеральных адипоцитов – высокая чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкая к антилиполитическому действию инсулина. Частота и выраженность ИР при ожирении возрастают при увеличении общей жировой массы, особенно в висцеральной области. Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали значимую роль ИР в преждевременном развитии и ускоренном прогрессировании ССЗ, связанных с атеросклерозом, а также в увеличении риска острых макроваскулярных осложнений. Резистентность к инсулину вне зависимости от других значимых сосудистых факторов риска, включая гипергликемию, дислипидемию, курение, значимо увеличивает предрасположенность к развитию ССЗ, способствует развитию неблагоприятного прогноза [26]. К тому же степень ИР является независимым предиктором прогрессирования поражения почек [30].

Одним из ведущих звеньев ожирения является изменение секреции инсулина. Гиперинсулинемия усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями, а также уменьшает гепатическую продукцию глюкозы, что определенное время поддерживает нормальное содержание глюкозы крови. Компенсаторная гиперинсулинемия, развивающаяся в условиях снижения чувствительности тканей к действию инсулина, направлена на поддержание углеводного обмена в норме на начальных этапах, однако при этом способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений С одной стороны, гиперинсулинемия является необходимой для преодоления тканевой резистентности к инсулину, а с другой – патологическим процессом, способствующим возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и системных нарушений.

Ожирение представляет собой междисциплинарную проблему, и лечить эту патологию должны врачи любой специальности; при своевременных вмешательствах заболевание становится обратимым. Лечение ожирения – достаточно сложная задача, поскольку это хроническое заболевание, требующее длительного, систематического наблюдения и лечения [5, 12]. Современные подходы к терапии ожирения заключаются в использовании нефармакологических методов терапии, которые при необходимости дополняются фармакотерапией, хирургическим лечением (*табл.*).

Основной целью лечения ожирения, наряду со снижением массы тела, является предотвращение или улучшение течения сопутствующих заболеваний, максимальное снижение риска развития ССЗ и их осложнений и повышение качества жизни [2, 14]. С медицинских позиций для улучшения состояния здоровья совсем не обязательно стремиться к достижению идеальной массы тела: клинически значимое снижение массы тела составляет не менее 5% от величины исходного веса, все это выполнимо для большинства людей. Для пациентов с ИМТ более 35 кг/м^2 целью терапии является снижение массы тела на 10% от исходной величины.

Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали значимую роль ИР в преждевременном развитии и ускоренном прогрессировании ССЗ, связанных с атеросклерозом, а также в увеличении риска острых макроваскулярных осложнений

Оптимальным считается постепенное умеренное снижение массы тела – от 0,5 до 1 кг в неделю за первые 3–6 месяцев с последующей его стабилизацией в течение полугода. В частности, пусть ближайшей целью станет похудение на 2 кг за 1 месяц, а отдаленной – на 6–10 кг за полгода. Снижение массы тела в пределах 5,0–9,9 кг уменьшает риск развития артериальной гипертензии на 15%, снижение на 10 кг и более – на 26% [14]. Снижение массы тела на 10% и более приводит к снижению риска развития СД2 на 44% [5].

Основа терапии ожирения – это низкокалорийное питание и ограничение жиров, причем отрицательный энергетический баланс достигается снижением калорийности рациона на 500–600 ккал/сут. Снижение веса может быть достигнуто при соблюдении низкокалорийной диеты, содержащей не более 25–30% жира от суточной калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров менее 7–10%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина менее 200–300 мг. При анализе содержания жиров в рационе пациента необходимо оценивать не только животные, но и растительные жиры, не только явные, но и скрытые жиры. Содержание клетчатки должно составлять более 20–25 г/сут. Потребление углеводов (медленноусвояемых) должно составлять 55–60%, белков – 15% от общей калорийности рациона. Рекомендуется употребление соли в умеренных количествах (до 5 г в день).

Важно заметить, что снижение массы тела всегда более эффективно на фоне диетотерапии и повышения физической активности, которая снижает пристрастие к потреблению пищи, особенно богатой жирами [21]. Ежедневные физические упражнения должны осуществляться в обязательном порядке. Несмотря на доказанную эффективность сочетания диетотерапии с повышением физической активности, только 20% пациентов, стремящихся снизить массу тела, используют эти лечебные подходы одновременно. Больным могут быть рекомендованы регулярные динамические физические нагрузки (дозированная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4–5 занятий в неделю по 30–45 мин), поскольку в начале терапии больные часто не в состоянии выполнять продолжительные и интенсивные занятия. К сожалению, на практике пациенты с избыточной массой тела чаще недооценивают калорийность употребляемой пищи и переоценивают свои физические нагрузки.

Фармакотерапия ожирения используется в качестве дополнения к немедикаментозным методам и позволяет повысить приверженность пациентов к немедикаментозному лечению, достигнуть более эффективного снижения массы тела и его поддержания в течение длительного периода. Медикаментозная терапия проводится пациентам с ИМТ ≥30 кг/м², а также имеющим ИМТ ≥27 кг/м² в случае наличия связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска ССЗ [1, 22]. Наибольший интерес вызывают препараты, фармакологическое действие которых направлено не только на снижение массы тела, но и на коррекцию гормонально-метаболических нарушений и сопутствующих ожирению патологических состояний [5, 22].

В фармакотерапии ожирения широко применяется орлистат (Ксеникал) – препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами [11, 24, 27]. Ксеникал – это наиболее изученный фармакологический препарат для снижения веса, более чем 30 000 пациентов с избыточным весом были вовлечены в КИ, а также более 2 500 пациентов с СД2. Препарат и на сегодняшний день остается прорывом в лечении избыточного веса/ожирения.

Фармакологическое действие Ксеникала обусловлено способностью препарата ковалентно связываться с активным центром липаз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в дальнейшем инактивируя его. Липазы ЖКТ являются основными ферментами, которые контролируют гидролиз пищевых триглицеридов до моноглицеридов и жирных кислот. Ингибируя липазы ЖКТ, Ксеникал препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% пищевых жиров. Подобный механизм вызывает хронический дефицит энергии, что при длительном приеме способствует снижению массы тела.

С медицинских позиций для улучшения состояния здоровья совсем не обязательно стремиться к достижению идеальной массы тела: клинически значимое снижение массы тела составляет не менее 5% от величины исходного веса, все это выполнимо для большинства людей

Дополнительно к этому препарат уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишки, что уменьшает растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя уменьшению гиперхолестеринемии.

Фармакологический эффект зависит от наличия в диете жиров; для пациентов, принимающих Ксеникал, рекомендована диета с их низким содержанием. Ксеникал назначается по 120 мг 3 раза в день во время или в течение часа после еды приема, при условии наличия жиров в пище. Рекомендуемая эффективная доза препарата составляет 120 мг 3 раза в сутки (360 мг/сут).

Переносимость Ксеникала обратно пропорционально коррелирует с количеством жира в пище. У пациентов, которые не контролируют во время еды количество пищевых жиров, стул становится учащенным, маслянистым, могут возникать неприятные проявления со стороны органов ЖКТ, такие как вздутие живота, метеоризм. Желудочно-кишечные проявления уменьшаются при уменьшении в рационе жирной пищи. Противопоказаниями к применению препарата являются синдром мальабсорбции, холестаз, гиперчувствительность к препарату или его компонентам.

Показано, что в комбинации с умеренно низкокалорийной диетой Ксеникал значительно уменьшает массу тела и ее повторную прибавку, улучшает состояние сопутствующих ожирению заболеваний и повышает качество жизни [15, 18]. Это позволяет рекомендовать применение препарата для долгосрочного контроля веса у больных ожирением. На сегодняшний день это единственный препарат для коррекции массы тела, одобренный для применения у подростков в возрастной группе 12–16 лет. Препарат можно применять длительно непрерывно в течение 4 лет.

Детальное изучение клинической эффективности Ксеникала в

Таблица. Выбор методов терапии ожирения в зависимости от ИМТ

Лечение	ИМТ, кг/м²				
	25,0–26,9	27,0–29,9	30–34,9	35,0–39,9	≥ 40,0
Низкокалорийное питание Физические упражнения Изменение поведения	+	+	+	+	+
Фармакотерапия	–	Коморбидные состояния	+	+	+
Хирургическое лечение	–	–	–	Коморбидные состояния	+

многочисленных исследованиях определило новые возможности в лечении больных с ожирением [13, 15, 26]. Интерес представляет клиническое исследование (КИ) XXL (Xenical ExtraLarge Study). XXL – самое крупномасштабное исследование, которое помогло оценить эффективность терапии Ксеникалом в реальной клинической практике, с участием 15 549 пациентов (средний возраст 48 лет) с рядом сопутствующих заболеваний (около половины имели 2–3, треть пациентов – 3 и более коморбидных ожирению заболеваний) [24]. Так, артериальная гипертензия имела место у 41%, дислипидемия – у 34% и СД2 – у 16% пациентов. Длительность терапии Ксеникалом составила в среднем 7,1 мес. Большинство пациентов ранее имели попытки снизить массу тела, однако менее 10% из них сумело достигнуть 5%-ного снижения массы тела и его дальнейшего поддержания. В конце исследования среднее снижение массы тела составило 10,7%, ИМТ – 3,76 кг/м^2. Причем 87% пациентов потеряли более 5%, а половина пациентов – более 10% от исходной массы тела.

Наряду со снижением массы тела, благоприятные эффекты применения Ксеникала отмечались у пациентов, имеющих патологические состояния, ассоциированные с ожирением. В частности, снижение систолического/диастолического давления в конце исследования составило 8,7/5,1 мм рт. ст. У пациентов с артериальной гипертензией среднее систолическое давление снизилось на 12,9 мм рт. ст., а диастолическое – на 7,6 мм рт. ст. Похудение сопровождалось улучшением и метаболических показателей, включая показатели углеводного обмена, в т. ч. и при наличии СД2. В целом к концу наблюдения снижение гликемии натощак составило 7,5% у всех пациентов, принимавших участие в исследовании, а у больных с СД2 – 15,0%.

Терапия Ксеникалом уменьшает сердечно-сосудистые риски. Со стороны показателей липидного профиля наблюдалось снижение соотношения ЛННП/ЛПВП (-15,4%). Среди пациентов с дислипидемией отмечалось достоверное уменьшение концентрации общего холестерина, ЛПНП (14%) и триглицеридов (18%), в то время как уровень ЛПВП возрос на 13%.

Важно заметить, что снижение массы тела всегда более эффективно на фоне диетотерапии и повышения физической активности, которая снижает пристрастие к потреблению пищи, особенно богатой жирами

Важным практическим результатом исследования XXL явилось и изменение терапии ассоциированных с ожирением состояний, включая прекращение или сокращение приема некоторых препаратов у больных с ожирением, получавших Ксеникал. Так, 18% пациентов с артериальной гипертензией и 31% пациентов с дислипидемией прекратили прием соответственно антигипертензивных и гиполипидемических препаратов. Кроме того, у 8% пациентов с артериальной гипертензией и 15% с дислипидемией была снижена суточная доза препаратов. Среди больных с СД2 у 16% была отменена сахароснижающая терапия, а у 18% уменьшена суточная доза препаратов. Среди пациентов с ожирением и дислипидемией у одного из трех была прекращена гиполипидемическая терапия.

Ксеникал – это наиболее изученный фармакологический препарат для снижения веса, более чем 30 000 пациентов с избыточным весом были вовлечены в КИ, а также более 2 500 пациентов с СД2. Препарат и на сегодняшний день остается прорывом в лечении избыточного веса/ожирения

В ряде работ оценивалась клиническая эффективность и переносимость Ксеникала у больных с МС. В КИ Pinkston M. и соавт. оценивали эффекты Ксеникала и модификации образа жизни (в сравнении только с модификацией образа жизни) у 107 женщин с МС (возраст 21–65 лет) [13]. Через год наблюдения в группе больных МС, получавших Ксеникал, наблюдалось существенное улучшение антропометрических показателей: снижение массы тела и ИМТ составило соответственно 9,3 ± 7,5 кг и 3,1 ± 3,9 кг/м^2, в то время как в другой группе – лишь 0,2 ± 3,1 кг и 0,1 ± 1,2 кг/м^2.

В другом исследовании изучали эффекты терапии Ксеникалом, оценивая 10-летний риск ССЗ по Фрамингемской шкале у 181 пациента с МС [26]. К концу 36-й недели терапии Ксеникалом ИМТ снизился с 35,0 ± 4,2 до 32,6 ± 4,5 кг/м^2, окружность талии – с 108,1 ± 10,1 до 100,5 ± 11,1 см. Важно отметить, что снижение массы тела более > 5% было достигнуто у 64,6% больных. Среди пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) у 38 из 53 (71,7%) наблюдалось улучшение толерантности к глюкозе. К концу исследования половина пациентов переместилась в более низкую категорию риска ССЗ Фрамингемской шкалы. Это и ряд других исследований показали возможность применения Ксеникала у больных с ожирением, в том числе с НТГ и СД2, с целью профилактики сосудистых осложнений.

Еще одним принципиальным моментом является позитивное влияние Ксеникала на метаболические показатели компенсации СД2. Не секрет, что препятствием к эффективному лечению гипергликемии является и то обстоятельство, что большинство пациентов с СД2 имеют избыточную массу; с годами она чаще увеличивается, особенно при применении препаратов сульфонилмочевины и инсулина. Стоит остановиться на результатах рандомизированного двойного слепого КИ, в котором участвовало 368 пациентов с СД2 (ИМТ более 28 кг/м^2, HbA1c 6,5–11,0%) [10]. Через 1 год наблюдения снижение массы тела более 5% было достигнуто у 51,5% пациентов, получавших Ксеникал дополнительно к сахароснижающим препаратам, и у 31,6% пациентов, получавших их и плацебо. У пациентов, получавших Ксеникал, наблюдалось достоверное лучшее изменение целевых показа-

телей компенсации СД2 по сравнению с пациентами, находящимися только на терапии сахароснижающими препаратам: HbA1c (-0,9%/-0,4%; p < 0,001), гликемии натощак (-1,6/-0,7 ммоль/л; p = 0,004), постпрандиальной гликемии (-1,8/-0,5 ммоль/л; p = 0,003). В прогностическом плане крайне важно подчеркнуть воздействие терапии Ксеникалом на постпрандиальную гликемию –доказанного фактора риска ССЗ и их осложнений.

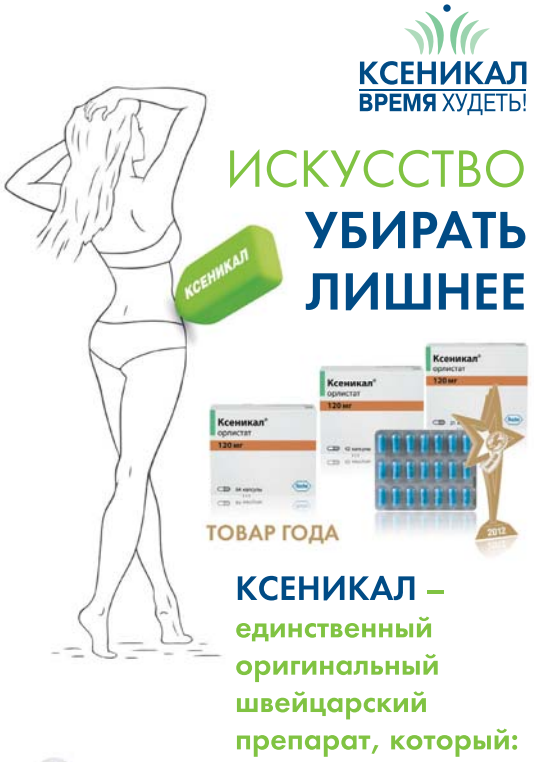
В другом КИ через 6 месяцев применения Ксеникала у больных с СД2 масса тела снизилась на 7,1 кг, уровень HbA1c – на 0,62% [16]. Лечение Ксеникалом позволило снизить суточную дозу инсулина с 130 до 90 ед. Среди 44,4% лиц, получавших сахароснижающие препараты, была также уменьшена их суточная доза. Важно, что концу исследования улучшилась чувствительность к инсулину (исходно 1,24 ед/кг; через 6 мес. – 0,90 ед/кг, p < 0,001).

Итак, снижение массы тела на фоне терапии Ксеникалом у больных с ожирением, в т. ч. с НТГ и СД2, сопровождается существенным улучшением метаболического профиля, гемодинамических показателей, снижает кардиоваскулярные риски и улучшает течение коморбидных заболеваний и сопровождается изменением их терапии (уменьшением числа препаратов, а в ряде случаев их полной отменой).

Наиболее значимым последствием ожирения является СД2, а поддержание нормальной массы тела является наилучшей стратегией профилактики СД2. Интерес к Ксеникалу еще более возрос после появления результатов исследований, в которых продемонстрировано, что применение препарата может снизить риск развития СД2 у лиц с высоким уровнем риска. В рамках исследования XENDOS было обследовано 3 304 пациента с ожирением (с нормальной толерантностью к глюкозе – 79% и с НТГ – 21%; 40% из них имели МС). После рандомизации пациенты получали Ксеникал по 120 мг или плацебо 3 раза в сутки в сочетании с гипокалорийным питанием и повышением физической активности [19]. Как и во всех исследованиях по снижению массы тела, с третьего месяца терапии происходило лучшее снижение массы тела в группе Ксеникала, которое достигало своего максимума к первому году терапии. В первый год на фоне терапии Ксеникалом отмечено снижение массы тела на 11,4 кг по сравнению с плацебо – 7,5 кг (p < 0,001), эта тенденция сохранялась в течение 4 лет исследования (*рис. 4*).

Важным практическим результатом исследования XXL явилось и изменение терапии ассоциированных с ожирением состояний, включая прекращение или сокращение приема некоторых препаратов у больных с ожирением, получавших Ксеникал

В исследовании XENDOS было показано, что терапия Ксеникалом в сочетании с диетотерапией и изменением образа жизни достоверно замедляла прогрессирование СД2 на протяжении 4 лет исследования (*рис. 5*). Частота случаев СД2 составила 9,0% в группе плацебо по сравне-



КСЕНИКАЛ –
единственный оригинальный швейцарский препарат, который:

- **Снижает до 16% от исходного веса за первый год терапии с максимальным эффектом в первые 3 месяца терапии[1]**
- **Поддерживает достигнутый результат и препятствует повторной прибавке веса[2,3]**
- **Помогает Вашим пациентам контролировать количество жиров в рационе[4]**

Ксеникал (Орлистат). **Регистрационный номер:** П N014903/01. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор липаз ЖКТ. **Код АТХ:** [A08AB01]. **Показания:** длительная терапия у больных с ожирением или пациентов с избыточной массой тела (МТ), в том числе имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой (УГД). В комбинации с гипогликемическими препаратами или УГД у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с избыточной МТ или ожирением. **Противопоказания:** синдром хронической мальабсорбции, холестаз, повышенная чувствительность к препарату. **Беременность и период кормления грудью:** из-за отсутствия клинических данных Ксеникал не следует назначать беременным и/или принимать во время кормления грудью. **Способ применения и дозы:** у взрослых и детей старше 12 лет с ожирением или избыточной МТ в сочетании с УГД, а также в комбинации с гипогликемическими препаратами или УГД у взрослых с СД 2-го типа с избыточной МТ или ожирением рекомендованная доза орлистата составляет 1 капсулу 120 мг с каждым основным приемом пищи 3 раза в сутки. **Условия хранения:** список Б. Хранить при температуре не выше +25 °С в защищенном от влаги и недоступном для детей месте.

Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата КСЕНИКАЛ.

1. Rissanen A et al. INT J Obes. 2003. 27. 103-109; 2. Sjostrom L et al. Lancet. 1998 jul 18; 3. Torgerson JS et al. Diabetes Care 2004, Jan; 4. Zhi J et al. Clin Pharmacol Ther. 1994, Jul; 56 (1):82-5

2013-05/4.03.2013 Реклама

ООО «РОСТА Маркетинг»:
Россия, 121609, Москва,
Осенний бульвар, дом 23,
Тел. +7 495 781-11-00,
www.rostagroup.ru

РОСТА МАРКЕТИНГ

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария):
Россия, 107031, Москва,
Трубная площадь, дом 2,
Бизнес-Центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99.
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

Roche

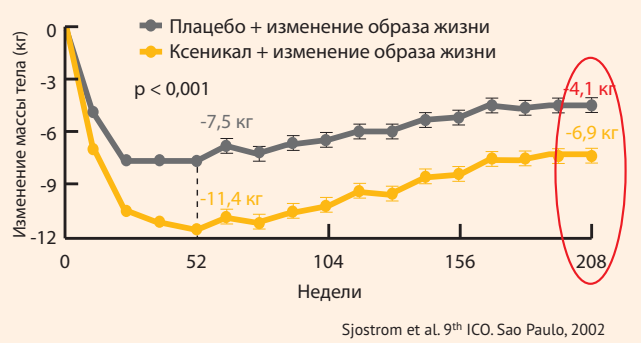
Предназначено для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

нию с 6,2% в группе Ксеникала. Это означает, что риск возникновения СД2 при применении Ксеникала уменьшается на 37% по сравнению с плацебо. Полученные данные демонстрируют долгосрочные эффекты препарата, связанные со снижением потенциально высокого риска развития СД2 у больных с ожирением и НТГ.

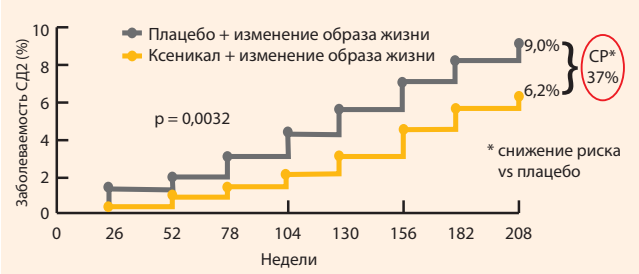
Подводя итоги, следует отметить, что ожирение является широко распространенным заболеванием, имеющим серьезные медицинские последствия. Фармакотерапия ожирения должна рассматриваться в качестве дополнения к немедикаментозным методам лечения этого заболевания, базирующимся на изменении образа жизни. Лечение Ксеникалом позволит не только улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, но и существенно снизить заболеваемость и смертность от осложнений ожирения, а в ряде случаев устранить полипрагмазию, нередко имеющую место у больных с ожирением.

Рисунок 4. Исследование XENDOS: влияние терапии Ксеникала на массу тела



Sjostrom et al. 9th ICO. Sao Paulo, 2002

Рисунок 5. Снижение риска развития СД2 на фоне применения Ксеникала в исследовании XENDOC



Sjostrom et al. 9th ICO. Sao Paulo, 2002

ЛИТЕРАТУРА

1. Морбидное ожирение. Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014.
2. Aronne LJ. Therapeutic options for modifying cardiometabolic risk factors. *Am J Med.,* 2007, 120(3 Suppl 1): S26-34.
3. Aronne LJ, Segal RK. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res*, 2002, 10(1): 14S-21S.
4. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care,* 1991, 14: 1132–1143.
5. Btay GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. Endocr Rev 1999, 20: 805-75.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*., 2003, 348(17): 1625-1638.
7. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1212: E1–E19.
8. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998, 22: 39-47.
9. Galanis DJ, Harris T, Sharp D, Petrovich H. Relative weight, weight change, and risk of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*, 1998, 147: 379-86.
10. Hanefeld M, Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2002, 4: 415-23.
11. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy*, 2000, 20: 270-9.
12. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 2006, 444: 840–846.
13. Pinkston MM, Poston WS, Reeves RS et al. Does metabolic syndrome mitigate weight loss in overweight Mexican American women treated for 1-year with orlistat and lifestyle modification? *Eat Weight Disord,* 2006, 11(1): 35-41.
14. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG et al. Obesity-associated hypertension. *Hypertension*, 2005, 45: 9-14.
15. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2007, 30(1): 27-32.
16. Rowe R, Cowx M, Poole C et al The effects of orlistat in patients with diabetes: improvement in glycaemic control and weight loss. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(11): 1885-90.
17. Sharma AM, Golay A. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patient with. *J. Hypertens*., 2002, 29: 1873-8.
18. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*, 1998, 352: 167-72.
19. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOC) study, a randomized study of orlistat as an agjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patient. *Diabetes Care*, 2004, 27: 155-161.
20. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B et al: Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*, 2001, 385: 1400-04.
21. Tremblay A, Buemann B. Exercise-training, macronutrient balance and body weight control. *Int J Obes Relat Metab Disord,* 1995, 19: 79-86.
22. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med*, 2002, 346: 591-602.
23. Wadden TA, Foster GD. Behaviorial treatment of obesity. *Med Clin North Am*, 2000, 85: 441-61.
24. Wirth A. reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL- primary Health Care Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolizm*, 2005, 7: 21-7.
25. Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res*., 1998, 6: 97-106.
26. Zanella MT, Uehara MH, Ribeiro AB. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study. *Arq Bras Endocrinol Metabol,* 2006, 50(2): 368-76.
27. Zhou Y-H, Ma X-Q, Wu C et al. Effect of Anti-Obesity Drug on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE,* 2012, 7(6): e39062. doi:10.1371/journal.pone.0039062.

10.21518/2079-701X-2017-3-75-79

И.А. ИЛОВАЙСКАЯ, к.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ

АНАЛОГАМИ СОМАТОСТАТИНА

Акромегалия является заболеванием с полиорганным поражением. Кроме того, при акромегалии часто встречаются психологические расстройства и отмечается значительное снижение качества жизни. Нейрохирургическое лечение (транссфеноидальная аденомэктомия) рекомендуется в качестве первой линии лечения у большинства пациентов с акромегалией. Согласно современным рекомендациям больным, не достигшим биохимического контроля после оперативного лечения, обязательно назначается медикаментозная терапия [1, 2, 6]. Если радикальное удаление соматотропиномы маловероятно (т.е. опухоль с распространением за пределы турецкого седла, инвазивная, размерами 20 мм и более) и нет строгих показаний для операции, многие международные эксперты в качестве первой линии лечения рекомендуют применять аналоги соматостатина, которые являются безусловными лидерами среди препаратов для терапии акромегалии.

Ключевые слова: *акромегалия, медикаментозная терапия, аналоги соматостатина, ланреотид Аутожель.*

I.A. ILOVAISKAYA, PhD in Medicine
Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

CURRENT VIEWS ON THE TREATMENT OF ACROMEGALY WITH SOMATOSTATIN ANALOGUES

Acromegaly is a disease with multiple organ failure. Furthermore, acromegaly is frequently accompanied by psychological disorders, with a significant decrease in the quality of life. Neurosurgical treatment (transsphenoidal adenomectomy) is recommended as first-line treatment for most patients with acromegaly. According to the recent guidelines, patients after surgery who failed to achieve biochemical control should receive pharmacotherapy. [1, 2, 6] If radical removal of somatotropinoma is unlikely (for an invasive tumor that spread outside the sella, 20 mm or more in size) and there are no strict indications for surgery, many global experts recommend somatostatin analogues as the first-line treatment, which are the absolute leaders among drugs for the treatment of acromegaly.

Keywords: *acromegaly, pharmacotherapy, somatostatin analogues, lanreotide Autogel.*

Акромегалия является заболеванием с полиорганным поражением, которое характеризуется внешними изменениями, увеличением паренхиматозных органов, множественной коморбидностью (включая сердечно-сосудистые заболевания и нарушения углеводного обмена) и сокращением продолжительности жизни [1–3]. Кроме того, при акромегалии часто встречаются психологические расстройства, такие как перепады настроения, заниженная самооценка и сложности в отношениях с другими людьми [3], что показали исследования, проведенные с использованием и общего, и специфического для данного заболевания опросников пациентов с акромегалией [4].

Цели лечения акромегалии включают достижение биохимического контроля, регресс клинической симптоматики, контроль над объемом соматотропиномы при сохранении гипофизарных функций, лечение сопутствующих заболеваний, улучшение качества и продолжительности жизни [1, 2, 7].

Понятие «биохимический контроль» при акромегалии определяется строгими гормональными критериями, которые должны достигаться и поддерживаться в течение всей жизни пациента: уровень гормона роста (ГР) при однократном определении должен быть менее 2 нг/мл при использовании стандартных наборов или менее 1 нг/мл при использовании сверхчувствительных наборов; минимальный уровень ГР в ходе теста с нагрузкой глюкозой[1] должен быть менее 1 нг/мл при использовании стандартных наборов или менее 0,4 нг/мл при использовании сверхчувствительных наборов; уровень ИРФ-1 должен соответствовать референсным значениям, соответствующим полу и возрасту пациента [1, 2, 6, 7]. Эти биохимические критерии были выработаны в ходе длительных эпидемиологических исследований, которые показали, что при поддержании именно таких уровней ГР и ИРФ-1 у пациентов с акромегалией продолжительность жизни становится сопоставимой с популяционными показателями, в том числе снижается смертность от кардиоваскулярных и онкологических заболеваний – ведущих причин смертности при акромегалии [8, 9].

Возможные методы лечения акромегалии включают нейрохирургическое удаление соматотропиномы, медикаментозное лечение и лучевые методы воздействия на опухоль.

Нейрохирургическое лечение (транссфеноидальная аденомэктомия) рекомендуется в качестве первой линии лечения у большинства пациентов с акромегалией, которые не имеют соматических противопоказаний для опе-

[1] Тест не проводится пациентам, которые находятся в данный момент на медикаментозной терапии.

ративного вмешательства [1, 2, 6]. Однако исход нейрохирургического лечения зависит от многих факторов, среди которых немаловажное место занимает размер соматотропиномы и квалификация нейрохирурга [9, 10]. Конечной целью оперативного лечения является не просто отсутствие визуализации опухоли, а достижение биохимических критериев контроля над заболеванием, описанных выше. Поэтому после операции в обязательном порядке должно проводиться гормональное обследование, обычно не ранее чем через 12 недель после операции, включающее определение уровня ИРФ-1 и однократное определение ГР, а также тест с нагрузкой глюкозой [1, 2, 7]. Биохимический контроль обычно достигается у 70–75% пациентов с соматотропиномами, локализующимися в пределах турецкого седла, и лишь у 10–33% больных с опухолями гипофиза, распространяющимися за его пределы.

Цели лечения акромегалии включают достижение биохимического контроля, регресс клинической симптоматики, контроль над объемом соматотропиномы при сохранении гипофизарных функций, лечение сопутствующих заболеваний, улучшение качества и продолжительности жизни

К сожалению, только 25% соматотропином не выходят за пределы турецкого седла, что обусловлено особенностями самой опухоли, а не поздней диагностикой заболевания. Поэтому даже в специализированных клиниках с опытными нейрохирургами доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50% [10, 11]. Соответственно, очень часто встает вопрос о дальнейшем лечении пациентов. Согласно современным рекомендациям по лечению акромегалии, больным, не достигшим биохимического контроля после оперативного лечения, обязательно назначается медикаментозная терапия [1, 2, 6].

Среди возможных вариантов медикаментозного лечения во врачебном арсенале имеются аналоги соматостатина, агонисты дофаминовых рецепторов и антагонисты гормона роста[2]. Аналоги соматостатина являются безусловными лидерами среди препаратов для терапии акромегалии, так как значительно более эффективны (по сравнению с агонистами дофаминовых рецепторов) и способствуют как регрессу клинической симптоматики, так и уменьшению размера опухоли гипофиза (в то время как антагонисты гормона роста блокируют только периферические эффекты гормона роста, не уменьшая его концентраций и не воздействуя на соматотропиному).

На сегодняшний день в широкой клинической практике используются два основных аналога соматостатина – октреотид и ланреотид. Лекарственные формы ланреотида и октреотида длительного действия воздействуют главным образом на рецепторы соматостатина 2-го подтипа и обладают примерно равной эффективностью в достижении биохимического контроля над акромегалией [12, 13]. Различия этих препаратов заключаются в профиле дополнительных веществ, фармакокинетике и способе применения. Лекарственные формы ланреотида представляют собой гель, образующийся в результате смешивания активной субстанции с дистиллированной водой, выпускаются в готовых к применению предварительно заполненных шприцах, инъекции – максимальный объем 0,6 мл – выполняются подкожно и технически просты. Ланреотид Аутожель (Л-Аутожель, Соматулин Аутожель, Ипсен) может вводиться людьми без специальной медицинской подготовки.

Лекарственные формы октреотида длительного действия представляют собой биодеградирующие полимерные микросферы, которые выпускаются в виде порошка с растворителем объемом 2 мл, требуют разведения с соблюдением ряда условий и вводятся глубоко внутримышечно. Октреотид длительного действия обычно вводит специально обученный средний медицинский персонал. Эти различия могут повлиять на удобство для пациента, потому что инъекции Л-Аутожеля может выполнять сам пациент или его родственники, а инъекции препаратов окреотида проводятся в медицинских учреждениях. Специальные исследования подтвердили эффективность и простоту инъекций Л-Аутожеля [14, 15]. Частота достижения биохимического контроля акромегалии не отличалась между пациентами, которые выполняли инъекции препарата в медицинском учреждении или производили самостоятельно. Кроме того, не было отмечено увеличения частоты локальных побочных эффектов. Все пациенты выбирали продолжение лечения методом самостоятельных инъекций или инъекций, производимых родственниками. К тому же недавно была выпущена новая форма шприца с контролем правильности выполнения инъекции – при полном введении геля раздается щелчок, свидетельствующий о конце манипуляции. В специальном исследовании, изучающем удовлетворенность лечением, 64,5% пациента признали новый шприц еще более удобным [16].

Возможные методы лечения акромегалии включают нейрохирургическое удаление соматотропиномы, медикаментозное лечение и лучевые методы воздействия на опухоль

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании была доказана высокая эффективность Л-Аутожеля: уже через 4 недели после первой инъекции концентрации ГР снизились более чем в 2 раза от исходного уровня у 63% пациентов на Л-Аутожель по сравнению с отсутствием изменений на плацебо [17]. Затем пациенты из группы плацебо были переведены на лечение Л-Аутожель (одинарный слепой этап), через 3 месяца лечения фиксированными дозами у 72% пациентов было отмечено снижение концентрации ГР в 2 раза и более от исходного уровня

[2] На 01.02.2017 не зарегистрированы в РФ.

(включая 49% больных с уровнем ГР ≤ 2,5 нг/мл) и у 54% пациентов нормализовался уровень ИРФ-1. После титрации дозы в зависимости от биохимических показателей еще через 3 мес. значимое снижение концентрации ГР от исходного уровня было отмечено уже у 82% (ГР ≤2,5 нг/мл – 54%), нормальное содержание ИРФ-1 – у 59% [17]. Результаты различных клинических исследований длительностью до 4 лет показали высокую эффективность Л-Аутожель: целевые значения ГР и ИРФ-1 достигаются в среднем у 58% пациентов, чувствительных к лечению аналогами соматостатина [18].

Еще одной особенностью препарата является возможность увеличения интервала между инъекциями с 4 до 6 или даже 8 недель. У пациентов, достигших целевых значений ГР и ИРФ-1 на терапии пролонгированными формами октреотида, при переключении на Л-Аутожель примерно в 45% случаев был увеличен интервал между инъекциями до 6–8 недель без потери эффективности лечения [19].

Как уже было сказано выше, нейрохирургическое лечение может помочь не всем пациентам с акромегалией. Поэтому нейрохирургическая операция как первая линия лечения проводится в первую очередь пациентам, у которых имеются самые высокие шансы на радикальное удаление соматотропиномы (т.е. эндоселлярные и неинвазивные опухоли), а также в тех случаях, когда есть экстренные показания – опухоль гипофиза стала причиной компрессионного синдрома, или хиазмального синдрома, есть признаки кровоизлияния в опухоль или отмечается ликворея. Если радикальное удаление соматотропиномы маловероятно (т.е. опухоль с распространением за пределы турецкого седла, инвазивная, размерами 20 мм и более) и нет строгих показаний для операции (например, нет хиазмального синдрома), многие международные эксперты в качестве первой линии лечения рекомендуют применять АСС [7, 12, 20].

Только 25% соматотропином не выходят за пределы турецкого седла, что обусловлено особенностями самой опухоли, а не поздней диагностикой заболевания. Поэтому даже в специализированных клиниках с опытными нейрохирургами доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50%

Основаниями для такой рекомендации стали результаты нескольких исследований. В открытом проспективном исследовании оценивались показатели ГР и ИРФ-1, а также изменения объема соматотропиномы у 26 пациентов с впервые выявленной акромегалией [20]. Л-Аутожель назначался в качестве первой линии терапии на 12 мес., начальная доза препарата составила 120 мг 1 раз в 4 недели. Через 3 месяца лечения, если показатель ГР

достигал диапазона от 1 до 2,5 нг/мл, интервал между инъекциями увеличивался до 6 или 8 недель; конечная схема лечения составила 120 мг каждые 4 недели у 9 (34,6%) пациентов, 120 мг каждые 6 недель у 8 (30,8%) пациентов и 120 мг каждые 8 недель у 9 (34,6%) пациентов. Через 12 мес. лечения целевые значения ГР и ИРФ-1 были достигнуты у 14 (53,8%) пациентов; уменьшение объема опухоли более чем на 25% от исходного было отмечено у 20 (76,9%) пациентов, причем у 12 из них была биохимическая ремиссия заболевания и у 8 не было. Это исследование продемонстрировало эффективность Л-Аутожель в качестве первой линии лечения и подтвердило его способность не только снижать секреторную активность опухоли, но и оказывать выраженный антипролиферативный эффект даже в тех случаях, когда не достигнута полная ремиссия акромегалии.

Одно из последних исследований – проспективное открытое мультицентровое исследование PRIMARYS, в ходе которого оценивалось влияние Л-Аутожель на объем соматотропиномы, на клинические симптомы акромегалии, а также на качество жизни у 90 пациентов с впервые выявленной акромегалией, которые наблюдались в 39 центрах из 11 европейских стран [22, 23]. Все больные в качестве первой линии терапии получали препарат в дозе 120 мг каждые 4 недели (без титрации дозы). К 12-й неделе лечения значимое уменьшение объема соматотропиномы (на 20% от исходного объема и более) было отмечено у 54,1% больных. В конце исследования (на 48-й неделе лечения или во время последнего обследования) значимое уменьшение объема соматотропиномы наблюдалось у 62,9% больных [22]. Данные post-hoc анализа исследования PRIMARYS показали, что ключевым предиктором уменьшения объема соматотропиномы было выраженное снижение концентрации ИРФ-1. Доля пациентов с существенным уменьшением объема опухоли была значительно выше в группе, достигшей биохимического контроля (69–73%) по сравнению с группой с сохраняющейся активностью акромегалии (41–51%) [22]. Кроме того, пациенты заметили улучшение самочувствия и регресс клинических проявлений акромегалии.

Инъекции Л-Аутожеля может выполнять сам пациент или его родственники, а инъекции препаратов окреотида проводятся в медицинских учреждениях. Специальные исследования подтвердили эффективность и простоту инъекций Л-Аутожеля

Симптомы акромегалии и качество жизни, связанное со здоровьем, значительно улучшались с 12 до 48 недели лечения [23]. По данным опросника, выраженность физических симптомов в конце исследования не различалась у пациентов с контролируемой и неконтролируемой акромегалией, в то время как общие показатели и психологические симптомы были лучше у больных с контролируемым заболеванием [23]. В последующем за ним втором post-hoc анализе исследования PRIMARYS авторами было рассмотрено влияние Л-Аутожель на углеводный и липидный обмен. Согласно современным представлениям АСС, обладая контринсулярным действием и подавляя секрецию инсулина, могут оказывать незначительный неблагоприятный эффект на метаболизм глюкозы [26]. Тем не менее, анализ данных гликемического и липидного профиля в исследовании PRIMARYS говорит о том, что Л-Аутожель не оказывает неблагоприятного действия на углеводный обмен. Напротив, у пациентов с подтвержденным на начало исследования сахарным диабетом достоверно снижался уровень HbA_{1c} (-1,44 % (ДИ 95%: -2,52; -0,36), при этом среди пациентов с нормальным гликемическим профилем показатели HbA_{1c} практически не менялись. Также в общей группе пациентов и у пациентов без диабета достоверно снижался уровень триглицеридов на 0,2 ммоль/л и 0,17 ммоль/л соответственно (ДИ 95%) и повышался уровень ЛПВП на 0,2 ммоль/л и 0,22 ммоль/л соответственно (ДИ 95%). Спектр побочных эффектов на фоне лечения Л-Аутожель принципиально не отличается от такового на фоне лечения другими аналогами соматостатина, за исключением значительно более низкой частоты локальных изменений в месте инъекции и отсутствия технических затруднений при введении препарата [13, 15, 17, 22].

Ланреотид Аутожель является аналогом соматостатина, который эффективно используется как после нейрохирургического удаления соматотропиномы, так и в качестве первой линии терапии акромегалии

Таким образом, ланреотид Аутожель является аналогом соматостатина, который эффективно используется как после нейрохирургического удаления соматотропиномы, так и в качестве первой линии терапии акромегалии.

Еще одна возможная тактика лечения аналогами соматостатина – это проведение предоперационной подготовки [1, 2, 6]. Только радикальная нейрохирургическая операция приводит к фактическому излечению пациента, однако, как уже обсуждалось выше, применение оперативного лечения ограничивается объемом опухоли и тяжестью соматического состояния больного. Предоперационная подготовка может быть направлена на максимально возможное улучшение кардиальной и респираторной функций, так как лечение аналогами соматостатина способствует уменьшению массы миокарда, восстановлению нормального сердечного ритма, снижению выраженности проявлений нарушения дыхания (обструктивного и центрального апноэ), снижению АД; уменьшение отека языка и мягких тканей верхнего респираторного тракта облегчает проведения интубации. В этой ситуации Л-Аутожель с его фармакокинетическим профилем, когда терапевтические концентрации активного вещества отмечаются в крови уже через 1–2 дня после инъекции, является предпочтительным препаратом, и 3–6 месяцев лечения может быть достаточно для улучшения состояния пациента.

Другой целью предоперационной подготовки может являться повышение шансов радикальной аденомэктомии за счет максимально возможного уменьшения размеров экстраселлярного компонента соматотропиномы.

Персонализированный подход к пациенту с акромегалией позволяет использовать аналоги соматостатина после нерадикального нейрохирургического лечения, в качестве первой линии терапии, а также в качестве предоперационной подготовки

Эффект уменьшения опухоли отмечается уже через 3 мес. лечения, однако доля больных с уменьшением опухоли увеличивается к 12 мес. лечения [12, 13, 18]. Поэтому в таких случаях имеет смысл планировать длительность лечения не менее 12 мес. Метаанализ 10 исследований, оценивших исходы нейрохирургического лечения после предоперационной подготовки, показал, что в центрах с нейрохирургами, не имеющими достаточного опыта проведения аденомэктомий[3], оправданно назначение аналогов соматостатина до проведения операции [24].

Итак, аналоги соматостатина (ланреотид и октреотид) занимают важное место в лечении больных с акромегалией. Персонализированный подход к пациенту с акромегалией позволяет использовать аналоги соматостатина после нерадикального нейрохирургического лечения в качестве первой линии терапии, а также в качестве предоперационной подготовки. Ланреотид Аутожель отличается простотой инъекций и возможностью самостоятельного введения препарата. Медикаментозное лечение акромегалии проводится длительно (в большинстве случаев – пожизненно), поэтому удобство для пациента существенно повышает приверженность к лечению.

[3] Нейрохирургом с достаточным опытом проведения аденомэктомии считается доктор, выполнивший не менее 200 операций самостоятельно и оперирующий не менее 50 пациентов в год.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения (Пособие для врачей). Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: «УП Принт» 2012. 79 с.
2. Katznelson L, Laws ER, Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.,* 2014, 99: 3933–3951.
3. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary*, 2002, 5: 17–19.
4. Webb SM, Badia X, Surinach NL, Spanish AcroQol Study Group Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol*., 2006, 155: 269–277.
5. Webb SM, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(1): 106-11.
6. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab,* 2009 May, 94(5): 1509-17.
7. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010 Jul, 95(7): 3141-3148.
8. Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer,* 2015 Jun, 23(6): 469-80.
9. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine*, 2017 Feb, 55(2): 346-359.
10. Jane J.A. Jr., Starke R.M., Elzoghby M.A., Reames D.L., et al. Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Remission Using Modern Criteria, Complications, and Predictors of Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (9): 2732-40.
11. Shin SS, Tormenti MJ, Paluzzi A, et al. Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission. *Pituitary*, 2013 Dec, 16(4): 435-44.
12. Cola, A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G. & Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. . *Clin Endocrinol Metab,* 2009, 94: 3746–3756.
13. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2957–2968.
14. Bevan JS, Newell-Price J, Wass JA, et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol (Oxf),* 2008 Mar, 68(3): 343-349.
15. Salvatori R et al. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naive patients with acromegaly. *Pituitary*, 2010, 13: 115–122.
16. Witek P, Mucha S, Ruchała M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide Autogel treatment in acromegaly. *Endokrynol Pol*, 2016, 67(6): 572-579.
17. Melmed S, Cook D, Schopohl J, et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary*, 2010, 13(1): 18-28.
18. Burness CB, Dhillon S, Keam SJ. Lanreotide autogel(®): a review of its use in the treatment of patients with acromegaly. *Drugs*, 2014 Sep, 74(14): 1673-91.
19. Ronchi CL, Boschetti M, Degli Uberti EC et al. Italian Multicenter Autogel Study Group in Acromegaly. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf),* 2007 Oct, 67(4): 512-9.
20. Kimmell KT, Weil RJ, Marko NF. Multi-modal management of acromegaly: a value perspective. *Pituitary*, 2015 Oct, 18(5): 658-65.
21. Colao A, Auriemma RS, Rebora A, et al. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(2): 237-245.
22. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. PRIMARYS Investigators. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014 Apr, 99(4): 1282-90.
23. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S et al. PRIMARYS Investigators Group. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Pituitary*, 2016 Apr, 19(2): 149-57.
24. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013 Apr 25, 8(4): e61523.
25. Polanco-Briceno S, Glass D, Plunkett C. Communication practices and awareness of resources for acromegaly patients among endocrinologists. *Patient Prefer Adherence*, 2016 Dec 14, 10: 2531-2541.

10.21518/2079-701X-2017-3-80-83

Е.А. ТРОШИНА, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, **М.О. ГАЛИЕВА**, **М.С. МИХИНА**, **Н.В. МАЗУРИНА**, к.м.н.
Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ОЖИРЕНИЕМ И СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ СИБУТРАМИНОМ И ЛЕВОТИРОКСИНОМ НАТРИЯ

Среди коморбидных заболеваний ожирения наиболее частой эндокринопатией является гипотиреоз. В основе патогенеза обоих заболеваний лежит серотонинергическая недостаточность. В статье представлен клинический случай пациентки с ожирением и субклиническим гипотиреозом, всестороннее обследование которой позволило подобрать эффективную и безопасную патогенетическую терапию.

Ключевые слова: *ожирение, гипотиреоз, сибутрамин, масс-спектрометрия.*

E.A. TROSHINA, MD, Prof., corresponding member of the RAS, M.O. GALIEVA, M.S. MIKHINA, N.V. MAZURINA, PhD in Medicine
Endocrinology Research Center, MoH RF, Moscow

CLINICAL FOLLOW-UP OF A PATIENT WITH OBESITY AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM DURING TREATMENT WITH SIBUTRAMINE AND LEVOTHYROXINE SODIUM

Among comorbidities of obesity, hypothyroidism is the most common endocrinopathy. The pathogenesis of both diseases is based on serotonin deficiency. The article tells about a clinical case of a patient with obesity and subclinical hypothyroidism; a comprehensive examination allowed to choose the efficient and safe pathogenetic therapy.

Keywords: *obesity, hypothyroidism, sibutramine, mass spectrometry.*

С момента признания ожирения самостоятельным заболеванием в 1948 г. началось изучение его патофизиологических факторов развития для обеспечения эффективных способов профилактики и лечения. Регуляция энергетического гомеостаза центральной нервной системой (ЦНС) реализуется в гипоталамусе и стволовых структурах мозга за счет интеграции различных периферических сигналов при помощи нейротрансмиттеров и построения соответствующих нейронных цепей [1]. При этом нарушения обмена нейромедиаторов могут быть как причиной, так и следствием метаболических нарушений, развивающихся при ожирении. Одним из важнейших трансмиттеров, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза, которая заключается в стимуляции одних и ингибировании других нейронов гипоталамуса периферическими гормонами, является серотонин, который в головном мозге синтезируется преимущественно в «ядрах шва», восходящие терминали которых заканчиваются в подкорковых образованиях, в том числе в гипоталамусе и лимбической системе. Эффекты серотонина реализуются через его рецепторы, которых в настоящее время выделено более 14 вариантов, а также посредством серотонинового транспортера – SERT, 5-HTT – располагаясь на мембране клетки, он осуществляет обратный захват серотонина внутрь последней [2]. Другим веществом, обладающим эффектами трансмиттера, является гуанин-нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (GNB3). В составе G-белков он играет ключевую роль в молекулярной сигнализации, обеспечивая в организме передачу сигнала между рецепторами и эффекторными белками, увеличивая внутриклеточную концентрацию ионов кальция (Ca^{+2}) [3, 4]. Среди коморбидных заболеваний важное значение имеют эндокринопатии, наиболее изучаемой из которых является дисфункция щитовидной железы (ЩЖ). Несмотря на десятки проводимых исследований, единого патогенеза взаимодействия и потенцирования дисфункции щитовидной железы и ожирения в настоящее время не существует, однако их ассоциация неоспорима. Как правило, говоря о патологии ЩЖ и ожирении, наиболее часто встречающейся патологией является гипотиреоз. В ряде исследований также было показано влияние серотонинергической системы на регуляцию работы ЩЖ[5]. Несмотря на недостаточную изученность механизмов нейромедиаторной регуляции тиреоидной функции, доказано, что серотонин контролирует функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на уровне гипоталамуса, ингибируя синтез тиреотропин рилизинг гормона [6]. В экспериментах на крысах показано, что при гипотиреозе угнетен синтез и метаболизм серотонина в мозге, – снижение содержания серотонина в синапсах [7] и возбудимости серотониновых рецепторов при гипотиреозе компенсируется увеличением плотности 5HT1A-рецепторов. В свою очередь введение гормонов ЩЖ животным с моделью гипотиреоза повышает уровень серотонина в коре головного мозга и снижает чувствительность 5-HT1A-ауторецепторов в ядрах шва, что интенсифицирует освобождение серотонина корой и гиппокампом [8].

Так как во многих исследованиях показана решающая роль серотонинергической недостаточности как причины нарушений пищевого поведения, а именно снижение уровня серотонина компенсаторно увеличивает плотность рецепторов, приводит к развитию расстройств, напоминающих депрессивные, применение ингибиторов обратного захвата серотонина становится актуально в лечении ожирения [9, 10]. К таким препаратам относится сибутрамин, представляющий собой ингибитор обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина. В крупномасштабной наблюдательной программе «ПримаВера» было показано, что 92,5% пациентов достигают клинически-значимого снижения массы тела на 5% и более за три месяца терапии [2, 11]. Исходя из вышеперечисленного, изучение возможных причин, влияющих на результаты терапии препаратами центрального действия, является актуальной задачей для повышения качества терапии ожирения, а полиморфизм генов, кодирующих SERT и GNB3, играет определяющую роль в эффективности проводимого лечения и развитии коморбидных состояний.

Одним из важнейших трансмиттеров, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза, которая заключается в стимуляции одних и ингибировании других нейронов гипоталамуса периферическими гормонами, является серотонин

Пациентка П., 30 лет, обратилась в ФГБУ ЭНЦ Минздрава России с жалобами на избыточный вес, повышенный аппетит, невозможность снизить вес.

Из анамнеза: Выраженную прибавку массы тела отмечает с 16 лет, дальнейшую – после периода беременности и родов (прибавка веса составила 17 кг); минимальный вес 80 кг, максимальный 106 кг. Попытки снижения веса на фоне соблюдения низкокалорийных диет с положительным эффектом – максимальное снижение веса на 14 кг за 5 мес, удержание веса в течение 1,5 лет. Повторный набор веса на фоне смены режима трудовой деятельности и режима питания.

Наследственный анамнез отягощен по ожирению и гипертонической болезни по материнской линии.

На момент осмотра физическая активность низкая – редкие пешие прогулки, режим питания

нерегулярный – завтраки отсутствуют. Последний прием пищи – в 19–20.00; перед сном возможен прием жидких УВ, пищевые пристрастия – мясо, конфеты. Реакция на стресс гиперфагическая.

Физикальный осмотр: объективно – повышенного питания. Распределение подкожно-жировой клетчатки преимущественно по абдоминальному типу. На коже живота, бедер светлые стрии. Рост 162 см, вес 97 кг. ИМТ 36,96 кг/м^2. АД 110/70 мм рт. ст., Ps 75 в минуту, тоны сердца приглушены, ритмичны, патологические шумы не выслушиваются (без терапии). Щитовидная железа расположена в типичном месте, при пальпации не увеличена, безболезненная, мягко-эластической консистенции, неоднородной структуры, узловые образования не определяются.

Учитывая длительный стаж ожирения, «рецидивирующий» характер набора массы тела пациентке была рекомендована фармакотерапия сибутрамином. Перед началом терапии было проведено анкетирование по валидизированным опросникам для оценки типа пищевого поведения (Опросник «Типы нарушения пищевого поведения» (DEBQ)) и выявления скрытых депрессий (шкала депрессии Бека).

Существует три основных типа нарушения ПП – экстернальное, эмоциогенное и ограничительное. Экстернальное ПП характеризуется реакцией больного на внешние раздражители – витрина продуктового магазина, человек, принимающий пищу, запах готовящейся еды и т. д. Прием пищи в этом случае не связан со временем последнего приема пищи или чувством голода, он определяется доступностью еды. Эмоциогенное ПП («пищевое пьянство») характеризуется гиперфагической реакцией на стресс и эмоциональным перееданием. В свою очередь, эмоциогенное ПП может быть представлено пароксизмальной формой (компульсивное ПП) и перееданием с нарушением суточного ритма приема пищи (синдром ночной еды). Компульсивное ПП характеризуется четко очерченными во времени приступами передания (обычно до 2 ч), во время которых больной ест больше и быстрее обычного; прерывание приступа обычно самопроизвольное. Отличительной особенностью от нервной булимии является отсутствие после приступа переедания искусственного вызова рвотного рефлекса и опорожнения желудка. Синдром ночной еды проявляется триадой симптомов – утренняя анорексия, вечерняя и ночная булимия и нарушение сна – и в основном встречается у тучных женщин, склонных к депрессии. Ограничительное ПП соответствует избыточному пищевому самоограничению и бессистемным слишком строгим диетам. Периоды ограничительного ПП сменяются периодами переедания с новым интенсивным набором веса [12].

Несмотря на недостаточную изученность механизмов нейромедиаторной регуляции тиреоидной функции, доказано, что серотонин контролирует функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на уровне гипоталамуса, ингибируя синтез тиреотропин рилизинг гормона

Оценка ПП нашей пациентки показала наличие комбинированного экстернально-эмоциогенного ПП. Она отмечала, что более обильный прием пищи возможен, если еда вкусная и хорошо пахнет, а также когда едят другие, при этом желание поесть не всегда возникает при голоде, а, например, если нечего делать, если она беспокойна или утомлена. По данным опросника, для выявления скрытых депрессий был получен суммарный бал 7, что соответ-

Таблица. Данные лабораторного обследования в динамике

	Исходно	Через 3 мес
ОХС, ммоль/л	3,52	4
ЛПНП, ммоль/л	1,83	1,73
ТГ, ммоль/л	1,18	1,1
ЛПВП, ммоль/л	1,23	1,35
АЛТ, Ед/л	16	15
АСТ, Ед/л	15	15
Глюкоза, ммоль/л	4,87	4,6
Инсулин, мкЕд/л	33	27
Индекс HOMA	7,14	5,52
Креатинин, мкмоль/л	87	
Мочевая кислота, мкмоль/л	332	
Общий белок, г/л	72,4	
Мочевина, ммоль/л	4,2	
Железо, мкмоль/л	16.8	
Кальций общий, ммоль/л	2,37	

ствует отсутствию депрессивных симптомов. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности фармакотерапии препаратом центрального действия – ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина.

В ходе обследования исключались эндокринные причины избыточного веса – гиперкортицизм и гиперпролактинемия исключены, подтвержден субклинический гипотиреоз – ТТГ 6,13 мМЕ/л (референсные значения 0,4–4,0), св. Т3 4,52 пмоль/л (референсные значения 2,6–5,7), св. Т4 12,75 пмоль/л (референсные значения 9-22). Также было проведено УЗИ щитовидной железы, которое выявило наличие фокальных зобных изменений в обеих долях щитовидной железы. Данные лабораторного обследования представлены в таблице 1.

Ввиду наличия субклинического гипотиреоза, по данным ИФА, в рамках научного исследования проведено дообследование пациентки – проведено исследование уровня свободных фракций тиреоидных гормонов с помощью масс-спектрометра, которое подтвердило наличие манифестного гипотиреоза: св. Т3 = 2,52, св. Т4 =7,28.

Уровень ТТГ определяется у всех пациентов с ожирением, метод его определения давно стал рутинным и не вызывал в течение длительного времени никаких вопросов. Так, показатель выше 10 мМЕ/л считается признаком манифестного гипотиреоза, а показатели выше 4,0 мМЕ/л –субклиническим гипотиреозом, однако в течение достаточно длительного периода тиреоидологи многих стран отмечают необходимость снижение верхней границы рефенсеного интервала уровня ТТГ до 2,5 мМЕ/л. Кроме того, определение уровня свободных фракций тиреоидных гормонов рутинными методами имеют ряд погрешностей, в связи с чем возникла необходимость применения более точного метода исследования данных показателей. В настоящее время таким методом, наиболее применяемым у беременных, стала высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия. Масс-спектрометрия считается наиболее востребованным и чувствительным методом анализа органических молекул. Современные масс-спектрометрические методы очень хорошо подходят для анализа природных соединений, поскольку дают возможность получать информацию о точных молекулярных массах, структуре [13]. Применяемые в широкой практике методы (ИФА и ИХЛА) являются непрямыми методами определения концентрации уровня свободных фракций тиреоидных гормонов и очень чувствительны к изменениям уровня связывающих белков. Метод тандемной масс-спектрометрии является прямым методом определения концентрации и обладает более высокой специфичностью, что позволяет проводить более точную оценку тиреоидных гормонов и достоверно оценивать показания для назначения лечения препаратами левотироксина натрия в случае подтверждения их недостаточности [14].

С целью исключения развития побочных эффектов терапии сибутрамином, а также в соответствии с инструкцией к препарату первым этапом лечения стала компенсация гипотиреоза – пациентке назначен левотироксин натрия в дозировке 100 мкг утром, за 30 мин до завтрака. Повторное исследование уровня ТТГ проведено через 8 недель, показатель составил 2,7 мМЕ/л, что соответствует достижению медикаментозной компенсации заболевания.

Изучение возможных причин, влияющих на результаты терапии препаратами центрального действия, является актуальной задачей для повышения качества терапии ожирения, а полиморфизм генов, кодирующих SERT и GNB3, играет определяющую роль в эффективности проводимого лечения и развитии коморбидных состояний

В рамках комплексной терапии ожирения – диетотерапия, изменение образа жизни/когнитивная поведенческая терапия, увеличение физической активности – пациентке назначена терапия сибутрамином в дозе 10 мг/сут.

В ходе лечения проводилась регулярная оценка показателей АД и пульса. Динамика массы тела на фоне проводимого лечения была удовлетворительная – за первые 4 недели снижение веса составило 3 кг, в связи с чем дозировка препарата не увеличивалась. Через 3 месяца терапии проведено повторное клинико-лабораторное обследование пациента. Динамика веса составила 6 кг – конечный вес 91 кг, ИМТ 34,67 кг/м^2. Достигнутое снижение веса позволило снизить степень ожирения со 2-й до 1-й. Данные лабораторного обследования представлены в таблице.

В ходе клинического исследования для оценки роли полиморфизма генов SERT и GNB3 в прогнозировании результатов лечения ожирения препаратами обратного захвата серотонина и норадреналина было проведено генетическое исследование, которое показало наличие генотипов sl и cc соответственно.

Несмотря на отсутствие, по собственным данным, взаимосвязи полиморфизма GNB3-гена с массой тела, при анализе литературных данных показано, что сибутрамин не вызывает значительного дополнительного влияния на потерю веса или на содержание жира в организме у гомозиготных носителей аллеля C

Анализ собственных данных [2], а также результат других исследований [15, 16] показали, что определенные варианты полиморфизма (SS генотип либо наличие s-аллеля) ассоциируются с более низкой терапевтической эффективностью и увеличением частоты серьезных нежелательных явлений при лечении ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) [15, 17, 18]. Несмотря на отсутствие, по собственным данным, взаимосвязи полиморфизма *GNB3*-гена с массой тела, при анализе литературных данных показано, что сибутрамин не вызывает значительного дополнительного влияния на потерю веса или на содержание жира в организме у гомозиготных носителей аллеля C [19].

Достигнутая масса тела не являлась целевой, в связи с чем пациентка продолжила прием сибутрамина 10 мг. Через 6 мес. лечения масса тела составила 81 кг, ИМТ 30,8 кг/м^2, динамика веса за 6 мес. – 16 кг. За время лечения нежелательные явления зафиксированы не были. По окончании 6 мес. по желанию пациентки фармакотерапия была прекращена.

Таким образом, использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина не только в терапии тревожных расстройств и депрессии, но также и ожирения свидетельствует о схожести их патогенетических механизмов. С другой стороны, по мнению C. Kirkegaard и J. Faber, серотониновая недостаточность является патогенным фактором депрессии и хорошо объясняет нарушения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при депрессии [20]. Ускорение и, возможно, усиление терапевтического эффекта антидепрессантов при их сочетанном назначении с тиреоидными гормонами может быть связано с десенсибилизацией 5-HT1A-ауторецепторов в нейронах ядра шва головного мозга [21]. Данный клинический пример демонстрирует важность всестороннего обследования пациента с целью выбора патогенетически обоснованной фармакотерапии, а также для минимизации возможного развития побочных эффектов на фоне проводимой терапии. А использование масс-спектрометрии в диагностике заболеваний ЩЖ дает дополнительные возможности в своевременном назначении заместительной терапии тиреоидными гормонами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yeo G, Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci,* 2012, 15(10): 1343-1349. doi: 10.1038/nn.3211.
2. Galieva MO, Troshina EA, Mazurina NV, et al. The role of genetic factors in predicting results of obesity treatment with sibutramine – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor. *Obesity and metabolism,* 2016, 13(4): 21-26. doi: 10.14341/OMET2016421-26.
3. Zamponi GW, Currie KP. Regulation of CaV 2 calcium channels by G protein coupled receptors. *Biochim Biophys Acta,* 2013, 1828: 1629-1643. doi: 10.1016/j.bbamem.2012.10.004.
4. Chung KY, Rasmussen SG, Liu T, Li S, DeVree BT, Chae PS et al. Conformational changes in the G protein Gs induced by the beta2 adrenergic receptor. *Nature,* 2011, 477: 611-615. doi: 10.1038/nature10488.
5. Лычкова А.Э. Нервная регуляция функции щитовидной железы. *Вестник РАМН.* 2013, 6: 49-55.
6. Broedel O, Eravci M, Fuxius S, Smolarz T, Jeitner A, Grau H, Stoltenburg-Didinger G, Plueckhan H, Meinhold H, Baumgartner A. Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, 285(3): 470-480.
7. Tejani-Butt SM, Yang J, Kaviani A. Time course of altered thyroid states on 5-HT1A receptors and 5-HT uptake sites in rat brain: An autoradiographic analysis. *Neuroendocrinology,* 1993, 57: 1011-1018.
8. Heal DJ, Smith SL. The effects of acute and repeated administration of T3 to mice on 5-HT1 and 5-HT2 function in the brain and its influence on the actions of repeated eletroconvulsive shock. *Neuropharmacol,* 1998, 27: 1239-1248.
9. Smith S, Weissman N, Anderson C et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med,* 2010, 363(3): 245-256.
10. Chan E, He Y, Chui C et al. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obes Rev,* 2013, 14(5): 383-92. doi: 10.1111/obr.12015.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера». *Ожирение и метаболизм*, 2016, 13(1): 36-44. DOI: http://dx.doi.org/10.14341/omet2016136-44.
12. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Ожирение и метаболизм,* 2004, 2: 2-6.
13. Писарев Д.И., Новиков О.О., Фадеева Д.А., Жилякова Е.Т., Казакова В.С., Писарева Н.А. Масс-спектрометрия: история и перспективы использования. *Молодой ученый,* 2012, 10: 99-104.
14. Fritz KS, Wilcox RB, Nelson JC. Quantifying spurious free T4 results attributable to thyroxine_binding proteins in serum dialysates and ultrafiltrates. *Clin. Chem.*, 2007, 53: 985-988.
15. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv,* 2004, 4(2): 109-23. DOI: 10.1124/mi.4.2.8
16. Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,* 2005, 29(6): 1062-73. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.012.
17. Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, Wan YJ, Lamon-Fava S, Lin KM, Rosenbaum JF, Fava M. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol. Psychiatry,* 2003, 54: 879-883.
18. Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant–induced mania in bipolar disorder: Preliminary findings. *Arch. Gen. Psychiatry,* 2001, 58: 539-544.
19. Hsiao DJ, Wu LS, Huang SY, Lin E. Weight loss and body fat reduction under sibutramine therapy in obesity with the C825T polymorphism in theGNB3 gene. Pharmacogenet Genomics. 2009, 19 (9): 730-3. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283307cf1.
20. Kirkegaard C. The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinol,* 1981, 6: 189-212.
21. Haas MJ, Mreyoud A, Fishman M, Mooradian AD. Microarray analysis of thyroid hormone-induced changes in mRNA expression in the adult rat brain. *Neurosci. Lett.*, 2004, 365(1): 14-18.

10.21518/2079-701X-2017-3-84-88

Л.М. СУЛТАНОВА[1], к.м.н., **О.Г. ПЕЧЕРИЦА**[2], **Н.В. КРИНИЦКАЯ**[2]
[1] Казанская государственная медицинская академия Минздрава России, Казань
[2] Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань

РЕЗУЛЬТАТЫ 20-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Одним из важнейших показателей, характеризующих здоровье ребенка, является рост. Задержка роста приводит к развитию комплекса неполноценности у пациента и нередко ведет к нарушению самореализации в обществе. На протяжении двух последних десятилетий на территории Республики Татарстан проводится активное выявление и лечение пациентов с СТГ-дефицитом среди детей с низкорослостью. При наличии изолированного СТГ-дефицита осуществляется монотерапия рекомбинантным гормоном роста. Своевременное лечение детей с СТГ-дефицитом привело к улучшению антропометрических показателей и, как следствие, психологической и социальной адаптации в обществе этой группы пациентов.

Ключевые слова: *соматотропная недостаточность, дети, фармакотерапия, рекомбинантный гормон роста.*

L.M. SULTANOVA [1], PhD in Medicine, O.G. PECHERITSA [2], N.V. KRINITSKAYA[2]
[1] Kazan State Medical Academy, Russia's Ministry of Health, Kazan
[2] Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

RESULTS OF A 20-YEAR FOLLOW-UP OF CHILDREN WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

One of the most important parameters of health in children is growth. Stunted growth leads to the development of inferiority complex in patients and often hampers social self-realization. Over the past two decades, the Republic of Tatarstan has been actively diagnosing and treating growth hormone deficiency in children with short stature. Children with isolated growth hormone deficiency receive monotherapy with recombinant growth hormone. Early treatment of children with growth hormone deficiency led to an improvement in anthropometric parameters and, consequently, psychological and social adaptation of this group of patients.

Keywords: *growth hormone deficiency, children, pharmacological treatment, recombinant growth hormone.*

Рост – сложный биологический процесс, происходит при взаимодействии различных органов и систем организма с гуморальными факторами (гормоны), зависит от наследственности и влияния факторов внешней среды.

Конечный рост ребенка определяется взаимодействием внешних и внутренних факторов. К эндогенным факторам можно отнести генетическую программу конечного роста (пол, раса, невысокий рост родителей), внутриутробные нарушения роста, возраст ребенка на момент вступления в пубертат и длительность периода полового созревания; функционирование эндокринной системы, особенности метаболизма конкретного детского организма, состояние здоровья и прочие факторы. На показатели конечного роста могут повлиять системные и хронические заболевания, постоянного или временного характера.

На возможности реализации генетически запрограммированного роста значимым образом сказываются экзогенные факторы: психологический климат в семье, особенности питания в семье, вредные привычки, образ жизни, продолжительность сна, стрессы, уровень физической активности, урбанизация и др.

Задержка роста приводит к развитию комплекса неполноценности у пациента и нередко ведет к нарушению самореализации в обществе. Затруднения начинаются еще в детском возрасте: унижения со стороны не только сверстников, но и со стороны взрослых, в том числе педагогов (мы наблюдали пациента, которого не принимали в школу, мотивируя это тем, что ребенок не сможет носить тяжелый портфель). Сложности продолжаются и во взрослой жизни ввиду недоступности многих профессий из-за малого роста и малой массы тела (известен пример больного с соматотропной недостаточностью, не получавшего лечения гормоном роста, с конечным ростом 120 см, который, получив образование фельдшера, остался без работы, так как к нему на ФАП никто не обращался). Также серьезной проблемой является неустроенность личной жизни. Физической, а также в ряде случаев дополнительной психологической проблемой является ранняя инвалидизация пациентов с СТГ-дефицитом. Эта многогранная проблема была полностью решена с момента появления препаратов гормона роста.

С появлением рекомбинантного ГР стала возможной длительная заместительная терапия, обеспечивающая не только ростовой эффект, но и нормализацию метаболических нарушений, приводящая к снижению инвалидизации и смертности, а также к улучшению социальной адаптации этой группы больных. Для оценки эффектив-

Таблица 1. Балльный алгоритм вероятности СТГ-дефицита

Признак	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Дефицит костного возраста	1 год	2 года	3 года	4 года	5 и более лет
Дефицит линейного роста	1 SD	2 SD	3 SD	4 SD	На 5 и более SD
Изменения турецкого седла на краниограмме	-	-	-	-	Есть
Отсутствие вторичных половых признаков в пубертатном возрасте (подозрение на гипогонадизм)	-	-	-	-	Есть
Вялость, сонливость, сухость кожи, брадикардия, запоры (клиника гипотиреоза)	-	-	-	-	Есть
Слабость, бледность кожи, гипотония (клиника гипокортицизма)	-	-	-	-	Есть
Слабость, полиурия, полидипсия, гипоизостенурия (клиника несахарного диабета)	-	-	-	-	Есть
Изменения гипофиза на МРТ головного мозга	-	-	-	-	Есть

ности и безопасности заместительной терапии пациентов с соматотропным (СТГ) дефицитом необходим контроль состояния белкового, жирового, углеводного обменов, костной ткани, сердечно-сосудистой системы.

На протяжении двух последних десятилетий на территории Республики Татарстан проводится активное выявление и лечение пациентов с СТГ-дефицитом среди детей с низкорослостью.

Выявить реальную распространенность позволили внедренные алгоритмы поэтапной дифференциальной диагностики (участковый врач → районный педиатр → поликлиника ДРКБ → эндокринологическое отделение ДРКБ) [3, 4].

Для предварительного отбора пациентов, подлежащих обследованию, применялся разработанный нами балльный алгоритм вероятности СТГ-дефицита [3, 4] на основе пятибалльной системы (максимальная оценка – 5 баллов) (*табл. 1*).

Интерпретация: от 4 до 10 баллов – СТГ-дефицит маловероятен.

От 11 до 20 – СТГ-дефицит сомнителен.

От 21 до 45 баллов – СТГ-дефицит вероятен.

Балльная оценка позволяла еще раз отсеять группу сомнительных пациентов и не делать без особых показаний достаточно тяжелых по клинической переносимости проб.

Задержка роста приводит к развитию комплекса неполноценности у пациента и нередко ведет к нарушению самореализации в обществе

В дальнейшем диагностика и терапия проведена согласно Национальному консенсусу «Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей» (Москва, 2005 г.) на основании дефицита роста (SD роста меньше -2SD), скорости роста менее 4,0 см/год; соотношения костного и хронологического возраста менее 0,9; низкого уровня ИРФ-1, низкого выброса СТГ в стимуляционных пробах – менее 7 нг/мл (клонидин, инсулин) [1, 2] . Из 254 пациентов, выявленных за данный промежуток времени, завершена терапия по критериям, изложенным в консенсусе, у 218 пациентов.

Всем пациентам проводилось МРТ-исследование головного мозга: органическая патология выявлена у 145 детей (57,09%).

Выявить реальную распространенность СТГ-дефицита среди детей с низкорослостью позволили внедренные алгоритмы поэтапной дифференциальной диагностики (участковый врач → районный педиатр → поликлиника ДРКБ → эндокринологическое отделение ДРКБ)

Согласно общепринятой методике, терапия препаратами гормона роста проводилась [1, 2, 5, 6] путем ежедневного подкожного введения (в переднюю поверхность бедра, плеча, чередуя) в 21^{00}–22^{00} в дозе 0,033 мг (0,1 ЕД)/кг веса в сутки.

При наличии изолированного СТГ-дефицита проводилась монотерапия рекомбинантным гормоном роста. В случаях множественного дефицита тропных гормонов гипофиза, помимо препаратов соматотропного гормона, пациенты получали в зависимости от выявленного дефицита гормонов соответствующую заместительную терапию препаратами левотироксина, половыми стероидами, глюкокортикоидами, препаратами антидиуретического гормона.

Состояние здоровья пациентов мониторировалось по следующей схеме:

- 3–4 раза в год: антропометрия (рост, вес), гликемия натощак;
- один раз в полгода: гормональный профиль (ТТГ, Т4 св., пролактин, ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрадиол, кортизол), ИРФ-1, консультация окулиста и невропатолога, общий анализ крови и мочи, биохимия крови (АЛТ, АСТ, мочевина, общий белок, холестерин, билирубин, липидный спектр);
- один раз в год: рентгенография черепа в боковой проекции, рентгенография кистей, МРТ головного мозга.

Таблица 2. Гормональный статус пациентов с СТГ-дефицитом

Гормональный статус пациентов	Кол-во больных	%
Изолированный дефицит СТГ	84	33,07
Сочетанный дефицит двух гормонов (СТГ/ТТГ, СТГ/ЛГ/ФСГ, СТГ/АДГ)	125	49,21
• СТГ/ТТГ	111	43,7
• СТГ/ЛГ/ФСГ	9	3,54
• СТГ/АДГ	5	1,97
Сочетанный дефицит трех гормонов (СТГ/ТТГ/АКТГ; СТГ/ТТГ/АДГ)	28	11,02
• СТГ/ТТГ/ЛГ/ФСГ	20	7,87
• СТГ/ТТГ/АКТГ	3	1,18
• СТГ/ТТГ/АДГ	5	1,97
Множественный дефицит гормонов аденогипофиза	17	6,69
• СТГ/ТТГ/АКТГ/АДГ	5	1,97
• СТГ/ТТГ/ЛГ/ФСГ	6	2,36
• СТГ/ТТГ/ЛГ/ФСГ/АДГ	4	1,57
• СТГ/ТТГ/ЛГ/ФСГ/АДГ + гиперпролактинемия	1	0,39
• СТГ/ТТГ/ЛГ/ФСГ/ АКТГ	1	0,39
Всего	**254**	**100**

За указанный период под нашим наблюдением находилось 254 ребенка с гипопитуитаризмом: 2/3 мальчиков (170 – 66,93%), 1/3 девочек (84 – 33,07%). 218 детей (85,82%) достигли социально-приемлемого роста.

По нашим наблюдениям, распространенность соматотропной недостаточности по Республике Татарстан составляет 7,2 на 10 000 детского населения, что соответствует средним показателям по России (7,5 на 10 000) [3, 4].

СТГ-дефицит у двоих детей в одной семье отмечался в 7 семьях – 2,76%.

Распределение пациентов по различным формам выпадения тропных гормонов гипофиза представлено в *таблице 2*, при этом следует отметить, что в гормональном статусе пациентов изолированный дефицит СТГ встречается лишь в 33,07% случаев, преобладают формы с дефицитом нескольких тропных гормонов – 66,93%.

Анализ результатов МРТ головного мозга выявил, что:

- органическая патология головного мозга обнаружена у 57,87% – 147 детей (гипоплазия гипофиза у 68 детей – 46,26%; изменения структуры нейрогипофиза у 10 – 6,8%; гипертензионно-гидроцефальный синдром у 15 – 10,2%; новообразования выявлены у 29 – 19,73%; кисты прозрачной перегородки, эпифиза у 8 – 5,44%; аномалии развития головного мозга у 14 – 9,52%; прочие изменения у 3 детей – 2,04%).
- Изменений не было у 107 детей (идиопатический СТГ-дефицит) – 42,13%.

Пациенты получали терапию в течение различных промежутков времени. Длительность лечения препаратами гормона роста была от 1 мес. до 11 лет.

До 2009 г. в Республике Татарстан с целью замещения СТГ-дефицита пациенты получали различные препараты соматотропного гормона. Начиная с 2009 г. и по настоящее время все пациенты получают заместительную терапию препаратом Растан®, компании ПАО «Фармстандарт».

До 2009 г. в Республике Татарстан с целью замещения СТГ-дефицита пациенты получали различные препараты соматотропного гормона. Начиная с 2009 г. и по настоящее время все пациенты получают заместительную терапию препаратом Растан®, компании ПАО «Фармстандарт»

Препарат представляет собой либо лиофилизат для приготовления раствора, либо готовый раствор. В первом случае в одном флаконе препарата содержится 1,33 мг (4 МЕ) соматропина человеческого. Для введения данной формы препарата используются одноразовые шприцы. Срок хранения готового раствора не более двух недель при температурном режиме 2–8 °С. Во втором случае препарат представляет из себя готовый к употреблению бесцветный или слегка окрашенный раствор в картриджах по 3 мл, в которых содержится 15 мг (15МЕ/мл) соматропина. Готовый раствор вводится посредством шприц-ручки «Биоматик Пен».

На фоне заместительной терапии скорость роста в первый год составляла в среднем 11,5 см (максимальная скорость 4 детей была 17–18 см за год), в последующие годы скорость роста приблизилась к возрастным нормам.

Также на фоне лечения нормализовалось SDS роста и отмечалась положительная динамика костного возраста (от выраженного его отставания исходно (более 4 лет) до значимого сокращения дефицита, а в ряде случаев и до

Таблица 3. Скорость роста на препаратах рГР в течение одного года терапии (Me ± m (25%; 75%))

Пол \ Препарат	Скорость роста на препаратах ГР в течение 1 года терапии, см				
	Растан®, n	Нордитропин n	Генотропин n	Сайзен n	Хуматроп n
Муж.	n = 45 11,73 ± 3,4 (8,33; 15,13)	n = 30 11,28 ± 4,19 (7,09; 15,47)	n = 15 9,2 ± 3,58 (5,62; 12,78)	n = 14 10,66 ± 3,91 (6,75; 14,57)	n = 11 9,5 ± 3,33 (6,17; 12,83) p_4
Жен.	n = 36 10,2 ± 3,05 (7,15; 13,25)	n = 15 9,95 ± 3,43 (6,52; 13,38)	n = 9 9,02 ± 4,07 (4,95; 13,09)	n = 7 10,8 ± 1,7 (9,1; 12,5)	n = 5 7,0 ± 2,54 (4,46; 9,54) p_5
P	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_4 > 0,05$, $p_5 < 0,05$

достижения возрастного соответствия).

На сегодняшний день 36 детей с доказанным диагнозом «гипопитуитаризм» (Е 23.0) получают терапию препаратом соматотропного гормона Растан®.

На фоне терапии при мониторинге выявлено улучшение настроения и успеваемости в школе, повышение физической активности, увеличение скорости роста: у вновь выявленных пациентов она составила ≈1,3 см/мес ± 0,25, годовая прибавка составила 12–14 см.

Данные скорости роста представлены в *таблице 3* и на *рисунке 1*.

В первый год терапии мы провели сравнение скорости роста в каждой группе пациентов, получавших терапию различными препаратами соматотропного гормона, – результаты представлены в *таблице 3*. За исключением девочек, получавших хуматроп, статистически достоверной разницы при этом нами обнаружено не было ($p > 0,05$).

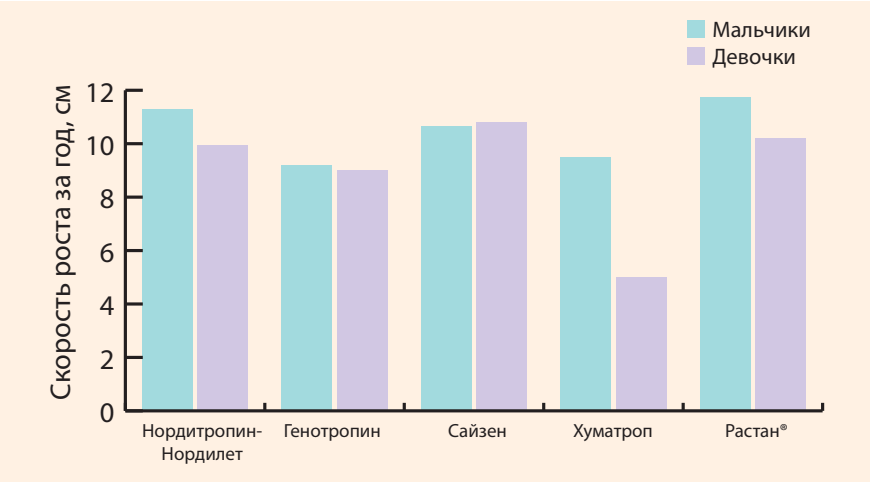
По данным наших предшествующих наблюдений, ростовой эффект на фоне терапии отечественным препаратом Растан® не уступает западным аналогам (*рис. 1*).

Анализ результатов МРТ головного мозга выявил, что:

- снизился средний возраст постановки диагноза с 13 лет (12 лет 1 месяц у мальчиков и 12 лет 10 месяцев у девочек) до 10 лет 1 месяц ± 5 месяцев (мальчики в 10 лет 6 месяцев, девочки в 9 лет 1 месяц), что отражается на улучшении прогноза конечного роста ребенка;
- на момент постановки диагноза дефицит роста составлял 3–4 SD;
- рост мальчиков до лечения составлял 121,31 ± 14,61 см, прогнозируемый конечный рост по росту родителей 168,62 ± 11,3 см; рост девочек до лечения 119,6 ± 13,32 см, прогнозируемый конечный рост по росту родителей 145,81 ± 7,93 см;
- у 1/3 пациентов отмечался изолированный дефицит соматотропного гормона (85 человек 33,46%), у 2/3 пангипопитуитаризм (169 человек – 66,54%); у 29 пациентов – 11,42% отмечался гипокортицизм;
- на фоне терапии отмечалось снижение показателя SDS роста: девочки с -3,87 ± 1,51 до 1,43 ± 0,99; мальчики с -3,39 ± 1,13 до -1,1 ± 1,2.
- Увеличение скорости роста – SDS скорости роста у девочек с -2,44 ± 3,09 до +2,5 ± 1,74; у мальчиков с -3,72 ± 2,47 до +3,652,5 ± 1,1.
- Костный возраст у большинства детей стал соответствовать паспортному: возраст у девочек – динамика с 8,87 ± 3,23 до +13,79 ± 2,9 года; у мальчиков с -7,85 ± 3,46 до +13,4 ± 3,36;
- соотношение КИ/ХВ до лечения у девочек 0,76 ± 0,18; к концу терапии 0,85 ± 0,15; у мальчиков 0,63 ± 0,16.

На сегодняшний день терапию завершили 218 пациентов (переведены во взрослую сеть): 150 мальчи-

Рисунок 1. **Скорость роста в первый год терапии разными препаратами ГР**



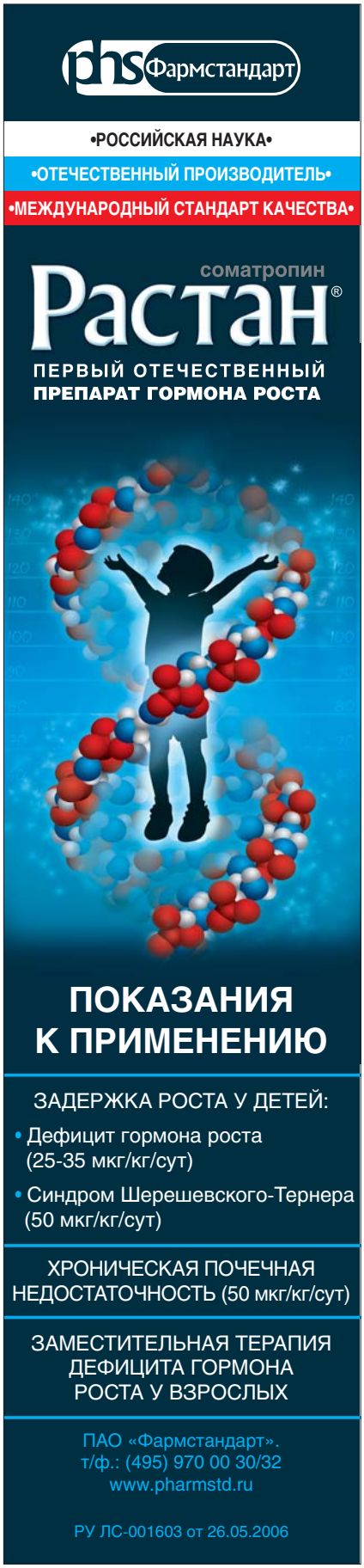
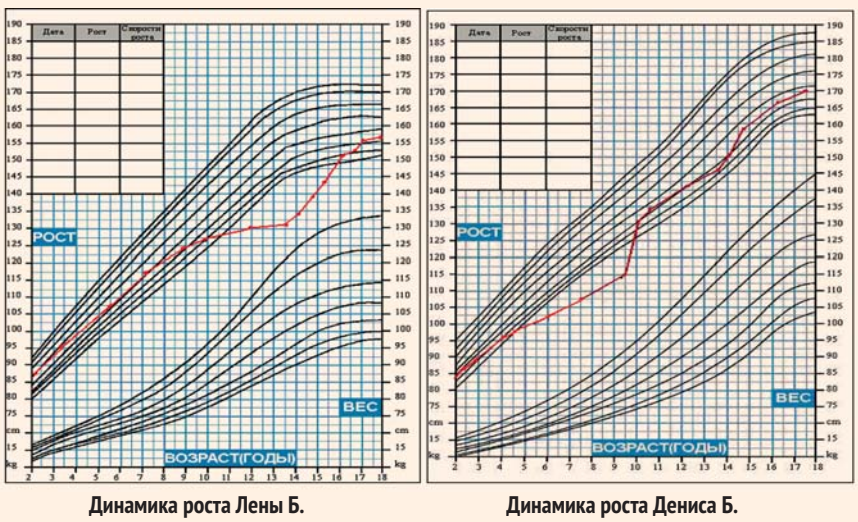


Рисунок 2. **Результат терапии пациентов с СТГ-дефицитом**



Динамика роста Лены Б. Динамика роста Дениса Б.

За время наблюдения на фоне терапии отечественным препаратом гормона роста серьезных побочных действий не отмечалось. Два пациента отмечали головные боли вследствие гипертензионного синдрома. После снижения дозировки негативные проявления исчезли. В начале терапии, проводимой одноразовыми шприцами, несколько пациентов (22 ребенка) отмечали болезненность в момент инъекций и отмечали неудобство введения гормона роста (высказывали пожелания выпуска специальной ручки). С началом применения шприц-ручки «Биоматик-Пен» жалоб на болезненность введения препарата нет. Оценка переносимости препарата Растан® была квалифицирована нами как удовлетворительная.

ков – 68,8%, 68 девочек – 31,19%. Конечный рост в среднем составил 169,4 ± 4,3 см у мальчиков, 160,3 ± 3,1 см у девочек. 36 пациентов (25 мальчиков – 69,44% и 11 девочек – 30,55%) продолжают терапию.

Пример результата терапии пациентов с СТГ-дефицитом. Два ребенка в одной семье. Лена Б., диагноз «Состояние после удаления аденомы гипофиза. Пангипопитуитаризм (Соматотропная недостаточность. Вторичный гипотиреоз. Вторичный гипогонадизм. Вторичный гипокортицизм)». В возрасте 13,5 года рост 134 см, вес 32 кг; костный возраст 7 лет 6 месяцев, конечный рост в 18 лет 158 см, вес 47 кг.

Ее брат Денис Б., диагноз «Соматотропная недостаточность. Вторичный гипотиреоз». В возрасте 9,5 года рост 115 см, вес 20,5 кг; костный возраст 4 года. Рост в 18 лет 5 месяцев 170 см, вес 55 кг. В дальнейшем во взрослой сети продолжал лечение, конечный рост в 23 года составлял 186 см (*рис. 2*).

С началом применения шприц-ручки «Биоматик-Пен» жалоб на болезненность введения препарата нет. Оценка переносимости препарата Растан® была квалифицирована нами как удовлетворительная

По литературным данным по заместительной терапии препаратами соматотропного гормона сообщают о возможном проявлении следующих негативных явлений:

- повышении внутричерепного давления, сопровождаемом тошнотой, рвотой, нарушением зрения;
- снижении функции щитовидной железы;
- лейкемоидных реакций;
- развитии периферических отеков;
- эпифизеолизе головки бедренной кости.

Перечисленные побочные явления, как правило, исчезают после уменьшения дозировки препарата.

На фоне терапии при мониторинге выявлено улучшение настроения и успеваемости в школе, повышение физической активности, увеличение скорости роста: у вновь выявленных пациентов она составила ≈1,3 см/мес ± 0,25, годовая прибавка составила 12–14 см

ВЫВОДЫ

Своевременное лечение детей с СТГ-дефицитом привело к улучшению антропометрических показателей и, как следствие, психологической и социальной адаптации в обществе этой группы пациентов. Рекомбинантный гормон роста человека дает хороший ростостимулирующий эффект у детей и подростков с соматотропной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014, 442 с.
2. Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н. и др. Национальный Консенсус «Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей». М., 2005.
3. Печерица О.Г. Распространенность низкорослости и СТГ-дефицита у детей и подростков в Республике Татарстан, оценка эффективности терапии: автореферат дисс. канд. мед. наук. Самара, 2010. 22 с.
4. Печерица О.Г. Алгоритм выявления детей с соматотропной недостаточностью (статья). *Казанский медицинский журнал,* 2009, XC(5): 638-641.
5. Susan R Rose. Optimal Therapy of Growth Hormone Deficiency in the Child and Adolescen. *European Endocrinology,* 2011, 7(1): 40-6. DOI: http://doi.org/10.17925/EE.2011.07.01.40.
6. Ranke MB, Price DA, Reiter EO. Growth Hormone Therapy in Pediatrics. 20 Years of KIGS. Karger, 2007. 519 p.

10.21518/2079-701X-2017-3-89-94

В.С. ЛУКЬЯНЧИКОВ, д.м.н., профессор, медицинский центр «Хема», Москва

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

И КОМОРБИДНЫЕ НАРУШЕНИЯ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Цель исследования: доказать, что формально невысокая заболеваемость и частота несахарного диабета (НД) и других вариантов синдрома полиурии-полидипсии (СПП) не отражают истинную распространенность и клиническую значимость этой патологии. Материал и методы: показаны этиологическое и патогенетическое многообразие СПП, трудности классификации и диагностики. Результаты и выводы: предложены диагностические и лечебные подходы.

Ключевые слова: *несахарный диабет, водно-солевой дисбаланс.*

DIABETES INSIPIDUS AND COMORBID VIOLATIONS OF FLUID-SALT BALANCE

V.S. LUKYANCHIKOV, MD, Prof.
Moscow Medical Centres HEMA

Aim. To prove that formally low incidence and frequency of diabetes insipidus (ND) and other variants of syndrome poliuria-polydipsia (SPP) did not reflect the true prevalence and clinical significance of such disturbances. Material and methods. Demonstrated etiology and pathogenesis diversity of SPP, difficulties in its classification and diagnosis. Results and conclusions. Proposed diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords*: diabetes insipidus, fluid-salt imbalance.*

ТИПОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Термин «диабет» (от слова «diabaino» – протекаю) предложил древнеримский врач Аретей Каппадокийский для обозначения сахарного мочеизнурения, т. е. сахарного диабета (СД). Однако при СД полиурия, жажда, а также повышенное потребление воды – полидипсия являются вторичными и необязательными симптомами. В то же время для несахарного диабета (НД) и ряда близких ему коморбидных состояний эти три симптома служат не просто главными, но отличительными, по сути синдромообразующими признаками, а для некоторых состояний они служат еще и ведущими патогенетическими факторами. В этой связи термин «диабет» семантически ближе несахарному, чем сахарному, диабету.

Очевидно, что биологическая, даже витальная, значимость водно-электролитного гомеостаза выше, чем у других видов обмена, например энергетического. Без экзогенных энергосубстратов организм жизнеспособен много недель, а при лишении воды – несколько суток. Отсюда жесткая регуляция водно-электролитного гомеостаза. К примеру, суточные вариации основного показателя энергообмена – гликемии превышают 70%, в то время как главная константа водно-электролитного баланса – осмоляльность крови варьируется в пределах 2% [1]. При этом отклонения осмоляльности и других констант амбивалентны по отношению к жажде, полидипсии и полиурии, т. е. могут как реализовываться указанными симптомами, так и возникать вследствие этих симптомов. Характерно и то, что клинические и лабораторные стигматы водно-электролитного дисбаланса нередко самокупируются в результате ситуационной коррекции, т. е. являются адаптационной реакцией, а не патологией. Все это затрудняет типологическую и нозологическую оценку водно-электролитных нарушений.

Очевидно, что diabetes insipidus – «безвкусный диабет» и diabetes mellitus – «сахарный диабет» — термины скорее литературные, чем научные. Типологически для обозначения НД и многочисленных коморбидных синдромов более оправданно групповое название «синдром полиурии-полидипсии» (СПП) [2]. Вместе с тем в ряде случаев первичным нарушением является полидипсия, а полиурия возникает вторично. На этой основе синдромы «полиурии-полидипсии» vice versa «полидипсии-полиурии» разделяют на сольвентную полиурию, связанную с избыточным поступлением растворимых субстанций-сольвентов, и водную полиурию, вызванную избыточным потреблением воды. Одновременно выделяют первичные, вторичные и спонтанные, точнее идиопатические, синдромы. Иногда СПП классифицируют по осмолярности мочи, отмечая изотоническую, гипертоническую и гипотоническую полиурию [1, 3, 4]. Но чаще всего предлагают нозологические классификации на основе этиологии и патогенеза водно-электролитного дисбаланса [1–3, 5]. К сожалению, такие классификации, во-первых, громоздки, а во-вторых, не очень четко разграничивают многочисленные формы СПП *(табл. 1)*. Таким образом, типология и классификация данной патологии по-прежнему трудная и актуальная задача.

Сложно определить и эпидемиологический статус синдромов водно-электролитного дисбаланса. У клиницистов рассматриваемая патология, несмотря на множество причин и механизмов развития, считается редкой. Так, самая частая разновидность СПП – центральный несахарный диабет (ЦНД) имеет заболеваемость 1:25000–30000, а распространенность 0,004–0,01% [1, 3, 4]. Тем не менее можно утверждать, что в клинической практике НД и другие формы СПП все же не так редки и фиксируются во всех возрастных группах, хотя, как правило, носят характер транзиторных или стертых синдромов, поэтому редко диагностируются. В любом случае клиническая значимость этой патологии сомнений не вызывает.

ДЕФИНИЦИИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ГОМЕОСТАЗА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Основными показателями для оценки водно-электролитного состояния являются осмотическое давление плазмы крови (ОП), осмотическое давление мочи (ОМ), концентрация в сыворотке крови ионов натрия (Na^+) и калия (K^+), а также содержание в крови мочевины и общего белка.

Осмотическое давление индуцируют не только перечисленные субстанции, но все содержащиеся в крови сольвенты – глюкоза, кальций и пр., а также патологические субстанции, которые появляются при отравлениях или нарушениях метаболизма. Прямая осмометрия с помощью осмометра учитывает все осмогены. Получаемый показатель называется «осмоляльность плазмы крови» (ОП). Норма ОП 280–300 мОсм/кг.

ОП плазмы можно рассчитать по концентрации в плазме крови основных осмогенов с помощью следующей формулы [6]:

ОП мОсм/л = 2 [Na^+ммоль/л + K^+ммоль/л + мочевина ммоль/л + 0,03 (общий белок г/л)].

Получаемый расчетный показатель осмотического давления крови называют «осмолярность плазмы крови» и обозначают в мОсм/л.

Таблица 1. Классификация синдромов полиурии-полидипсии [1–4, 9, 10]

Нозологическая форма и этиология	Патогенетический механизм	Относительная частота
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ	**Гипотоническая полиурия**	**100%**
1. Идиопатический	Дефект не установлен	>50%
2. Наследственно-генетический: аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный синдромы (DIDMOAD и др.)	Синтез неполноценного АДГ или его транспортного белка – нейрофизина (экспрессия мутантного гена часто неполная и перманентная)	<5%
3. Дисфункционально-диспластический: первичные (хромосомные, генные мутации) или вторичные дисплазии мозга: септико-оптическая дисплазия, микроцефалия, голопрозэнцефалия	Дефект формирования среднего мозга и/или гипофиза	<1%
4. Гестагенный (транзиторный)	Разрушение АДГ плацентарным ферментом аргинин-амин-пептидазой	<1%
5. Органический (повреждение гипоталамо-гипофизарной области головного мозга)	Черепно-мозговая травма, лучевая терапия, хирургическое вмешательство, опухоли или метастазы, синдром пустого турецкого седла, нейроинфекция (бактериальная, цитомегаловирус, токсоплазма и др.), аутоиммунная деструкция (гломерулонефрит, синдром Гийена – Барре, инфундибулонейрогипофизит, серповидно-клеточный или волчаночный нефрит), гранулематозы, сосудистая патология (аневризмы, ишемия и апоплексия гипофиза)	35–40%
НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ	**Гипотоническая или гипертоническая полиурия**	**нет данных**
1. Идиопатический	Дефект не установлен	-
2. Младенческий (транзиторный)	У младенцев до 1 года повышенная активность фосфодиэстеразы в почках	-
3. Наследственно-генетический (врожденный и семейный)	Аутосомно-рецессивный или Х-сцепленный дефект V_2-рецепторов в эпителии почечных канальцев или нарушение синтеза цАМФ в канальцах	-
4. Ятрогенный (транзиторная гипертоническая полиурия)	Препараты лития, карбамазепин, димеклоциклин, амфотерицин: снижение цАМФ и осмотического градиента в канальцах (осмодиурез при гликозурии, осмодиуретиках, массивной инфузии сольвентов)	-
5. Вторичный а) при болезнях почек (изотоническая полиурия) б) при метаболических расстройствах (гипо- или гипертоническая полиурия)	Пиелонефрит, нефрит и нефроз, амилоидоз, пересадка почки, гидронефроз, синдром Бернетта, тубулопатии: нарушение действия АДГ, разрушение нефрона Гиперкальциемия, гипокалиемия и гипомагниемия: нарушение действия АДГ	-
ПЕРВИЧНАЯ ПОЛИДИПСИЯ	**Гипотоническая полиурия**	**нет данных**
1. Психогения (неврозы, МДП, шизофрения)	Избыточное потребление воды вымывает электролиты из эпителия нефрона, снижая градиент осмолярности между эпителием и первичной мочой, что ведет к обратимому нарушению реабсорбции воды в канальцах	-
2. Ятрогения (пристрастие к лечебным чаям и сборам, прием лекарств, вызывающих сухость во рту и жажду – антихолинергические препараты, клофелин, фенотиазиды)		-
3. Дипсогения (снижение порога осморецепторов гипоталамического центра жажды)	Повышенная активность центра жажды с неутолимой жаждой, вымыванием электролитов, нарушением градиента осмолярности и водной полиурией	-
4. Идиопатическая	Дефект не установлен	-

Таблица 2. **Условия и факторы, влияющие на секрецию АДГ и его действие в почках**

Стимуляция секреции	Торможение секреции	Стимуляция действия	Торможение действия
1. Тошнота 2. Жажда 3. Физические нагрузки 4. Гипогликемия 5. Повышение осмолярности крови 6. Уменьшение ОЦК 7. Снижение АД 8. Стресс и альфа-адренергическая активность 9. Жара 10. Гипотиреоз, гипокортицизм 11. Возраст (старение) 12. Никотин 13. Ацетилхолин, гистамин, брадикинин, ангиотензин II 14. Опиаты, Апоморфин 15. Барбитураты 16. Клофибрат 17. Аналгетики 18. Винкристин 19. Хлорпропамид 20. Инсулин	1. Снижение осмотического давления крови 2. Увеличение ОЦК 3. Повышение АД 4. Холод 5. Гипоксия и гиперкапния 6. Предсердный натрий-урический пептид 7. Резерпин 8. Этанол 9. Налоксан 10. Фенотиазины 11. Глюкокортикоиды 12. Катехоламины 13. Галоперидол 14. Антигистаминные средства	1. Финлепсин (тегретол, карбамазепин) 2. Хлорпропамид 3. Клофибрат 4. Тиазидные диуретики	1. Сольвентные диуретики, фуросемид, этакриновая кислота) 2. Соли лития 3. Падение СКФ 4. Обструктивная уропатия, пересадка почки 5. Низкое потребление соли 6. Недостаток белка в диете 7. Полидипсия 8. Гиперкальциемия 9. Гипокалиемия 10. Амилоидоз почек 11. Серповидно-клеточная анемия, плазмоцитома, синдром Шегрена, волчанка 12. Диметилхлортетрациклин 13. Метоксифлуран 14. Гипергликемия, гликозурия

Показатель осмолярности на 10–15 мОсм/л меньше показателя осмоляльности. В диагностике главных форм рассматриваемой патологии: центрального несахарного диабета (ЦНД), нефрогенного несахарного диабета (ННД) и первичной полидипсии (ПП) различием между осмоляльностью и осмолярностью можно пренебречь. Но в любом случае предпочтительнее прямая осмометрия.

Осмоляльность мочи (ОМ) также лучше устанавливать методом прямой осмометрии. Вместе с тем и для этого показателя есть аппроксимация, т. е. замена прямой осмометрии расчетом осмолярности мочи по формуле [6]:

ОМ мОсм/л **=** 33,3 умножить на две последние цифры показателя относительной плотности мочи

В норме осмоляльность мочи в утренней порции (наивысший уровень за сутки) не ниже 300 мОсм/кг (в среднем около 500 мОсм/кг). В зависимости от патогенеза СПП осмоляльность мочи бывает повышенной > 800 мОсм/кг (гипертоническая полиурия), сниженной < 300 мОсм/кг (гипотоническая полиурия) или нормальной 300–800 мОсм/кг (изотоническая полиурия).

Нормативы уровня в крови Na+ (130—145 ммоль/л), K+ (4–5 ммоль/л), мочевины (4–8 ммоль/л), общего белка (67–75 г/л) и экскреции электролитов с мочой зависят от возраста, пола, метода определения и других факторов. Эти показатели адаптируют с помощью справочников [7, 8].

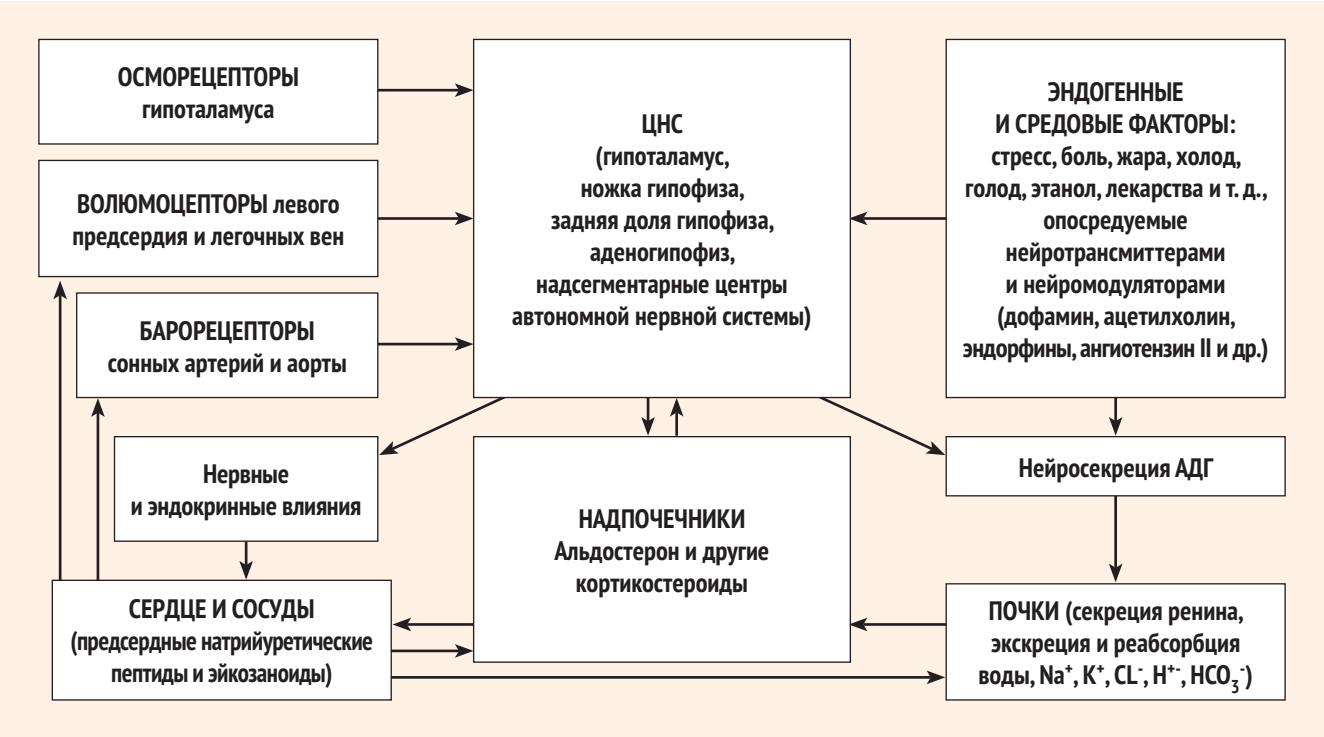
Главный регулятор водно-электролитного гомеостаза – гормон гипоталамуса и задней доли гипофиза аргинин-вазопрессин, который чаще называют антидиуретическим гормоном (АДГ). Его базальная концентрация в крови составляет 0,3–4 пмоль/л, а при стимуляции уровень возрастает в десятки и даже сотни раз. Функцией АДГ является реабсорбция воды в дистальных канальцах нефрона. На *рисунке 1* и в *таблице 2* приведены агенты и условия, от которых зависит секреция и действие АДГ. Кроме того, на водно-электролитный гомеостаз прямо, т. е. минуя АДГ, влияют многие другие нервные, обменно-эндокринные и ситуационные факторы. Таким многообразием влияний объясняется большое число этиологических и патогенетических вариантов СПП (*табл. 3*).

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ГОМЕОСТАЗА

Клинические проявления всех вариантов СПП практически одинаковы. Это неукротимая жажда и полидипсия, полиурия и поллакиурия. Впрочем их наличие и яркость существенно варьируется в зависимости от этиологии, патогенеза, длительности синдрома, возраста пациента, других факторов и условий. На фоне основных симптомов часто отмечается сухость слизистых и кожи, периферические или тотальные отеки, артериальная гипертензия или гипотония, аритмия сердца, нарушение нервно-мышечной возбудимости в виде парестезий, мышечной слабости или судорожного синдрома. Специфическая симптоматика наследственно-генетических, соматических, инфекционных и других заболеваний, которые вызвали водно-электролитный дисбаланс или ему коморбидны, дополняет, а чаще ретуширует, т. е. смазывает, клиническую картину.

В целом на клинической основе диагностировать ЦНД, ННД и ПП, а тем более выполнить их дифференциальную диагностику очень сложно. Во-первых, как уже отмечалось, известны стертые, или асимптоматические, формы ЦНД, проявляющиеся небольшой никтурией, а жажда и полидипсия возникают только при ограничении доступа к воде. Во-вторых, у некоторых пациентов, особенно у пожилых людей, снижена чувствительность гипо-

Рисунок 1. **Регуляция водно-электролитного обмена**



таламического центра жажды, поэтому опорных симптомов – жажды, полидипсии и полиурии фактически нет. Здесь уместно заметить, что чрезмерно большое потребление воды – более 20 литров в сутки – признак психогенной полидипсии [1, 4, 5].

Подобно клиническим симптомам лабораторные проявления ярче всего у ЦНД. Основными лабораторными признаками СПП являются повышение осмоляльности крови (выше 300 мОсм/кг), гипернатриемия более 150 ммоль/л, низкая относительная плотность

Таблица 3. **Оценка пробы с лишением жидкости и введением АДГ при синдромах полиурии-полидипсии [1, 3, 4]**

Форма СПП Параметры	норма	Центральный несахарный диабет		Нефрогенный несахарный диабет		Нервная полидипсия
		полный	частичный	полный	частичный	
Исходный диурез (мл/кг/час)	1–5	>5	≥4	>5	≥4	>4
Диурез при лишении воды (мл/кг/час)	<0,5	не меняется	не меняется	не меняется	не меняется	1
Диурез после АДГ	не меняется	снижается	снижается	не меняется	не меняется	-
ОПМ после лишения воды	растет	не меняется	растет <10%	не изменяется	растет, <10%	растет
ОПМ после АДГ	растет	растет, <1,010	не меняется	не меняется	растет, <10%	-
Исходная ОП	норма	>290	>290	>290	≥290	<280
ОП после лишения воды	норма (<290)	повышается	повышается	повышается	повышается	повышается
Исходная ОМ мОсм/кг	300–900	>200	<300	<200	<300	<300
ОМ после лишения воды мОсм/кг	>750	<300	повышается мало	<300	повышается мало	>300
ОМ/ОП после лишения воды	>3	<1	<1 = 1 >1	<1	<1 = 1 >1	>1
ОМ/ОП после АДГ	>1	>1	>1	<1	<1 = 1 >1	-
АДГ после лишения воды	растет	амбивалентная динамика	низкий	амбивалентная динамика	повышается	нормальный

ОПМ – относительная плотность мочи; ОП – осмоляльность плазмы; ОМ – осмоляльность мочи.

(1 010 г/л и меньше), низкая осмоляльность мочи (меньше 300 мОсм/кг).

Сравнительно проста диагностика сольвентной полиурии-полидипсии вследствие осмотического диуреза. Распознать синдром помогает анамнез, т. е. прием или инфузия сольвента, и относительно легкое клиническое течение – умеренная полиурия не более 5 литров за сутки, отсутствие неутолимой жажды и эксикоза. Плотность и осмоляльность мочи при этом синдроме не ниже 1 010 и 300 мОсм/кг соответственно, но чаще они повышены (гипертоническая полиурия). Верифицирует диагноз обнаружение в моче глюкозы, маннитола, гидрокарбоната или повышенного содержания мочевины, натрия, кальция.

Основными показателями для оценки водно-электролитного состояния являются осмотическое давление плазмы крови, осмотическое давление мочи, концентрация в сыворотке крови ионов натрия (Na^+) и калия (K^+), а также содержание в крови мочевины и общего белка

Базовые лабораторные симптомы трех вариантов водной полиурии, т. е. ЦНД, ННД и ПП, идентичны. В какой-то мере верифицировать ЦНД помогает определение в крови АДГ, но тест сложен, к тому же не позволяет дифференцировать ННД и ПП. В начальной фазе первичной полидипсии и в некоторых случаях ННД отсутствует никтурия, фиксируется умеренная гипонатриемия и увеличение ОЦК, в то время как ЦНД всегда сопровождается гипернатриемией и сокращением ОЦК. Однако эти отличия кратковременны и маловыражены [10].

Единственным способом дифференцировать основные формы СПП является двухступенчатая функционально-фармакологическая проба с лишением приема воды и назначением десмопрессина [1–5]. Утром в день пробы пациента взвешивают, фиксируют АД и ЧСС, определяют осмоляльность крови и мочи. После этого пациент прекращает пить воду, но может есть сухую пищу. За пациентом ведется непрерывное наблюдение, каждый час фиксируются перечисленные параметры. Проба немедленно прекращается, если масса пациента снизилась больше чем на 5%, если жажда стала невыносимой, а клинические симптомы дегидратации и гиповолемии резко выражены.

В норме, а также у больных с непродолжительной первичной полидипсией через 2–4 ч осмоляльность мочи сравнивается с осмоляльностью плазмы и превышает 750 мОсм/кг. При ЦНД низкая исходная осмоляльность мочи (50–200 мОсм/кг) в ходе пробы не достигает уровня осмоляльности плазмы, а спустя 3–4 ч наступает плато, когда осмоляльность мочи колеблется в пределах ±30 мОсм/кг. Это считается положительным результатом пробы с сухоядением и служит сигналом к окончанию пробы.

Если проба с сухоядением отрицательная, внутривенно, внутримышечно или подкожно вводят 2 мкг десмопрессина, либо пациенту дают под язык таблетку 0,1 мг десмопрессина, или же вводят интраназально 1 дозу спрея (10 мкг десмопрессина). После этого больному разрешают пить (не более 1,5 литра воды) и через час снова определяют осмоляльность мочи. У пациентов с ЦНД и гестационным НД осмоляльность мочи прирастает более чем на 50%, при ННД повышение меньше 50%, но существенно больше 10%, при первичной полидипсии прирост меньше 10% [1, 3–5]**.** *Таблица 3* содержит ориентиры для оценки результатов дегидратационно-десмопрессиновой пробы.

Изложенная проба и другие приемы не всегда позволяют дифференцировать многочисленные варианты СПП. К примеру, возможно сочетание ЦНД и ННД, а иногда при первичной полидипсии имеется дефицит АДГ. Нарушение секреции АДГ может быть перемежающимся, варьируясь от глубокого снижения до резкого повышения. Для уточнения формы ЦНД и ННД применяют генетические, бактериальные, иммунологические и морфологические методы, а также МРТ и другие способы визуализации.

Таким образом, диагностика водно-электролитных расстройств – трудоемкий, многоступенчатый и длительный процесс, включающий множество лабораторных, инструментальных и интроскопических методов. Алгоритм диагностики приведен на *рисунке 2*.

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМОВ ПОЛИДИПСИИ-ПОЛИУРИИ

В большинстве случаев СПП применяют производные десмопрессина. Этот синтетический аналог гипоталамического АДГ связывается лишь с V2-рецепторами почечных канальцев, не взаимодействуя с V1-рецепторами в гладких мышцах. Поэтому десмопрессин не повышает артериальное давление и не вызывает спазмы желудка, кишечника и других внутренних органов.

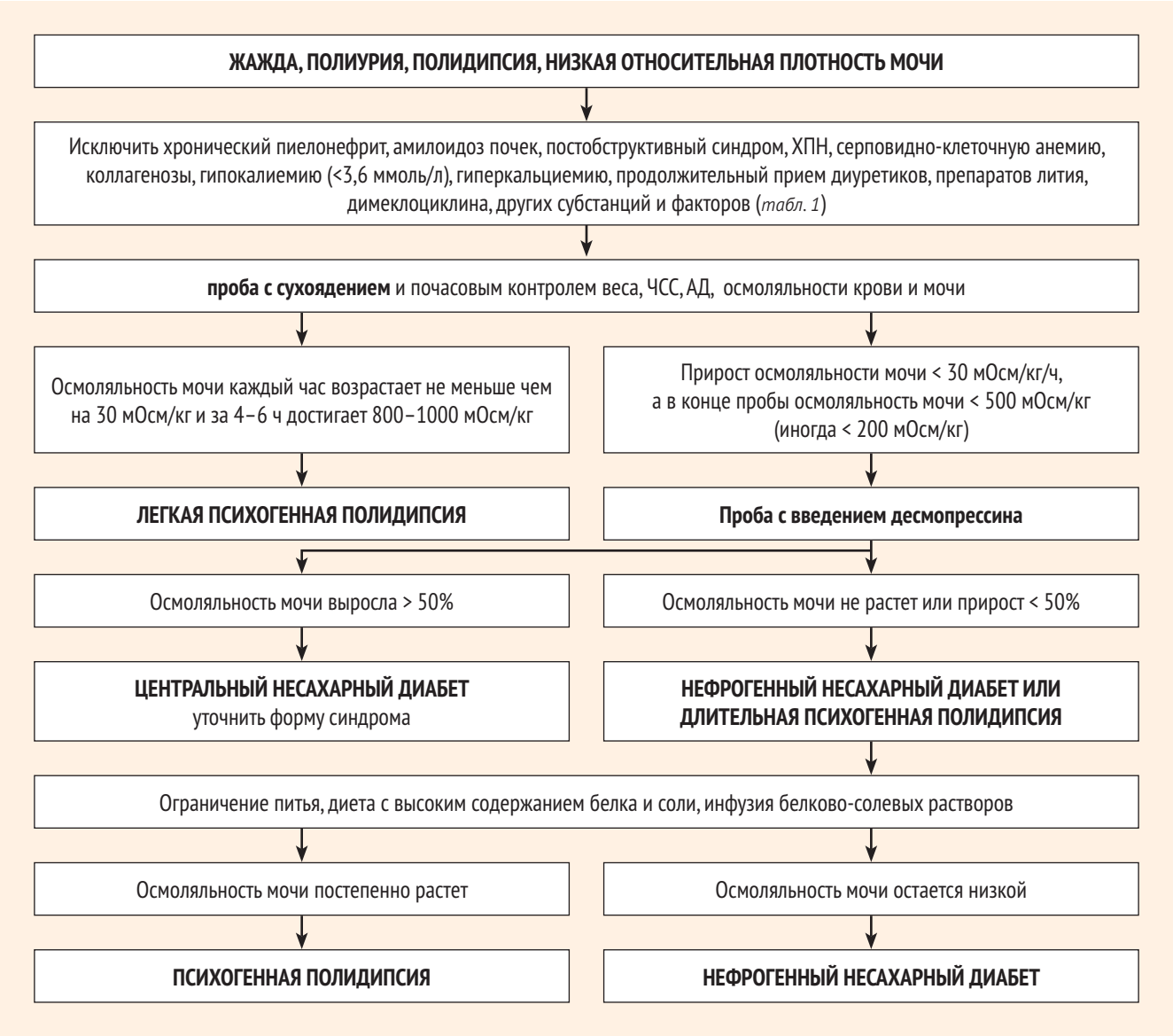
Многочисленные фирменные препараты и дженерики десмопрессина в форме таблеток, спрея, капель и инъекций являются средством выбора для лечения ЦНД и гестагенного НД. При подборе дозы препарата контролируют самочувствие пациента, уровень натрия крови, осмоляльность крови и мочи.

Многочисленные препараты десмопрессина в форме таблеток, спрея, капель и инъекций являются средством выбора для лечения ЦНД и гестагенного НД. При подборе дозы препарата контролируют самочувствие пациента, уровень натрия крови, осмоляльность крови и мочи

При легком течении ЦНД используют финлепсин (тегретол) 200–600 мг дважды в день или клофибрат 500 мг 4 раза в день.

Нефрогенный НД купируют гипотиазидом 50–100 мг/сут или другими диуретиками, усиливающими экскрецию натрия. Вместе с диуретиками назначают ингибиторы простагландинов (индометацин 25–75 мг, другие несте-

Рисунок 2. **Диагностика синдрома полидипсии-полиурии**



роидные противовоспалительные средства). При этом обязательно ограничивают соль в пище и контролируют сывороточный калий.

Тяжелые формы первичной полидипсии лечат психотропными средствами, белково-солевой диетой, инфузиями белковых и солевых растворов.

Важно, чтобы в каждом случае СПП использовались все средства для уточнения причин и механизмов его развития, что позволяет выбрать эффективное каузальное и патогенетическое лечение.

Своевременная диагностика и коррекция водно-электролитного дисбаланса не только улучшает качество жизни больных, но и предупреждает атонию мочевого пузыря, чреватую гидронефрозом. Это особенно актуально для пожилых людей, у которых из-за нарушения функции центра жажды имеется реальная опасность тяжелой дегидратации с повреждением ЦНС и даже с летальным исходом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стритен П., Мозес А., Миллер М. Болезни нейрогипофиза. В кн.: Внутренние болезни (пер. с анг.). Ред. Е. Браунвальд и др. М.: Медицина. 1997. Гл. 323: 74-93.
2. Лукьянчиков В.С. Синдром полидипсии-полиурии. В кн. «Эндокринные комы и кризы». М.: Академический проект. 2013. Гл. 7: 230-247.
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.
4. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей. (Ред. Н.П. Шабалов). 3-е изд. М.: Медпресс-Информ. 2017. 415 с.
5. Доказательная эндокринология (пер. с анг.). Ред. П. Камаго и др. 2-е изд. М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. 632 с.
6. Корячкин В.А. Формулы и расчеты в интенсивной терапии. СПб.: СПб ГМУ. 2000. 33 с.
7. Липперт. Г. Международная система единиц в медицине (пер. с нем.). М.: Медицина. 1980. 207 с.
8. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика. М.: ГЭОТАР Медиа. 2012. 720 с.
9. Марино П. Водно-электролитные расстройства. В кн.: Интенсивная терапия (пер. с анг.). М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998: 413-469.
10. Джорджи А. Нарушение функции канальцев. В кн.: Руководство по нефрологии (пер. с анг.). Ред.: Д. Витворт, Д. Лоренс. М.: Медицина, 2000: 262-276.

10.21518/2079-701X-2017-3-95-98

С.В. ПОДАЧИНА, к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

ВИТАМИНЫ. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Гипергликемия является основной причиной развития осложнений у больных сахарным диабетом (СД). Поскольку оптимальный уровень гликемии достигается лишь у небольшого числа больных СД, велика необходимость использования дополнительных методов профилактики и лечения осложнений. Внимание врачей все больше привлекают вещества, способные повлиять на внутриклеточные патологические процессы, связанные с гипергликемией. К таким веществам или лекарствам можно отнести некоторые витамины и микроэлементы.

Ключевые слова: *сахарный диабет, гипергликемия, осложнения, витаминно-минеральный комплекс.*

S.V. PODACHINA, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

VITAMINS. PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Hyperglycemia is a major cause of complications in patients with diabetes mellitus (DM). Since the optimal level of glycemic control is achieved only in a small number of patients with diabetes mellitus, additional methods of prevention and treatment of complications are strongly recommended. The focus of healthcare specialists is increasing on substances that can affect intracellular pathological processes associated with hyperglycemia. Such drugs or agents include certain vitamins and minerals.

Keywords*: diabetes mellitus, hyperglycemia, complications, vitamin and mineral complex.*

Такие ткани, как эндотелий сосудистой стенки (сосуды сетчатки, клубочковый аппарат почек), мезангиальные клетки почек, нейроны и швановские клетки периферических нервов, не способны контролировать поступление глюкозы. При превышении концентрации внутриклеточной глюкозы эти клетки подвергаются функциональным и структурным изменениям, в них активизируются некоторые патологические молекулярные механизмы [7–9]. Активация полиолового пути приводит к накоплению сорбитола и фруктозы, повышается внутриклеточная осмолярность, истощаются запасы НАДФ и, соответственно, такого важного для клетки антиоксиданта, как глутатион. Другим механизмом повреждения клетки являются процессы гликирования. В условиях гипергликемии значительно повышается образование конечных продуктов гликирования белков (КПГ). Метилглиоксаль, продукт метаболизма глюкозы в цитоплазме клетки, взаимодействует с аминокислотами в составе белков, образуя внутриклеточные КПГ. Избыточное гликирование белков нарушает активность ферментов, изменяет транскрипцию генов, в результате происходят изменения структуры и функции белков внутриклеточного матрикса, транспортных белков и др. Активация протеинкиназы С через активацию NFkB-фактора подавляет эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), снижая возможность вазорелаксации, и повышает образование и секрецию эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). В результате данных процессов нарушается кровоток, повышается тонус сосудистой стенки и тромбообразование. Причиной всех перечисленных механизмов при гипергликемии является повышенное образование кислородосодержащих свободных радикалов (супероксид-аниона и образующихся из него активных форм кислорода) [7]. Супероксид-анион повреждает ключевые ферменты гликолитического окисления глюкозы, повышается уровень метаболитов и происходит усиление всех вышеперечисленных патогенетических механизмов, приводящих к развитию осложнений сахарного диабета.

Самой распространенной формой поражения нервной системы у больных сахарным диабетом является дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН). У 8% больных проявления нейропатии обнаруживаются на момент постановки диагноза, при длительности заболевания более 20 лет – уже у 40–50% больных [3].

Периферическая форма ДПН часто не имеет клинических проявлений. Ранние проявления ДПН могут быть обнаружены при исследовании проведения возбуждения по нерву с помощью электронейромиографии (ЭНМ) или же при проведении тестов для исследования функции вегетативных нервных волокон, иннервирующих сердце (вариабельность сердечного ритма, проба Вальсальвы, проба Ашнера, ортостатическая проба и др.). Клинические проявления ДПН характеризуются чаще уменьшением или полной потерей чувствительности наиболее удаленных участков тела (пальцы ног), может быть снижено проведение нервного импульса от ахиллова сухожилия, уменьшение или потеря температурной, болевой, тактильной чувствительности. Снижение или потеря вибрационной чувствительности свидетельствует о более глубоком поражении толстых миелиновых нервных волокон. Поражение чувствительных нервных волокон клинически проявляется онемением, парестезиями (ощущение «мурашек», покалывание), болью, болезненностью при прикос-

новении. Поражение двигательных нервных волокон характеризуется мышечной слабостью, атрофией, снижением или отсутствием рефлексов. Пациенты в связи с утратой болевой чувствительности подвергаются риску развития язвы, флегмоны стопы с возможной последующей ампутацией [2, 3].

Особого внимания заслуживает проблема поражения вегетативных нервных волокон. Сердечно-сосудистые осложнения при кардиальной форме нейропатии являются основной причиной летальных исходов у больных СД. При наличии кардиальной формы диабетической нейропатии ожидаемая смертность в течение последующих 5 лет составляет 50% [13]. Высокий риск развития вегетативной нейропатии имеют пациенты с длительным, плохо контролируемым сахарным диабетом. Клиническими проявлениями кардиальной формы нейропатии являются: постоянная форма тахикардии, ортостатическая гипотония, безболевая форма стенокардии и/или инфаркта миокарда. При ЭКГ отмечается депрессия или подъем интервала ST, инверсия положительного зубца T, удлинение интервала Q-T, что является важным предиктором внезапной смерти больных с СД. Клинический симптом «тахикардия» – это признак поражения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (блуждающего нерва) и превалирования активности симпатической иннервации сердца. В более тяжелых ситуациях тахикардия может исчезать, что свидетельствует о развитии «денервированного сердца» [14]. Для диагностики более ранних стадий вегетативных нарушений необходимо проводить стандартные диагностические тесты, предложенные D. Ewing [14]. Тесты являются «золотым стандартом» диагностики вегетативной нейропатии. Кроме того, данные тесты помогают заподозрить наличие вегетативных проявлений другой локализации: гастроинтестинальные расстройства, урогенитальные и др.

Исследование ACCORD ставило своей целью изучение влияния контроля гликемии на риск развития сердечно-сосудистых событий у 10 251 пациент на протяжении 40 месяцев исследования. Смертность в группе интенсивной терапии (цель HbA1c ⩽ 6,5%) повысилась почти в 2 раза. При анализе данных результатов оказалось, что смертность была наиболее высокой в группе с выраженными проявлениями вегетативной нейропатии и отсутствием субъективных ощущений гипогликемии [16].

Поражение сосудов при сахарном диабете, обусловленное повреждающим действием гипергликемии, может приводить к слепоте, почечной недостаточности, прогрессированию атеросклеротического процесса в сосудах сердца, мозга, нижних конечностей, к инфаркту и инсульту. Диабетическая ретинопатия остается наиболее частой причиной слепоты. Изменения на глазном дне характеризуются появлением мелких кровоизлияний и микрососудистыми аневризмами. На более поздних стадиях на глазном дне можно увидеть пролиферативные изменения сосудов, отек макулярной области, обширные ретинальные кровоизлияния. Поражение сосудов глаза может привести к развитию глаукомы. В течение многих лет пациент не подозревает о развивающейся патологии сетчатки. Изменения никак не отражаются на зрении больного, пока не распространятся на макулярную область. И только регулярные осмотры глазного дна и правильно подобранная терапия помогут предотвратить развитие слепоты у больного сахарным диабетом [15].

Другим серьезным сосудистым осложнением сахарного диабета является диабетическая нефропатия (ДН). Первым клиническим проявлением патологического процесса в почке является протеинурия. Появление протеинурии свидетельствует о более чем 50%-ном поражении клубочкового аппарата почки. Все предыдущие изменения в почке, а это гипертрофия почки, гиперфильтрация, микроальбуминурия, не обнаруживаются при рутинных методах обследования. Это так называемые бессимптомные стадии, но только в этот период профилактические и лечебные мероприятия могут оказать протективное влияние на ткань почки. С момента появления протеинурии функция почек прогрессивно снижается, это показывает оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ), снижение составляет примерно 10–15 мл/мин в год. С момента появления протеинурии, уже через 7–10 лет, может развиться терминальная стадия почечной недостаточности [1].

Современная оценка состояния функции почек базируется на оценке СКФ. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа часто имеют другие заболевания, влияющие на функцию почек, такие как гипертоническая болезнь, хронический пиелонефрит, почечнокаменная болезнь. Каждое заболевание вносит свой существенный вклад в патологический процесс в почке, и выделить влияние каждого достаточно проблематично. В связи с этим в 2002 г. Национальный почечный фонд США предложил ввести термин «хроническая болезнь почек» (ХБП). Первые две стадии диагностируются при сохраненном уровне СКФ (⩾ 60 мл/мин) и наличии других лабораторных признаков поражения почек (микро- и макроальбуминурии), последние три стадии характеризуются стойким снижением СКФ ⩽ 60 мл/мин (в течение 3 месяцев) и более, и это обязательно выносится в диагноз при отсутствии других признаков поражения почек.

Говоря об осложнениях сахарного диабета, необходимо рассмотреть вопрос атерогенеза независимо от типа сахарного диабета. Пациенты с гипергликемией – это пациенты с высоким риском атеросклеротического процесса в сосудах. У больных сахарным диабетом под влиянием хронической гипергликемии в 2–4 раза чаще развиваются сердечно-сосудистые заболевания, чем в общей популяции [1]. Жесткий контроль гликемии рассматривается как мера профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений. По результатам многоцентрового рандомизированного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) [13] было отмечено, что именно постпрандиальная гипергликемия ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых осложнений. Воздействие гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке реализуется через развитие генерализованной дисфункции эндотелия сосудов и усиление окислительного стресса [5, 6, 9]. Гиперлипидемия

(повышение ХСЛПНП, ХСЛПОНП, ТГ), ожирение, артериальная гипертензия, курение – это факторы риска сердечно-сосудистых катастроф. Гипергликемия – самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Влияние высокого уровня глюкозы в крови на развитие ИБС доказано в многочисленных исследованиях [10, 11, 16]. В результате вышеописанных механизмов, связанных с гипергликемией, повреждается эндотелий сосудистой стенки, что является хорошим субстратом для усиления атеросклеротического процесса в ней. Кроме того, процессы гликирования нарушают молекулярную природу клеток и тем самым способствуют развитию аутоиммунного воспаления в сосудистой стенке. Антиатерогенная функция организма снижается из-за снижения уровня ХСЛПВП. Экзогенная или эндогенная гиперинсулинемия усугубляет инсулинорезистентность, что является мощным патогенетическим механизмом атерогенеза. Инсулин – гормон с множеством метаболических эффектов. Назначение инсулина как лекарства или же развитие гиперинсулинемии в организме в результате развития инсулинорезистентности приводит к усилению анаболических процессов. Наиболее опасные из них для сердечно-сосудистой системы – это гипертрофия миокарда и утолщение мышечного слоя сосудистой стенки. Таким образом, у больных сахарным диабетом сочетание таких тяжелых повреждений, как эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, повышение сосудистого тонуса, гипертрофия миокарда, атерогенез, приводит к развитию генерализованного атеросклероза, и в частности ИБС. Установлено, что продолжительность жизни больных сахарным диабетом 2-го типа сокращается в связи с более ранним развитием ИБС [16].

Существуют убедительные доказательства того, что ранний интенсивный контроль гликемии снижает риск возникновения сосудистых осложнений у больных СД (UCPDS, DCCT) [10, 11]. Поскольку оптимальный уровень гликемии достигается лишь у небольшого числа больных СД, велика необходимость использования дополнительных методов лечения. Внимание врачей все больше привлекают вещества, способные повлиять на внутриклеточные патологические процессы, связанные с гипергликемией. К таким веществам или лекарствам можно отнести некоторые витамины и микроэлементы. Остановимся на них подробнее.

Витамин В1, или тиамин (тиаминдифосфат (ТПФ), или тиаминпирофосфат, – внутриклеточная форма витамина), является коферментом пируватдекарбоксилазного и α-кетоглутаратдегидрогеназного комплексов, а также транскетолазы. Первые два фермента участвуют в метаболизме углеводов, транскетолаза фермент, лимитирующий пентозофосфатный путь с образованием пентоз, рибоз из глюкозы, участвует в переносе гликоальдегидного радикала между кето- и альдосахарами. ТПФ синтезируется ферментом тиаминпирофосфокиназой, главным образом в печени и в ткани мозга. Реакция требует присутствия свободного тиамина, ионов Mg^{2+} и АТФ. Также ТПФ выступает коферментом дегидрогеназы γ-оксиглутаровой кислоты и пируватдекарбоксилазы клеток. Системный дефицит тиамина является причинным фактором развития ряда тяжёлых расстройств, ведущее место в которых занимают поражения нервной системы. Комплекс последствий недостаточности тиамина известен под названием болезни «бери-бери» и синдрома Корсакова – Вернике. При нарушении обмена тиамина в первую очередь возникает расстройство окислительного декарбоксилирования α-кетокислот и нарушается метаболизм углеводов. Проведенные на эритроцитах человека исследования подтверждают теоретические предпосылки, что тиамин в терапевтических дозах активизирует фермент транскетолазу, повышает активность пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы и тем самым «разгружает» основной путь анаэробного гликолиза и патологических путей утилизации глюкозы. Такое влияние тиамина может рассматриваться как способ профилактики развития и прогрессирования осложнений у больных с хронической гипергликемией.

Сердечно-сосудистые осложнения при кардиальной форме нейропатии являются основной причиной летальных исходов у больных СД

Другой витамин – витамин В6 (пиридоксальфосфат) – **кофактор ферментов**, которые катализируют декарбоксилирование и трансаминирование аминокислот, в том числе и в тканях, повреждаемых гликемией. Участвует во многих аспектах метаболизма макроэлементов, синтезе нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина, адреналина, норадреналина, ГАМК), гистамина, синтезе и функции гемоглобина, липидном синтезе, глюконеогенезе, экспрессии генов, образовании эритроцитов. Участвует в процессах метаболизма глюкозы нервными клетками, необходим для белкового обмена и трансаминирования аминокислот. Принимает участие в обмене жиров, оказывает гипохолестеринемический эффект, липотропный эффект, достаточное количество пиридоксина необходимо для нормального функционирования печени. Исследования последних лет показали, что назначение витамина В6 вызывает тормозящее влияние на вторичный нейрон и, таким образом, притупление боли при болевой форме диабетической нейропатии. Медиатором в данном случае выступает серотонин [6]. Тиамин при этом играет важную роль в его депонировании и транспорте. Именно здесь, возможно, находится точка реализации анальгетического действия фармакологических доз тиамина и пиридоксина [6].

Витамин В12 (цианокобаламин). Активные формы витамина В12 обеспечивают нормальную работу ферментов из класса редуктаз, которые, в свою очередь, превращают фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую. А тетрагидрофолиевая кислота активизирует процесс деления клеток и восстановление тканей при их повреждении. Образование миелиновой оболочки на нервных волокнах невозможно без достаточного количества витамина В12, поскольку его активная форма обеспечивает

превращение метилмалоновой кислоты в янтарную, которая является необходимым структурным компонентом миелина. Если витамина В12 недостаточно, то янтарная кислота не образуется в необходимом количестве, вследствие чего нервное волокно остается демиелинизированным. Отсутствие миелина приводит к нарушению чувствительности, плохому проведению импульсов от головного мозга к мышцам и обратно, следствием чего является онемение конечностей, пощипывание, ощущение «мурашек» и другие симптомы дегенерации нервного волокна. Профилактика жирового перерождения различных органов обеспечивается за счет способности витамина В12 активировать превращение гомоцистеина в метионин. Метионин, в свою очередь, необходим для процесса удаления избыточного количества жиров печенью. Очень важная роль витамина В12 именно в нейтрализации такого токсического вещества, как гомоцистеин.

Накапливаясь в организме, гомоцистеин начинает «атаковать» внутреннюю стенку артерий – интиму, покрытую эндотелием. Образуются повреждения эндотелия, провоцирующие образование тромбов и атеросклеротических бляшек. Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин. У людей с повышенным уровнем гомоцистеина повышается риск возникновения болезни Альцгеймера и старческого слабоумия. При сочетании гипергомоцистеинемии и сахарного диабета чаще возникают сосудистые осложнения – заболевания периферических сосудов (нефропатия, ретинопатия и др.)

Витамины С, Е, никотинамид обладают важным антиоксидантным действием. Пациенты с СД, с хронической гипергликемией имеют повышенную продукцию свободнорадикального супероксид-аниона и образующихся из него активных форм кислорода (АФК). Супероксид-анион образуется в качестве побочного продукта окисления глюкозы в цепи электронного транспорта митохондрий. Внутриклеточная гипергликемия увеличивает количество доноров электронов в митохондриях. Терапевтические мероприятия должны быть направлены на нейтрализацию АФК и усиление антиоксидантной защиты клеток [8, 9].

Немалое значение в поддержании метаболизма имеют микроэлементы.

Так, цинк необходим в процессах синтеза и секреции инсулина в бета-клетке, входит в состав жизненно важных ферментных систем, участвующих в процессах метаболизма глюкозы. Процессы в иммунокомпетентных клетках, процессы регенерации тканей, антиоксидантная защита нуждаются в достаточном поступлении этого микроэлемента в организм человека, тем более пациента с СД.

Хром – микроэлемент, участвующий в процессах регуляции углеводного обмена и уровня глюкозы в крови, поскольку хром является компонентом низкомолекулярного органического комплекса. Он нормализует проницаемость клеточных мембран для глюкозы. Хром является микроэлементом в составе ферментных комплексов, участвующих в процессах метаболизма глюкозы. Предполагают, что хром образует с инсулином комплекс, регулирующий уровень глюкозы в крови. Хром увеличивает чувствительность клеточных рецепторов тканей к инсулину, облегчая их взаимодействие и уменьшая потребность организма в инсулине. Он способен усиливать действие инсулина во всех метаболических процессах, регулируемых этим гормоном. Поэтому хром необходим больным сахарным диабетом, прежде всего 2-го типа, поскольку уровень его в крови у таких больных снижен. Хром влияет на липидный обмен, вызывая расщепление избыточного жира в организме, что приводит к нормализации массы тела и препятствует ожирению. Влияние хрома на липидный обмен также опосредуется его регулирующим действием на функционирование инсулина. Учитывая изложенное, хром имеет большое значение для профилактики сахарного диабета, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний.

Дефицит хрома в организме, помимо повышения уровня глюкозы в крови, приводит к повышению концентрации триглицеридов и холестерина в плазме крови и, наконец, к атеросклерозу [4].

Таким образом, применение витаминно-минеральных комплексов, содержащих перечисленные выше компоненты, патогенетически обосновано для профилактики и лечения гиповитаминозов, особенно у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. 480 с.
2. Богданов Э.И., Талантов В.В., Мухамедзянов Р.З. Диабетические нейропатии. *Вестник неврологии,* 2000, 3-4: 59-67.
3. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В. и др. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Методические рекомендации. М., 2000.
4. Коновалова Е.Ю. Классификация природных соединений. Новые подходы на современном этапе. *Фундаментальные исследования,* 2012, 8(Часть 1): 197-203.
5. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека. *РМЖ*, 2009, 4.
6. Маев И.В., Казюлин А.Н., Белый П.А. Витамины. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 544 с.
7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes,* 2005, 54: 1615-1625.
8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature,* 2001, 414: 813-820.
9. Thornalley PJ. Glyoxalase I. Structure, function, and a critical role in the enzymatic defence against glycation. *Biochem Soc Trans,* 2003, 31: 1343-1348.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.(DCCT)The effect of intensive treatment of diabetes on the developmentand progression of long-term complications in insulin-dependentdiabetes mellitus. *N Engl J Med,* 1993, 329: 977-86.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet,* 1998, 352: 837-5.
12. Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus α-ipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia,* 2008, 51: 1930-1932.
13. Dyck PJ, Kratz KM, Kames JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in apopulation-based cohort. The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology,* 1993, 43: 817-30.
14. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. the value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care,* 1985, 8(5): 491-498.
15. The ACCORD-EYE study results. *Сахарный диабет*, 2010, 2.
16. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med,* 2011, 364: 818-828.

10.21518/2079-701X-2017-3-99-102

А.С. ПОГОРЕЛОВА, к.м.н., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

РОЛЬ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «ДОНАТ Mg»

В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

«Донат Mg» – высокоминерализованная сульфатно-гидрокарбонатная натриево-магниевая вода, обладающая уникальными лечебными свойствами. Ее курсовой прием способствует не только нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта, но и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, оказывая благоприятный эффект на состояние углеводного, белкового и жирового обмена веществ.

Ключевые слова: *«Донат Mg», минеральная вода, метаболический синдром.*

A.S. POGORELOVA, PhD in medicine, Sechenov First Moscow State Medical University

ROLE OF MINERAL WATER «DONAT MG» IN THERAPEUTIC PRACTICE

«Donat Mg» is highly mineralized sulphate-hydrocarbonate sodium-magnesium water with unique healing properties. It course intake not only promotes normalization of the gastrointestinal tract, but also prevents cardiovascular disease, having a positive effect on the status of carbohydrate, protein and fat metabolism.

Keywords*: Donat Mg mineral water, metabolic syndrome.*

ВВЕДЕНИЕ

Значимость воды для организма человека трудно переоценить: она является растворителем и транспортным средством для различных веществ, поддерживает осмотическое давление и регулирует температуру тела, имея высокую удельную теплоту. Некоторая же минеральная вода обладает еще и целебными свойствами, являясь ключевым элементом науки – бальнеологии, изучающей минеральные воды с целью их лечебно-профилактического применения.

РОЛЬ МАГНИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Магний является компонентом плазмы крови, находится в скелетных мышцах, кардиомиоцитах, нервной системе и в больших количествах в клетках печени. Ионы Mg^{2+} и производные пиридоксина являются кофакторами многочисленных ферментов, присутствующих в более чем 350 ферментативных реакциях и принимающих участие в процессах энергетического метаболизма, в том числе в цикле Кребса и сигнальных каскадах инсулина [13].

Магний регулирует деятельность мышечной и нервной систем. В мышечной клетке сдерживает поступление ионов кальция в каналы и вытесняет его из связи с тропонином С, обеспечивая процесс расслабления. Являясь кофактором большинства нейроспецифических белков (глиофибриллярный кислый протеин, нейроспецифическая енолаза и др.), магний позволяет осуществлять передачу импульсов между нервными волокнами, выступает в качестве нейропротектора и играет важную роль в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера [2].

При изменении внутриклеточного соотношения основных катионов и преобладании кальция происходит активация Са-чувствительных протеаз и липаз, что приводит к повреждению мембран. Магний, благодаря антагонизму с кальцием, выступает как мембрано- и цитопротективный фактор. Подобный механизм обуславливает способность магния уменьшать разобщение дыхания и окислительного фосфолирирования в митохондриях, в результате чего уменьшается потребность клеток в кислороде [7].

Магний является важнейшим медиатором метаболизма углеводов, белков и жиров. Снижая уровень липидов в крови, магний играет роль в профилактике инфаркта миокарда и нарушений сердечного ритма, укрепляет сердечную мышцу. Ионы магния необходимы для поддержания активности фермента лецитин-холестерин ацетилтрансферазы (ЛХАТ), достаточный уровень которой обеспечивает нормальный уровень триглицеридов и липопротеидов высокой плотности [10]. Уровень активности ЛХАТ обратно пропорционален уровню лептина и наличию ожирения [11].

Этот макроэлемент имеет важное значение для понижения артериального давления, препятствует агрегации тромбоцитов, уменьшая риск тромбоза, замедляет образование микролитов в почках, снижает токсичность различных веществ для печени и ускоряет процессы регенерации. Влияя на поджелудочную железу и ее секреторную функцию, магний участвует в регуляции пищеварения. Оказывает антиспастическое действие на желудок, улучшает запирательную функцию кардиального отверстия пищевода, перистальтику кишечника, устраняя запоры [7].

Велика его роль и с точки зрения выполнения репродуктивной функции: магний влияет на оплодотворяющую способность спермы, а его недостаток может спровоцировать у беременных преждевременные роды [7].

Известно, что дефицит магния в питании у детей и подростков вызывает предрасположенность к артериальной гипертензии, дислипидемии, атерогенному поражению сосудов, инсулинорезистентности, ожирению, желчнокаменной болезни и ряду других патологических состоя-

ний [2, 14]. Наблюдение за группой из 117 пациентов с избыточной массой тела и ожирением продемонстрировали, что чем ниже были уровни магния, тем большим числом компонентов метаболического синдрома характеризовалось состояние пациента [2, 10].

Следует отметить, что магний в сыворотке крови составляет менее 1% общего содержания магния в организме, поэтому зачастую простое определение уровня магния в сыворотке не всегда достаточно для констатации гипомагнезиемии. Это делает необходимым использование других показателей содержания магния в организме (уровни магния в эритроцитах, лимфоцитах, содержание магния в волосах, суточной моче и т. д.), а также оценку магния в диете [2].

Большое значение при составлении диетической коррекции имеет лечение минеральной водой с ионами и солями магния.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ

Свойства минеральной воды определяет ее физико-химический состав. Действие воды может быть специфическим за счет химических эффектов всосавшихся элементов, а также неспецифическим системным за счет взаимодействия минеральной воды с содержимым органов желудочно-кишечного тракта, влияния на органы-мишени (секреторные клетки слизистой оболочки), регуляторные системы (нервные и гормональные). Это воздействие может быть прямым (на рецепторы нервных и эндокринных клеток), а также дистантным, рефлекторным. Неспецифическое действие обусловлено такими макроэлементами, как ионы натрия, гидрокарбоната, хлора, концентрацией растворенной в воде углекислого газа, общей минерализацией, а специфическое – макроэлементами (кальцием, магнием, сульфатом) и микроэлементами (железом, цинком, кремнием, бором и т. д.). Причем специфические эффекты проявляются только в том случае, если тот или иной компонент минеральной воды способен реально изменить внутреннюю среду организма за счет повышения своей концентрации. Этот принцип справедлив для минеральных вод, в состав которых входят значительные концентрации ионов (более 300–500 мг/л), являющихся необходимыми для многих реакций.

Неспецифические реакции, которые развиваются при приеме любой минеральной воды, исследованы значительно в большей степени. Их значимость в проявлении лечебно-профилактического эффекта убедительно доказана многочисленными исследованиями. Одной из первых таких неспецифических реакций является модификация деятельности желудка при приеме минеральной воды. Наличие в воде гидрокарбоната (от 3000 мг/л и выше) позволяет связать свободную соляную кислоту в желудке, оказывая, таким образом, антацидный эффект. Ощелачивающее действие минеральной воды включает в реакцию гастрин – гормон желудка, который оказывает не только стимулирующее действие на выработку пепсина и соляной кислоты, но и, что более важно, этот гормон имеет наиболее мощный в пищеварительной системе трофический потенциал (под его влиянием резко интенсифицируется синтез белков в слизистой желудка и кишечника, что является основой для репаративных процессов – заживления язв и эрозий). Кроме того, под влиянием гастрина и за счет кратковременного снижения уровня кислотности в желудке активизируется его моторно-эвакуаторная активность и содержимое желудка вместе с минеральной водой поступает в кишечник – двенадцатиперстную кишку и проксимальный отдел тонкого кишечника. Именно здесь и реализуется основной неспецифический потенциал любой минеральной воды. Это связано с тем, что двенадцатиперстная кишка и тонкий кишечник являются не только пищеварительными, но и эндокринными органами. Установлено, что в интерстициальной слизистой сосредоточено до 80% всех гормонов, секретируемых в организме человека, а гормоны являются главными координаторами практически всех функций, и в первую очередь обмена веществ. А нарушение метаболических реакций отмечается при всех заболеваниях и зачастую даже предшествует их появлению. Выявлено, что под влиянием минеральных вод (особенно обогащенных ионами гидрокарбоната) увеличивается секреция практически всех пищеварительных гормонов: секретина, обеспечивающего увеличение секреции панкреатических соков; мотилина (активация моторики кишечника), гастроингибирующего полипептида (контролирующего не только кровоснабжение органов пищеварения, но и изменяющего деятельность сердца в пищеварительный период), кишечного глюкагона (усиление энергетического обеспечения органов пищеварения) и т. д. Более того, под влиянием минеральных вод увеличивается секреция эндогенных пептидов опиатного спектра действия, обладающих высоким анальгетическим потенциалом, превосходящим обезболивающее действие морфина. Весьма интересно, что все эти гормоны и гормоноподобные вещества кишечника оказывают выраженное стимулирующее влияние на выработку инсулина в поджелудочной железе, а этот гормон является главным контролером метаболических реакций.

Магний регулирует деятельность мышечной и нервной систем. В мышечной клетке сдерживает поступление ионов кальция в каналы и вытесняет его из связи с тропонином С, обеспечивая процесс расслабления

Показано, что за счет активации роли инсулина в оптимизации обмена веществ проявляются лечебные эффекты минеральных вод при сахарном диабете, большинстве заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения [8]. Выявлено, что развивающиеся после различных операций нарушения метаболических реакций лучше всего купируются своевременным приемом минеральных вод в раннем послеоперационном периоде [5]. Более того, минеральные воды с ярко выраженным неспецифическим потенциалом (концентрация ионов гидрокарбоната более 3000 мг/л, свободного

углекислого газа более 3 г/л, общая минерализация более 6–8 г/л, но не выше 12–13 г/л, двухвалентных ионов существенно меньше, чем одновалентных), если их применять до появления патологических симптомов и синдромов, оказывают выраженное первично-профилактическое воздействие на организм человека. Его чувствительность к действию различных вредных и патологических факторов значительно снижается (так, например, риск заболеть язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки можно снизить в несколько раз). После профилактического курса минеральной воды достоверно увеличивается резистентность организма человека к повреждающему действию стрессорных факторов различной природы.

Есть еще одна неспецифическая реакция, развивающаяся после приема минеральной воды, которая в настоящее время весьма перспективна для обсуждения и практического использования. Это способность минеральных вод тормозить процессы всасывания пищевых веществ в кишечнике. В отличие от многочисленных лекарственных средств, которые наряду с торможением всасывания, например жиров, одновременно оказывают то или иное побочное действие, минеральные воды тормозят всасывание на 1,5–2 ч, на 25–30% уменьшая поступление пищевых веществ во внутренние среды организма, и при этом абсолютно безвредно.

Специфическими эффектами обладают лишь те минеральные воды, в состав которых входят жизненно необходимые ионы в высоких концентрациях. Одной из лечебных минеральных вод с выраженным специфическим действием является высокоминерализованная сульфатно-гидрокарбонатная натриево-магниевая вода «Донат Mg». Она является уникальной благодаря самому высокому в мире содержанию магния (Mg^{2+} 850–1200 мг/дм^3), кремниевой кислоты и углекислого газа. Источником является Донат в курортном городе Словении Рогашке Слатине, известный с 1908 г.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «ДОНАТ Mg» В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Со времен открытия источника Донат было проведено немало исследований, изучивших действие минеральной воды на организм спортсменов, здоровых взрослых, детей [3], а также людей с заболеваниями различных органов и систем: хроническим бескаменным холециститом [6], гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, функциональными запорами [9]. С учетом увеличения распространенности сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с прогрессированием атеросклероза, наиболее перспективными являются возможности минеральной воды «Донат Mg» способствовать коррекции нарушений липидного и углеводного обмена [4].

На кафедре эндокринологии и диабетологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова проводилась оценка эффективности и безопасности применения минеральной воды «Донат Mg» у 20 лиц с сахарным диабетом 2-го типа, получавших различную сахароснижающую терапию [1]. Оценивалось состояние углеводного, липидного обмена, системы антиоксидантной защиты, гемостаза, изучалась функциональная активность β-клеток поджелудочной железы, исследование лептина и α-фактора некроза опухолей.

В отличие от многочисленных лекарственных средств, которые наряду с торможением всасывания, например жиров, одновременно оказывают то или иное побочное действие, минеральные воды тормозят всасывание на 1,5–2 ч, на 25–30% уменьшая поступление пищевых веществ во внутренние среды организма, и при этом абсолютно безвредно

Результаты исследования свидетельствуют, что под влиянием курсового приема минеральной воды с высоким содержанием магния отмечены достоверные положительные изменения в состоянии различных функциональных систем, имеющих прямое отношение к оптимизации метаболических процессов при диабете: снижалась гликемия натощак, уменьшались проявления дислипидемии (уровень общего холестерина в крови уменьшился на 22%, концентрация липопротеидов высокой плотности увеличивалась на 28%, результатом чего стало снижение коэффициента атерогенности почти на 40%), при этом существенно снижалась активность процессов пероксидации липидов и возрастала мощность антиоксидантной системы, отмечалось увеличение содержания иммунореактивного инсулина и С-пептида в сыворотке крови, снижение индекса инсулинорезистентности. Лица, получавшие минеральную воду, отметили улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, улучшение функции желудочно-кишечного тракта и повышение качества жизни. Аналогичные результаты получены немецкими исследователями [12]. На основании вышеперечисленного авторы рекомендовали добавление минеральной воды «Донат Mg» в комплексную терапию лиц с сахарным диабетом 2-го типа с целью улучшения метаболических процессов и снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии [1, 12].

В ФГУ «Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии Росздрава» для оценки возможности применения минеральной воды «Донат Mg» у людей, страдающих ожирением алиментарного генеза, был проведен анализ ее влияния при однократном и курсовом приеме [4]. 18 добровольцев имели превышение индекса массы тела более чем на 25%, увеличение показателей артериального давления на 13–21 мм рт. ст., нарушения липидного обмена – коэффициент атерогенности превышал верхнее значение референсного диапазона в 2 раза. Отмечались патологические изменения в системе инсулиновой регуляции углеводного обмена: у 15% – гипергликемия, у 60% выявлена гиперинсулинемия, повышение расчетного индекса HOMA. Установлено, что уже при первом приеме минеральной воды у добровольцев отмечались улучше-

ния по метаболическим показателям и параметрам артериального давления. На фоне курсового приема произошло снижение артериального давления и массы тела добровольцев, значительно улучшилось самочувствие, настроение и работоспособность. При этом достоверно снизилась степень гиперинсулинемии (на 23%) и концентрации холестерина в крови (на 25%) [4].

Прием минеральной воды «Донат Mg» в течение месяца (рекомендуемый курс лечения) оказывал достоверное влияние на инсулиновую регуляцию обмена углеводов и липидов, что в интегральной форме проявилось в некотором улучшении показателей липидного спектра крови и снижении гликемии

Изучение влияния минеральной воды «Донат Mg» на клинико-лабораторные показатели у пациентов пожилого возраста было проведено в Российском научно-клиническом геронтологическом центре. Воду «Донат Mg» принимали в течение месяца по 0,5 л ежедневно 20 практически здоровых пациентов, средний возраст которых составлял 63,3 ± 4,7 года [4]. Контрольная группа включала 20 лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Обследование в контрольной группе проводилось дважды с интервалом месяц, как и в группе пациентов, принимавших воду. Контролировалось общее самочувствие, уровень артериального давления, анализировались показатели крови, электрокардиограммы. В научно-исследовательских лабораториях института определяли уровни общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, креатинина, остаточного азота, липопротеидов высокой и низкой плотности, макро- и микроэлементов: железа, калия, кальция и др., показатели фагоцитарной активности клеток крови к патогенному штамму стафилококка, оксидативного метаболизма нейтрофилов крови в реакции индуцированной хемилюминесценции, уровни иммуноглобулинов сыворотки крови по Манчини. По результатам в течение периода приема воды и после окончания курса все пациенты чувствовали себя хорошо, артериальное давление не изменялось. Прием минеральной воды «Донат Mg» оказал положительное влияние на функцию сердечно-сосудистой системы, что нашло отражение в некотором улучшении показателей электрокардиограммы, в изменениях биохимических показателей: уменьшении остаточного азота, фосфора, увеличении концентрации ионов железа в эритроцитах, а также возрастании фагоцитарной активности клеток крови к патогенному штамму стафилококка (St. aureus) и оксидативного метаболизма нейтрофилов. Улучшение метаболизма в миокарде левого желудочка, возможно, также связано с увеличением концентрации железа в эритроцитах и большим переносом к мышце сердца кислорода. Уменьшение концентрации ионов кальция в эритроцитах свидетельствует об антагонистических взаимоотношениях магния и кальция, и выход кальция из клеток крови может приводить к активации процессов оксидативного метаболизма в мембране и усилению фагоцитоза патогенного стафилококка, то есть прием воды «Донат Mg» у пациентов пожилого возраста может сопровождаться повышением бактерицидной активности клеток крови. Прием минеральной воды «Донат Mg» в течение месяца (рекомендуемый курс лечения) оказывал достоверное влияние на инсулиновую регуляцию обмена углеводов и липидов, что в интегральной форме проявилось в некотором улучшении показателей липидного спектра крови и снижении гликемии [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты серии исследований подтвердили возможность применения минеральной воды «Донат Mg» для коррекции функционального состояния организма у лиц среднего и пожилого возраста, и есть основания полагать, что одним из механизмов, обеспечивающих эти процессы, является оптимизация метаболизма липидов и углеводов, что, безусловно, замедляет развитие патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и способствует адекватному энергетическому обеспечению саногенетических реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Изучение влияния «Донат Mg» на состояние больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. Кафедра эндокринологии и диабетологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова. М., 2003: 2-8.
2. Громова О.А. Дефицит магния, как проблема современного питания у детей и подростков. *Педиатрическая фармакология,* 2014, 11(1): 20-30.
3. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей. *Лечащий врач*, 2006, 3: 4-6.
4. Пугина Е.А. Оптимизация регуляции углеводного и липидного обмена с применением магнийсодержащих минеральных вод. М., 2006.
5. Родионова В.А., Фролков В.К., Герасименко М.Ю. Влияние курортных факторов на гормональную регуляцию метаболических реакций у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, 2015, 4(3): 4-8.
6. Шмаков Н.А. Физические факторы в санаторно-курортной терапии больных хроническим бескаменным холециститом: дис. Москва, 2003, 130 с.
7. Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium. A brief reviem. *Magnesium and Frace Elements*, 1991, 10: 167-171.
8. Bothe G, Coh A, Auinger A. Efficacy and safety of a natural mineral water rich in magnesium and sulphate for bowel function: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Nutrition*, 2015, Nov 18. [Epub ahead of print].
9. Dupont C, Campagne A, Constant F. Efficacy and safety of a magnesium sulfate-rich natural mineral water for patients with functional constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014 Aug, 12(8): 1280-7.
10. Evangelopoulos AA, Vallianou NG, Panagiotakos DB, Georgiou A, Zacharias GA, Alevra AN, Zalokosta GJ, Vogiatzakis ED, Avgerinos PC. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels. *Nutr Res*, 2008, 28(10): 659-663.
11. Inoue I. Lipid metabolism and magnesium. *Clin Calcium*, 2005, 15(11): 65-76.
12. Leskovar R. Die balneologische Behandlung der Magenkrankheiten. *Osterr Monatshefte aerztl Fortbildung u pharmazeutische Dokumentation*, 1969, 10: 168-181.
13. Torshin IYu, Gromova OA. Magnesium and Pyridoxine. Fundamental studies and clinical practice. Nova Science, 2011, 250 p.
14. Vanaelst B, Huybrechts I, Michels N, Florez MR, Aramendia M, Balcaen L, Resano M, Vanhaecke F, Bammann K. Hair minerals and metabolic health in Belgian elementary school girls. *Biol Trace Elem Res,* 2013 Mar, 151(3): 335-43.

*Рассматриваемые сравнительные данные включали все представленные на рынке природные минеральные воды, включенные в реестр ЕС.

Предотвращает запоры

Устраняет изжогу

Природная минеральная вода с самым высоким содержанием магния*

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО НОРМАЛИЗУЕТ ПИЩЕВАРЕНИЕ

Как правильно принимать Donat Mg?
Скачайте приложение Donat Mg Moments бесплатно.

Загрузите в App Store

Завантажте на Google Play

Здоровье от природы

www.donatmg.eu
www.donat.ru

Donat Mg®

10.21518/2079-701X-2017-3-104-108

Д.Ю. СЕРДЮКОВ, к.м.н., **А.В. ГОРДИЕНКО**, д.м.н., профессор, **В.Т. ДЫДЫШКО**, **М.А. ПАНОВА**, к.м.н., **И.В. РУДЧЕНКО**
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ НАЧАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Болезни, обусловленные атеросклерозом, вносят весомый вклад в смертность и структуру инвалидизации населения развитых стран. Метаболический синдром является кластером клинико-биохимических изменений, обладающих наиболее атерогенным потенциалом.
Цель: определить особенности ранних стадий метаболического синдрома и его взаимосвязь с начальным атеросклерозом у мужчин молодого и среднего возраста.
Проведено комплексное обследование 436 мужчин с оценкой наличия у них признаков метаболического синдрома, а также признаков субклинического атеросклероза. Для мужчин молодого возраста с начальными проявлениями метаболического синдрома были характерны классические факторы сердечно-сосудистого риска. В указанной категории пациентов по результатам исследования уже на начальном этапе метаболического синдрома диагностировались дислипидемия, нарушение фракций аполипопротеидов, постпрандиальная гипергликемия. В качестве наиболее чувствительных маркеров диагностики поражения сердечно-сосудистой системы при начальных проявлениях метаболического синдрома предложены окружность талии, уровень диастолического давления, постпрандиальной гликемии.

Ключевые слова: *метаболический синдром, субклинический атеросклероз, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, мужчины молодого и среднего возраста.*

D.Y. SERDYUKOV, A.V. GORDIENKO, V.T. DYIDYISHKO, M.A. PANOVA, I.V. RUDCHENKO
Military medical Academy. S. M. Kirov, Saint-Petersburg

TRENDS OF INITIAL METABOLIC SYNDROME AND ITS RELATIONSHIP WITH SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS AMONG YOUNG AND MIDDLE-AGED MEN

Atherosclerotic cardiovascular diseases substantially have contributing to mortality and structure of disability in developed countries. Metabolic syndrome is a cluster of clinico-biochemical changes with the most aterogenic potential.
Objective: to determine trends of early stages of metabolic syndrome and its relationship with the initial atherosclerosis in young and middle-aged men. Have been examined 436 men with an assessment symptoms of metabolic syndrome, as well as signs of subclinical atherosclerosis. The young men with initial manifestations of metabolic syndrome were characterized by the classical cardiovascular risk factors. According to the results of the study have been already diagnosed dyslipidemia, violation of apolipoproteides fractions, postprandial hyperglycemia at the initial stage of metabolic syndrome in this category of patients. have been proposed assessment of waist circumference, degree of diastolic blood pressure and postprandial glycemia as the most sensitive diagnostic markers of cardiovascular lesions in primary manifestations of metabolic syndrome

Keywords: *metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, dyslipidemia, disturbance of carbohydrate metabolism, young and middle-aged men.*

С середины XX в. лидирующие позиции по распространенности и вкладу в смертность и инвалидизацию населения индустриально развитых стран удерживают болезни, ассоциированные с атеросклерозом, – ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, поражение сосудов почек и конечностей. Обычно всем этим состояниям предшествует ряд фоновой патологии – ожирение, артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия (ДЛП), складывающиеся в общую картину метаболического синдрома (МС), широко представленного в российской популяции [1].

В настоящее время значительные усилия отечественной медицины направлены на борьбу с сердечно-сосудистыми заболеваниями, определяющими свыше 40% от общей смертности взрослого населения в Российской Федерации. В связи с этим особую актуальность приобретает оптимизация существующих диагностических алгоритмов для выявления патологических метаболических изменений на потенциально обратимых стадиях, когда еще максимально эффективны немедикаментозные методы их коррекции.

По итогам эпидемиологических исследований [2] были определены 9 факторов риска, в 90% случаев позволяющие прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): гипер-/дислипидемия, а также нарушение соотношения аполипопротеидов В и А1 (апоВ/А1), курение, висцеральное ожирение, повышен-

ный уровень артериального давления (АД), неоптимальная диета, употребление алкоголя, сахарный диабет (СД), психотравмирующие факторы (стресс, депрессия), недостаточный уровень физической активности. Однако обращает на себя внимание, что большинство перечисленных факторов сами являются самостоятельными, в том числе и кардиологическими нозологиями, что затрудняет их оценку при первичной профилактике. Так, наличие СД 2-го типа значительно ускоряет развитие коронарного атеросклероза и требует не только модификации образа жизни, но и активной медикаментозной терапии в связи с развитием необратимой ИР. Именно поэтому необходима дополнительная стратификация риска у пациентов с начальными стадиями МС, отработка диагностического алгоритма по оценке наличия у них субклинических атеросклеротических изменений.

Ранняя постнагрузочная (постпрандиальная) гипергликемия (гликемия >8,6 ммоль/л через 1 час выполнения стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) может способствовать повышению артериальной жесткости и раннему атеросклеротическому поражению каротидных артерий; чаще выявляется у пациентов с гипертонической болезнью и развившейся гипертрофией левого желудочка; может свидетельствовать о дисфункции β-клеток поджелудочной железы и ИР и, как результат, повышать сердечно-сосудистый риск [3, 4]. Определение гормональной активности жировой ткани (уровня адипокинов) также рассматривается в качестве одного из показателей риска ИР, которая является важнейшей составляющей МС и СД 2-го типа [5, 6]. Также остается малоизученной роль нарушения инкретинового ответа. Гормоноподобные белковые соединения (глюкозоподобный инсулинотропный полипептид (ГИП), глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)) обладают биологическим действием, сходным с эффектами инсулина, за что и получили свое название «инкретины» [7, 8]. Необходимо получение клинических данных о возможном изменении уровня секреции данных субстанций при начальных, донозологических нарушениях как углеводного, так и липидного обмена.

Цель исследования: определить особенности ранних стадий метаболического синдрома и его взаимосвязь с начальным атеросклерозом у мужчин молодого и среднего возраста.

Материалы и методы. В соответствии с целью работы в клинике госпитальной терапии ВМА были обследованы 436 мужчин в возрасте 38,6 ± 5,8 лет. Для выявления МС использовались Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов 2013 г. [9]. У обследованных оценивались жалобы, наличие в анамнезе и длительность сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ССО и СД 2-го типа у родственников первой линии, объективный статус (включая антропометрию), проводилось исследование липидного спектра крови (липопротеиды высокой, низкой, очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП), триглицериды (ТГЛ)), включая определение апоА1, апоВ и их соотношения (апоВ/апоА1); углеводного обмена, выполнялся стандартный ОГТТ, уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ), гликированного гемоглобина (HbAc), расчет индекса HOMA-IR; для исключения ремоделирования сердца выполнялись эхокардиография с оценкой индекса массы миокарда (ИММЛЖ), объема левого предсердия, систолической и диастолической (Е/А) функции; проводилась ультразвуковая морфометрия (УЗИ) печени, поджелудочной железы, каротидных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) по стандартным методикам. Участники исследования давали информированное согласие; не включались пациенты с поражением органов-мишеней, ассоциированными клиническими состояниями, СД 2-го типа, инфекционным поражением печени, болезнями накопления, вторичными дислипидемиями, употребляющие алкоголь в токсических дозах. Клиническое исследование было одобрено Этическим комитетом Военно-медицинской академии (протокол №169 от 22.12.2015 г.) и выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 For Windows. При сравнении распределений количественных показателей в группах использовались методы параметрического анализа (t-критерий Стьюдента, дисперсионный, дискриминантный анализ). Проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот; применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2). При проверке распределения количественных признаков по Колмогорову – Смирнову и соответствию их закону нормального распределения представлялось среднее значение признака и 95%-ный доверительный интервал (M [95 CI%]).

Результаты. На основании полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных были сформированы 2 группы: I – 105 мужчин с диагностированным МС; II группа – 331 человек без признаков МС.

Краткая клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациентов представлена в *таблице 1*. При обследовании учитывались жалобы, анамнез сопутствующих заболеваний и жизни, данные объективного осмотра. Симптомы диспепсии, такие как тяжесть, дискомфорт, ноющая боль в правом подреберье и эпигастрии, были выявлены у 23% (14 человек) I группы; у этой же категории обследуемых в анамнезе встречались заболевания гепатобилиарной системы и поджелудочной железы (преимущественно жировой гепатоз – 18 человек, хронический панкреатит – 2 человека). У подавляющего большинства пациентов с МС (94 vs 30%; χ^2 = 131,9; p < 0,001) по результатам медобследования и анамнеза была верифицирована первая стадия гипертонической болезни (ГБ) с минимальными клиническими проявлениями в виде периодической головной боли с синдромом артериальной гипертензии (АГ), головокружением, слабостью без значимых внутригрупповых различий в их частоте. Длительность и выраженность АГ значимо различались с худшими показателями в I группе (p < 0,001). В этой же когорте превалировала отягощенная наследственность по ССО и СД 2-го типа

Таблица 1. Клинические и анамнестические показатели в группах (M [95 CI%] для количественных признаков)

Показатель	I группа (n = 105)	II группа (n = 331)
Возраст, лет	40,4 [39,1–41,5]	37,9 [37,3–38,5]*
Отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям у родственников, % (чел.)	45,6 (47)	30 (98)***
Распространенность артериальной гипертензии, % (чел.)	94 (99)	30 (100)***
Длительность артериальной гипертензии	4,2 [3,4–5,2]	1,3 [0,9–1,5]***
Величина офисного САД/ДАД, мм рт. ст.	154,2 [150,3–158,2]/97,0 [94,9–99,2]	130,3 [128,5–132,0]***/84,0 [82,8–85,1***
Отягощенный анамнез по сахарному диабету 2 типа у родственников, % (чел.)	28 (29)	18 (57)*
Ожирение, % (чел.)	71 (75)	11 (37)***
Длительность ожирения, лет	6,5 [5,6–7,3]	1,3 [1,0–1,6]***
Индекс массы тела, кг/м^2	32,3 [31,6–33,0]	26,3 [25,9–26,6]***
Окружность талии, см	103,2 [101,6–104,9]	87,3 [86,3–88,3]***
Курение, % (чел.)	57,7 (28)	50,7 (167)
Достаточное употребление овощей/фруктов, % (чел.)	35 (34)	56 (180)*
Гиподинамия, % (чел.)	51 (53)	26 (84)***

* Уровень значимости p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

по сравнению с пациентами II группы (χ^2 = 8,7; p = 0,003; χ^2 = 5,4; p = 0,02 соответственно). Та же картина наблюдалась в отношении алиментарного ожирения (превышение индекса массы тела (ИМТ) порога в 30 кг/м^2): его частота была значимо выше у обследуемых с МС (χ^2 = 151, p < 0,001 соответственно); длительность ожирения и окружность талии (ОТ) у этих пациентов превышали данные показатели в сравнении с мужчинами II группы (p < 0,001). Следует уточнить, что наиболее часто у пациентов I группы определялась I (38 vs 21%) и II (40 vs 6%; χ^2 = 177,8; p < 0,001) степень ожирения. В отношении регулярного курения межгрупповых отличий не отмечалось (p > 0,05). Неоптимальный уровень физической активности и недостаточное употребление в пищу сырых овощей и фруктов чаще наблюдалось у пациентов с МС (χ^2 = 22,7; p < 0,001 и χ^2 = 6,1; p = 0,013 соответственно).

Нами были проанализированы особенности липидного обмена в указанных группах (*табл. 2*). Следует подчеркнуть, что на начальных этапах МС у большинства обследованных мужчин уровень общего холестерина находился либо в нормальном диапазоне, либо на верхней границе нормы, о чем свидетельствуют границы приведенного доверительного интервала. Однако при оценке липидного спектра отмечаются выраженные межгрупповые отличия и нарушение соотношений фракций холестерина, характерное для МС. Так, проатерогенная ДЛП преобладала в I группе (χ^2 = 66,7, p < 0,001) и характеризовалась более высокими значениями ЛПНП, ЛПОНП и ТГЛ и некоторым снижением ЛПВП, что весьма характерно для классического МС. Также в этой группе отмечались более высокие значения соотношения апоВ/апоА1 (p = 0,004) как предиктора высокого риска ССО.

При оценке гликемического статуса *(табл. 3)* обращали на себя внимание относительно нормальные параметры тощаковой гликемии в обеих группах, однако у пациентов с МС большая часть этих показателей находилась на верхней границе нормы или в пограничном интервале, в то время как во II группе отмечался иной диапазон значений (p < 0,001). При выполнении ОГТТ с 75 г глюкозы были получены следующие данные: у большинства пациентов с МС отмечалась ранняя постпрандиальная гипергликемия (более 8,6 ммоль/л через 1 час от начала теста) (p < 0,001), значимо более высокие значения (в пределах нормы) гликемии через 2 часа (p < 0,001). Несмотря на нормальный уровень ИРИ в обеих группах, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR ожидаемо оказался выше у обследуемых I группы (p < 0,001). В этой же группе отмечалась высокая частота начальных проявлений СД 2-го типа, таких как нарушенная гликемия натощак (НГН) (χ^2 = 35,6, p < 0,001) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) (χ^2 = 21,1, p < 0,001), а распространенность преддиабета в целом составила до 50% (χ^2 = 37,5, p < 0,001).

Для выявления возможной жировой дистрофии печени и поджелудочной железы, часто вовлекаемых в патологический процесс при МС, а также уточнения начального атеросклероза сонных артерий и исключения кардиального ремоделирования всем обследованным было проведено УЗИ соответствующих органов (*табл. 4*). В обеих группах определялись нормальные размеры и функция левого желудочка при некотором увеличении ИММЛЖ (p < 0,001) и относительной толщины его стенок (p = 0,013) в

Таблица 2. Особенности липидного обмена в группах (M [95 CI%] для количественных признаков)

Показатель	I группа (n = 105)	II группа (n = 331)
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 [5,5–6,0]	5,0 [4,9–5,1]***
ЛПОНП, ммоль/л	1,1 [0,9–1,2]	0,7 [0,6–0,8]***
ЛПНП, ммоль/л	3,5 [3,2–3,8]	3,1 [2,9–3,3]*
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1–1,3]	1,6 [1,5–1,7]***
ТГЛ, ммоль/л	2,3 [2,0–2,7]	1,4 [1,2–1,6]***
Коэффициент атерогенности	4,2 [3,7–4,7]	2,8 [2,5–3,2]***
апоА1, г/л	1,5 [1,4–1,7]	1,5 [1,4–1,6]
апоВ, г/л	1,3 [1,2–1,4]	1,1 [1,0–1,1]***
апоВ/апоА1	0,9 [0,8–1,0]	0,75 [0,7–0,8]**
Дислипидемия, % (чел)	74 (76)	25(83)***

* Уровень значимости p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Таблица 3. Гликемический профиль в группах обследуемых (M [95 CI%] для количественных признаков)

Показатель	I группа (n = 105)	II группа (n = 331)
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,5–5,8]	5,2 [5,1–5,3]***
Глюкоза через 1 час ОГТТ, ммоль/л	9,5 [8,9–10,0]	7,6 [7,3–7,9]***
Глюкоза через 2 часа ОГТТ, ммоль/л	6,3 [5,8–6,7]	5,6 [5,4–5,8]***
ИРИ, мкЕ/мл	14,2 [11,6–16,7]	8,2 [6,4–10,1]***
HOMA-IR, ед.	3,3 [2,6–3,9]	1,8 [1,4–2,2]***
HbAc, %	5,7 [5,5–5,9]	5,7 [5,5–5,8]
НГН, % (чел.)	28 (29)	5 (17)***
НТГ, % (чел.)	29 (30)	5 (17)***
Преддиабет, % (чел.)	50 (52)	10 (34)***

*** p < 0,001.

I группе. В то же время отмечалось значимое увеличение объема левого предсердия у пациентов с МС. При ультразвуковой оценке толщины эндотелия этот показатель субклинического атеросклероза был достоверно выше в той же категории обследованных (p < 0,001) при несколько большей частоте сформировавшихся атеросклеротических бляшек (p < 0,05). Для пациентов с МС была характерна жировая дистрофия гепатопанкреатической системы, ультразвуковые признаки которой выявлялись у подавляющего большинства обследованных (p < 0,001).

Для решения задачи исследования с помощью дискриминантного анализа была разработана математическая модель диагностики ранних дисметаболических изменений при начальных стадиях МС по результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования.

Анализ результатов предварительно проведенного дисперсионного анализа показал, что для построения дискриминантной модели мог использоваться ряд показателей, имевших статистически достоверную связь с МС в качестве группирующего признака: систолическое АД, диастолическое АД, длительность АГ, ИМТ, ОТ, длительность ожирения, уровень холестерина, тощаковой и 1-часовой глюкозы, ТГЛ, апоВ, ТИМ (p < 0,001).

Окончательная дискриминантная модель содержала 3 переменных: ОТ (F = 67,2; p < 0,001), диастолическое АД (F = 19,5; p < 0,001), глюкоза через 1 час ОГТТ (F = 12,2; p < 0,001) – и оказалась статистически достоверной (критерий F = 61,6; p < 0,001).

При условии равной априорной вероятности наличия МС были получены линейные классификационные дискриминантные функции:

$$F1 = 1{,}2xX1 + 0{,}5xX2 + 1{,}7xX3 - 98 \ (1);$$

$$F2 = 1xX1 + 0{,}45xX2 + 1{,}3xX3 - 70{,}7 \ (2),$$

где X1 – окружность талии, см; X2 – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.; X3 – уровень гликемии через 1 час от начала ОГТТ, ммоль/л.

Первая классификационная дискриминантная функция (F1) соответствует группе пациентов с начальным МС, вторая (F2) – группе мужчин без признаков МС. Получение максимального значения функции позволяло определить принадлежность обследуемого к той или иной клинической группе. Эффективность полученной модели составила 86,6% (чувствительность 90%, специфичность 80,6%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило высокую распространенность классических факторов (АГ, ожирение, гиподинамия, курение, отягощенный анамнез по ССО и СД 2-го типа у родственников) сердечно-сосудистого риска при начальном МС. При этом метаболические нарушения возникали при относительно небольшом «стаже» АГ и ожирения, что предрасполагало к повышению гормональной активности жировой ткани и раннему преобладанию вазоконстрикции.

При детальном анализе лабораторных показателей, несмотря на нормальные и погранично высокие значения общего холестерина, при начальном МС выявлялась ДЛП с патологическим повышением ЛПНП, погранично высоким уровнем ТГЛ, ростом коэффициента атерогенности и соотношения аполипопротеидов В к А1. Подобные же, но несколько более выраженные изменения присущи и развернутому МС [9]. В отношении уровня тощаковой глюкозы у всех обследованных отмечались ее нормальные значения, однако при выполнении нагрузочного теста с 75 г глюкозы у большинства пациентов с начальным МС диа-

Таблица 4. Ультразвуковая характеристика сердца, крупных сосудов, печени и поджелудочной железы в группах (M [95 CI%] для количественных признаков)

Показатель	I группа (n = 105)	II группа (n = 331)
ИММЛЖ, г/м^2	107,1 [102,1–112,0]	97,8 [94,7–100,9]***
Относительная толщина стенок	0,41 [0,39–0,42]	0,38 [0,37–0,39]*
Объем левого предсердия, мл	65,2 [59,0–71,4]	50,1 [46,7–53,5]***
Фракция выброса, %	65,8 [64,4–67,2]	65,7 [64,6–66,8]
E/A	1,2 [1,2–1,3]	1,4 [1,3–1,5]***
ТИМ, мм	0,88 [0,78–0,97]	0,72 [0,69–0,75]***
Наличие атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях, % (чел.)	10 (10)	6 (19)
Жировой гепатоз, % (чел.) I стадия II стадия III стадия	89 (93) 66 (69) 13 (14) 10 (10)	30 (100)*** 27 (89)*** 3 (10)*** -
Диффузные изменения/липоматоз поджелудочной железы, % (чел.)	76 (80)	29 (99)***

* Уровень значимости p < 0,05; *** p < 0,001.

гностировалась ранняя постпрандиальная гипергликемия, свидетельствующая о скрытой дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Этой же причиной, по-видимому, обусловлена и значительная частота обнаружения преддиабета в указанной когорте, указывающего на высокий риск развития СД 2-го типа. Дополняют общую картину скрытой инсулинорезистентности и повышенные значения HOMA-IR, характерные уже на начальных этапах МС.

Данные, полученные при использовании ультразвуковых методик обследования, продемонстрировали нормальную толщину стенок и размер левого желудочка у обследованных мужчин, что отвечало требованиям исследования. Вместе с тем у пациентов I группы уже определялись начальные признаки ремоделирования левого предсердия, что вкупе с большей частотой АГ и ее длительностью у данной категории может быть рассмотрено как проявление признаков так называемого «гипертонического сердца» [10]. Нельзя также обойти вниманием наличие значимого утолщения эндотелия в общих сонных артериях у пациентов с начальным МС, что на фоне АГ, ДЛП и нарушения обмена глюкозы может вести к раннему атеросклерозу и высокому риску ССО в недалекой перспективе. Уже на ранних этапах МС у подавляющего большинства обследованных, несмотря на относительно молодой возраст, определялись ультразвуковые признаки жировой дистрофии печени и поджелудочной железы. Неалкогольная жировая болезнь печени является важным компонентом МС [11, 12]. Печень и поджелудочная железа активно вовлечены в процесс холестериногенеза и обмена глюкозы. Нарушение этих ключевых звеньев метаболизма влечет за собой структурно-функциональные изменения как непосредственно в этих органах, так и на уровне всего организма, проявляясь мультиорганным токсическим воздействием гипергликемии и отложением модифицированных липопротеидов в стенке сосудов [11, 13], что также может служить маркером раннего развития ССО.

В качестве прогностических маркеров начального МС, исходя из данных многомерного статистического анализа, успешно были использованы такие показатели алиментарного статуса, как окружность талии, величина диастолического АД, значение гликемии через 1 час ОГТТ. ОТ является одним из наиболее доступных параметров, позволяющих судить о висцеральном ожирении. Повышенный уровень диастолического АД весьма характерен для гиперволемии, сопутствующей АО, отражает преобладание гипокинетического типа кровообращения и системной вазоконстрикции. Ранняя постпрандиальная гипергликемия указывает на латентную панкреатическую дисфункцию, способствует развитию ИР, повышению артериальной жесткости, что в дальнейшем ведет к начальным атеросклеротическим изменениям сосудистой стенки, которые и определялись с большей частотой у мужчин I группы.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин молодого возраста с начальными проявлениями МС выявляются классические факторы риска, присущие развернутой картине данного патологического состояния. Даже относительно короткий анамнез АГ и ожирения в этой группе способствует ухудшению метаболического профиля, а широкая распространенность курения, нарушения диеты и гиподинамии требует полноценного информирования этих пациентов о необходимости и возможностях изменения образа жизни.
2. По результатам исследования у мужчин молодого возраста уже на начальном этапе МС диагностировались ДЛП, повышение ЛПНП, ТГЛ, коэффициента атерогенности, нарушение фракций аполипопротеидов, постпрандиальная гипергликемия, что определяло мощный проатерогенный потенциал данного состояния и возможность определения данных пациентов в категорию высокого сердечно-сосудистого риска.
3. В качестве наиболее чувствительных маркеров диагностики поражения сердечно-сосудистой системы и начальных проявлений МС успешно могут быть использованы как клинические (окружность талии, уровень АД), так и лабораторные показатели (значение глюкозы через 1 час ОГТТ), в целом объясняющие и дополняющие общую картину формирующейся инсулинорезистентности.

Конфликт интересов. Авторы не заявляют о конфликте интересов. Статья подготовлена при финансовой поддержке гранта правительства Санкт-Петербурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России. 2015. Стат. сб. Росстат. М., 2015. 264.
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Policies, strategies and interventions. World Health Organization; World Stroke Organization. 2011.
3. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired β-cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(5): 2100-5.
4. Sciacqua A, Maio R, Miceli Sofia, Pascale A et al. Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension. *PLOS One,* 2012, 7(9): 115-22.
5. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the west virginian population. *Int. J. Med. Sci.*, 2016, 132016, 13(1): 25-38.
6. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *International Journal of Endocrinology*, 2015: 1-13.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010. 92 с.
8. Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb D-L, Hellström PM, Näslund E et al. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(5): E847-E85.
9. Рекомендации экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. 3-й пересмотр, М. 2013.
10. Барсуков А.В. Гипертоническое сердце в терапевтической практике. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016: 384.
11. Драпкина О.М, Гацолаева Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вести*, 2010, 2: 72-8.
12. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium. 2006: 24.
13. Бацков С.С., Пронина Г.А., Инжеваткин Д.И. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы как дигестивный маркер метаболического синдрома. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях,* 2012, 4: 50-5.