

Учредитель:
ООО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Батпенова Г.Р. (Астана)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургушаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Казымукана, 86
БЦ «ALMATAU», офис 4
Тел: +7 (727) 327-72-45, 292-65-66
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geron»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 15 (46), 2014

Эндокринология. Тиреодология

Уважаемые коллеги!



Широко известное выражение «Диабет – это не только диагноз, диабет – это образ жизни» становится все более актуальным, так как прогноз по данному заболеванию все более удручающий. Однако несмотря ни на что миллионы людей с диабетом живут полноценной жизнью благодаря современным методам лечения, повсеместно открывающимся Школам диабета, отлично зарекомендовавшим себя лекарственным препаратам и приверженности пациентов к лечению.

Не менее обнадеживающими являются результаты научных разработок, где накоплены доказательства того, что эффективный контроль диабета может свести до минимума или предотвратить многие связанные с ним осложнения.

Главной задачей специалистов всех звеньев здравоохранения является выявление ранних признаков развития осложнений СД. Алгоритмы управления СД направлены не только на коррекцию гипергликемии, но и на успешную терапию сердечно-сосудистых нарушений, хронической болезни почек и др. Особо хочется отметить тот факт, что только совместная работа врачей и пациента может привести к значительным успехам в лечении.

Особый интерес представляет статья доктора медицинских наук, заведующего кафедрой эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Фадеева В.В. «По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской Тиреоидной ассоциации 2013 года».

В журнале также представлены различные материалы, которые будут весьма познавательны для практических врачей и ученых, объединенные в рубрики «Новости доказательной медицины», «Клуб эндокринологов», «Практическому врачу» и др.

В предложенных вашему вниманию статьях каждый врач найдет для себя ту информацию, которая, несомненно, станет нужной и полезной именно ему, а мы будем рады, что предоставили вам такую возможность.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Уважаемые коллеги! Поздравляем вас с Новым 2015 годом!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской Тиреоидной ассоциации 2013 года. <i>Фадеев В.В.</i>	5
---	---

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Сахарный диабет – цунами XXI века!	9
--	---

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. <i>Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А.</i>	14
Около 80% больных СД 2 типа имеют сопутствующую АГ	21

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Особенности поражения артерий нижних конечностей и клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей и хронической болезнью почек. <i>Аюбова Н.Л., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Манченко О.В., Дедов И.И.</i>	25
Результаты исследования МИДИН (МИльгамма® в лечении ДИАбетической Нейропатии): эффективность бенфотиамина в устранении проявлений диабетической нейропатии. <i>Довгало В.С., Билодид И.К., Козлова Е.С., Мохорт Т.В.</i>	33
Эффективность амбулаторного лечения синдрома диабетической стопы в повседневной практике кабинета «Диабетическая стопа»: когортное исследование. <i>Удовиченко О.В., Берсенева Е.А.</i>	38
Ксилат в комплексе интенсивной терапии. <i>Усенко Л.В., Панченко Г.В., Царев А.В., Черненко В.Г., Шайда О.А., Костыря А.П., Передерий М.Н.</i>	44

ОБЗОРЫ

Современные методы определения антител к рецептору ТТГ в диагностике и лечении болезни Грейвса. <i>Фадеев В.В.</i>	50
Лечение сахарного диабета 2 типа: вопросы выбора сахароснижающего препарата. <i>Бирюкова Е.В.</i>	58
Стволовые клетки с позиции практического врача: у всех на слуху, но в руках у немногих. <i>Лукияничков В.С.</i>	64
Выбор сахароснижающего препарата с позиций эффективности и безопасности: возможности Сиофора в лечении сахарного диабета 2 типа. <i>Бирюкова Е.В.</i>	67

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение. <i>Ермакова Н.А.</i>	72
Применение препарата Танакан в комплексном лечении диабетической ретинопатии. <i>Шилкин Г.А., Колединцев М.Н., Верзин Р.А., Юханова О.А.</i>	77

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее. <i>Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н., Степанова С.М., Петеркова В.А., Дедов И.И.</i>	82
Применение лозартана у больных подагрой. <i>Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л.</i>	88

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай симметричной проксимальной моторной полиневропатии на фоне сахарного диабета второго типа. <i>Кушнин Г.М., Иошина Н.Н., Самохвалова В.В., Цветков В.А., Лось А.М., Крылова А.Н.</i>	94
Комплексный подход в лечении сахарного диабета 1-го типа в условиях современного стационара (клинический случай). <i>Коржов Д.В., Аметов А.С., Доскина Е.С., Пашкова Е.Ю.</i>	99

НОВОСТИ	102
---------------	-----

По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской Тиреоидной ассоциации 2013 года

Фадеев В.В.

Кафедра эндокринологии лечебного факультета
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Европейская Тиреоидная ассоциация (ЕТА, www.eurothyroid.com) в последние годы стала активно заниматься созданием и публикацией клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). К слову, раньше ЕТА, в отличие от ее американских сестер, выпускавших и обновлявших по 3–4 рекомендации в год, особого внимания этому не уделяла. Сейчас же только в разработке постоянно находятся 2–3 документа, которые вывешены на сайте ассоциации, и всем ее членам предлагается критиковать их предварительные версии.

На сей раз перед нами рекомендации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза (СГ), которые бы хотелось представить и обсудить.

Pearce, Brabant G., Duntas L., Monzani F., Peeters R., Razvi S., Wemeau J-L. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013; 2: 215–228.

Проблему эту я бы уже назвал не то что наболевшей, а скорее больной. СГ описан впервые в 1973 г., и с тех пор четкого решения вопроса о тактике в его отношении нет. Но это еще не самое страшное. Хуже, что нерешенность этого вопроса обросла новыми проблемами, которые связаны с ним плотным узлом, и развязать этот узел, не решив-таки, лечить СГ или нет, – невозможно. Вторичные по сути своей проблемы – это:

- популяционный скрининг гипотиреоза у взрослых (очевидно, что он чаще всего будет выявлять именно СГ, тактика в отношении которого остается двусмысленной; в таком случае возникает закономерный вопрос, зачем скринировать население на заболевание, выявление которого не подразумевает однозначных действий);
- целевой уровень ТТГ на фоне заместительной терапии и вообще сами понятия «низкоконормальный» и «высококонормальный» уровень ТТГ (имеют ли они право на существование, если мы никак не решим вопрос с ТТГ в интервале 4,0–10,0 мЕд/л);
- диагностика и лечение гипотиреоза во время беременности (по сути те же самые вопросы, только еще более далекие от решения в силу этических ограничений на проведение исследований с участием беременных женщин: скринировать или нет, референсные диапазоны и т.д.).

Важно заметить то, что клинические рекомендации обсуждают редко. По сути, весь этот клубок вопросов так или иначе связан с проблемой лабораторной диагностики. Действительно, когда речь идет о любых аспектах проблемы гипотиреоза, мы уже давно обсуждаем не клинические проявления, а цифры – то есть уровень ТТГ, порой опускаясь до десятых. Мы разбили шкалу уровня ТТГ на почти десяток фрагментов, выделяя подавленный, сниженный, низко- и высококонормальный уровень, а теперь еще «легкий» и «выраженный» субклинический гипотиреоз. Очевидно, что, во-первых, в таком дроблении шкалы уровня ТТГ мы лавируем на грани воспроизводимости метода (в одной и той же сыворотке разные лаборатории обнаружат разный ТТГ, при этом порой значимо разный). Во-вторых, в этой ситуации начинают приобретать значение различные в прошлом казавшиеся незначимыми факторы, такие как, например, время забора крови. Наконец, в-третьих, при такой интерпретации уровня ТТГ мы оказываемся заложниками собственно качества лабораторной диагностики и четкого соблюдения ее технологии, что по понятным причинам делается далеко не всегда. Ну и самое печальное: прогресс лабораторной диагностики значительно опережает прогресс клинической медицины. Если мы 40 лет не можем решить вопрос, что нам делать при субклиническом гипотиреозе, то за это время успело смениться несколько поколений методов определения уровня ТТГ и свободного T_4 . Эти методы будут совершенствоваться все дальше и дальше, и, вполне возможно, сложится ситуация, при которой клинические исследования, проведенные с использованием «старых» (то есть нынешних) методов гормонального анализа, с появлением и внедрением новых методов потеряют всякую ценность.

Так или иначе, пациентов нужно лечить и наблюдать уже сейчас, и это понадобится делать завтра и послезавтра, независимо от того, появятся или нет результаты длительных проспективных исследований субклинического гипотиреоза. Кстати, замечу, что такого рода исследованиями весьма богата диабетология, но привело ли это хотя бы к появлению более или менее стройной концепции и алгоритма лечения сахарного диабета 2 типа?

Практические врачи часто говорят, что им не нужны такого рода пространственные рассуждения, им нужно четко сказать, что делать. Думаю, что представленные далее клинические рекомендации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза эту задачу в полной мере

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

выполняют. Не обращайте внимания на то, что я буду вносить небольшую смуту своими комментариями, – на практике поступайте согласно этим рекомендациям. Даже если им следовать достаточно слепо, вероятность сделать какую-то серьезную ошибку или как-то навредить пациенту достаточно низка.

В этой статье мной приводится перевод самих рекомендаций и даются некоторые комментарии, которые выделены другим шрифтом. Перевод рекомендаций выполнен не дословно, а адаптирован терминологически для лучшего понимания российскими эндокринологами.

Качество литературных источников (уровень доказательности), на которых базируется каждая рекомендация, оценивалось следующим образом:

- уровень 1 – высокий уровень доказательности, данные рандомизированных исследований;
- уровень 2 – умеренный уровень, отсутствие рандомизированных исследований, крупные наблюдательные исследования;
- уровень 3 – низкий уровень, серии случаев, экспертное мнение.

Сила (строгость) рекомендации квалифицировалась как строгая (S) и слабая (W).

А. Диагностика субклинического гипотиреоза

Рекомендация 1

Следует выделять две стадии СГ в соответствии с уровнем ТТГ: легкое повышение ТТГ (4,0–10,0 мЕд/л) и более выраженное повышение ТТГ (более 10,0 мЕд/л).

Уровень 2S

Комментарий. Это подразделение базируется на том, что необходимость лечения СГ при уровне ТТГ более 10,0 мЕд/л имеет достаточно доказательств (рисунок). Этой точкой разделения оперирует большинство исследований, в которых изучали неблагоприятное влияние СГ на различные органы и системы и эффекты заместительной терапии L-T₄.

Рекомендация 2

При впервые выявленном повышении уровня ТТГ и нормальном св.Т₄ необходимо провести повторное определение ТТГ, св.Т₄ и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) предпочтительно через 2–3 мес.

Уровень 2S

Рекомендация 3

У лиц с циркулирующими антителами к ТПО или тиреоглобулину и/или с гипотиреозными или негетерогенными изменениями ЩЖ, выявленными при УЗИ, рекомендуется определение уровня ТТГ.

Уровень 2S

В. Кому показана заместительная терапия среди относительно молодых взрослых (моложе 65–70 лет)

Рекомендация 4

У лиц молодого возраста (моложе 65 лет, ТТГ < 10 мЕд/л) с симптомами, предположительно связанными с гипотиреозом, может быть назначена пробная терапия L-T₄.

Уровень 2W

Комментарий. Очевидно, что разделение по возрасту до и после 65 лет условно, рекомендация достаточно слабая. Почему-то именно 65 лет в качестве точки разделения фигурируют во многих медицинских рекомендациях. Сама по себе «пробная терапия» – тоже достаточно эмпирическое понятие, то есть такой подход не имеет особых научных оснований и базируется только на опыте и предпочтениях отдельных авторов (я бы поставил уровень 3). С другой стороны, такой подход достаточно прагматичен и клиничен. По сути он экспериментально выясняет, связаны те или иные симптомы и изменения с СГ или они обусловлены другой проблемой. Если СГ ни при чем, зачем тогда продолжать лечение, не показавшее на высоком уровне доказательности позитивного влияния на отдаленные исходы (смертность и т.п.)?

Рекомендация 5

Доказательная база в отношении улучшения психического состояния у относительно молодых пациентов с СГ на фоне терапии L-T₄ ограничена.

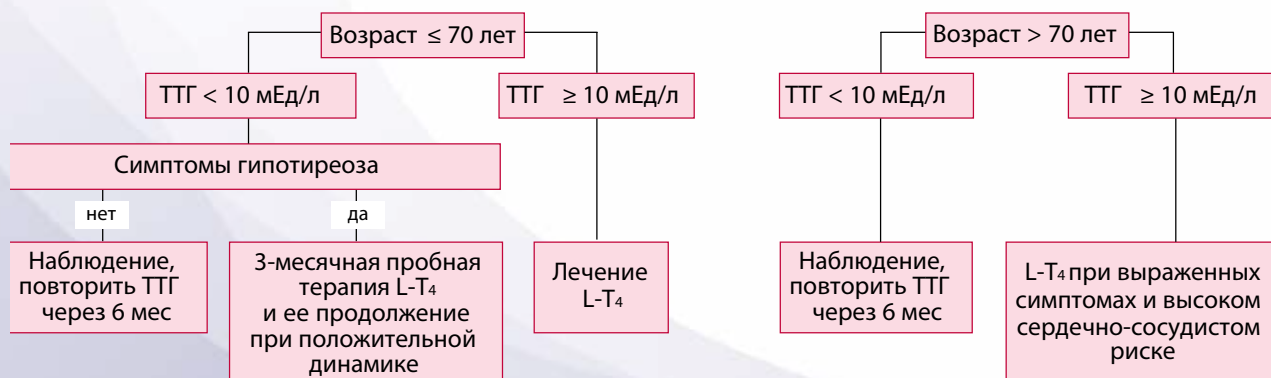
Уровень 3W

Рекомендация 6

Пациентам с СГ в результате гемитиреоидэктомии рекомендуется назначение L-T₄ с целью нормализации уровня ТТГ.

Уровень 2S

Комментарий. Эта рекомендация базируется преимущественно на данных о том, что у лиц с повышенным ТТГ



Алгоритм лечения субклинического гипотиреоза Европейской Тиреоидной ассоциации

увеличен риск развития рака ЩЖ. Это показано в исследованиях, куда вошли десятки тысяч людей, и риск этот, в общем, повышен весьма умеренно. Экстраполировать эти данные на отдельных пациентов скорее не стоит. Здесь исходят из того, что гемитиреоидэктомия выполняется (в нашем случае должна выполняться) либо при подозрении на опухоль (фолликулярная неоплазия), либо уже по поводу микрокарциномы ЩЖ. В этих случаях риск развития (прогрессирования) рака ЩЖ в тиреоидном остатке на фоне повышенного ТТГ увеличен. Замечу, что рекомендация достаточно строгая. Но речь в таких случаях идет не о супрессивной, а о заместительной терапии.

Рекомендация 7

Пациентам со стойким СГ в сочетании с диффузным или узловым зобом рекомендуется назначение L-T₄ с целью нормализации уровня ТТГ.

Уровень 2W

Комментарий. Здесь можно много о чем порассуждать. Во-первых, надо ли в рутине проводить УЗИ всем пациентам с СГ? Такой рекомендации мы нигде не находим – существует только обратная: определите ТТГ, если есть УЗ-признаки аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Другими словами, искать активно узлы у пациентов с СГ не следует. Более того, на мой взгляд, это даже «небезопасно». Дело в том, что СГ, как правило, связан с АИТ, а при пункции ЩЖ на его фоне повышена вероятность ложноположительного установления цитологического диагноза фолликулярной неоплазии, что в свою очередь может привести к необоснованной операции. Сам по себе диффузный зоб встречается при СГ чаще у детей, чем у взрослых, при этом зоб зобу рознь (20 или 120 мл). Тем не менее, в общей формулировке эта рекомендация уже достаточно устоявшаяся, хоть и не отличается силой.

Рекомендация 8

Отсутствуют данные о том, что терапия L-T₄ приводит к снижению веса у лиц с ожирением и уровнем ТТГ менее 10 мЕд/л при нормальном уровне св.Т₄.

Уровень 3S

Комментарий. Зато, если СГ выявляется у пациента с ожирением, он-то уж никогда не будет сомневаться в том, что все проблемы связаны с «гормональным фоном» и «щитовидкой».

Рекомендация 9

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа уровень ТТГ рекомендуется определять ежегодно.

Уровень 3S

Рекомендация 10

У пациентов со 2 типом сахарного диабета уровень ТТГ и св.Т₄ рекомендуется определять при необъяснимых изменениях показателей гликемического контроля.

Уровень 3W

Рекомендация 11

Терапия L-T₄ у пациентов с СГ может снизить уровень, как общего холестерина, так и холестерина липо-

протеинов низкой плотности, но нормализация этих показателей на этом фоне происходит редко.

Уровень 2S

Комментарий. Другими словами, выраженная дислипидемия весьма редко бывает вызвана СГ. Позитивная динамика показателей липидного спектра показана на больших группах пациентов, но если перейти на индивидуальный уровень, шансов купирования дислипидемии достаточно мало – можно ожидать только умеренных позитивных сдвигов.

Рекомендация 12

Эффект терапии L-T₄ на показатели липидного спектра более выражен у пациентов с исходным ТТГ более 10 мЕд/л.

Уровень 1S

Комментарий. Именно этой точкой разделения оперируют большинство исследований, поэтому она так растиражирована всеми рекомендациями. Можно порассуждать на тему, так ли уж будет отличаться 9,5 и 10,0 мЕд/л. Очевидно, что в медицине и биологии нет «магических цифр», как в слесарном деле: они почти всегда несколько условны и выбираются для удобства, как 10 в данном случае.

Рекомендация 13

Молодым пациентам (моложе 65 лет) с СГ заместительная терапия L-T₄ при уровне ТТГ более 10 мЕд/л рекомендуется и при отсутствии каких-либо симптомов.

Уровень 2S

Комментарий. Там, где появляется «более 10 мЕд/л», рекомендация приобретает строгость.

C. Пациенты старческого возраста

Рекомендация 14

Для диагностики СГ у пожилых пациентов целесообразно рассматривать референсные диапазоны для ТТГ, адаптированные к возрасту.

Уровень 2S

Комментарий. Сомнений нет, но как это делать на практике?

Рекомендация 15

Для пациентов старческого возраста (старше 80–85 лет) при СГ с уровнем ТТГ менее 10 мЕд/л рекомендуется наблюдение, как правило, без назначения L-T₄.

Уровень 3S

D. Лечение субклинического гипотиреоза

Рекомендация 16

Если при СГ принято решение о назначении заместительной терапии, методом выбора является ежедневный пероральный прием L-T₄. Доказательная база, поддерживающая назначение при СГ L-T₃ или комбинации L-T₄ + L-T₃, отсутствует.

Уровень 1S

Рекомендация 17

Пациентам без сердечно-сосудистой патологии L-T₄ с учетом массы тела назначается в дозе около 1,5 мкг/кг

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

в день (около 75–100 мкг/сут. для женщин и около 100–125 мкг/сут. для мужчин).

Уровень 1S

Комментарий. Если обратиться к опросам врачей, которые приходится проводить на многих семинарах, то в типичном случае СГ большинство назначит 25 мкг L-T₄, некоторые 12,5 мкг, некоторые 50 мкг и почти никогда 75 мкг и выше. Это как раз и является причиной того, что большая часть наших пациентов с СГ никак не реагируют на заместительную терапию. Если следовать концепции пробного 3-месячного лечения СГ, которая предлагается этими рекомендациями, то назначать 25 мкг можно вообще не пробовать – заведомо обреченный на неудачу подход, пациент ничего не почувствует, липидный спектр не изменится и никакого влияния на сердечно-сосудистый риск не произойдет

Рекомендация 18

Для пациентов с сердечно-сосудистой патологией или пациентов старческого возраста терапия начинается с небольших доз L-T₄ – 25 или 50 мкг в день. Эта доза должна повышаться на 25 мкг каждые 14–21 день до достижения полной заместительной.

Уровень 3S

Рекомендация 19

L-T₄ необходимо принимать натощак, либо утром сразу после просыпания за час до еды, либо перед сном спустя два и более часа после последнего приема пищи. Необходимо избегать препаратов, нарушающих абсорбцию L-T₄ (препараты кальция, соли железа, ингибиторы протонной помпы и др.), либо их прием переносится на 4 часа после приема L-T₄.

Уровень 2S

Комментарий. То, что L-T₄ еще лучше принимать не за 30 минут, а за час до завтрака, действительно показано в одном исследовании. Но понятно, что на практике почти нереально, чтобы пациент, скажем, в будний день целый час не завтракал после приема L-T₄. В отношении приема L-T₄ на ночь – действительно это не менее эффективно (а по некоторым данным, еще более эффективно), чем принимать его утром, но при условии пустого желудка. Но последнее условие (когда ко времени сна проходит более 2 часов после еды) для большинства пациентов не подходит.

Рекомендация 20

Уровень ТТГ необходимо проконтролировать через 2 мес. после начала терапии L-T₄ и произвести при необходимости коррекцию дозы. Для большинства взрослых пациентов целью лечения является стойкое поддержание уровня ТТГ в нижней половине референсного диапазона (0,4–2,5 мЕд/л).

Уровень 2W

Комментарий. Пожалуй, впервые, если не брать рекомендации для беременных, низконормальный ТТГ рекомендуется как целевой, хотя эта рекомендация и слаба. Последние американские рекомендации по ги-

потиреозу, базируясь на доказательности, считают, что «в общепринятом референсном диапазоне для ТТГ нет оснований выделять» какие-то подразделы. Рассуждая чисто практически, представим, что перед нами пациент с ТТГ 6,0 мЕд/л. Если мы ему назначим рекомендованную выше дозу L-T₄ в 1,5 мкг/кг массы тела в день, то ТТГ почти наверняка станет низконормальным. А как указывалось выше, если мы вообще хотим добиться какого-то эффекта от терапии L-T₄ при СГ, что получается далеко не всегда, – доза L-T₄ должна быть адекватной, а не «гомеопатической».

Рекомендация 21

У пациентов старческого возраста заместительная терапия при СГ должна быть индивидуальна, назначаться постепенно и особо внимательно контролироваться.

Уровень 2S

Рекомендация 22

У пациентов пожилого возраста (старше 70–75 лет) допустимы более высокие целевые показатели уровня ТТГ (около 1–5 мЕд/л).

Уровень 3W

Рекомендация 23

У пациентов с легким СГ (ТТГ менее 10 мЕд/л), которым L-T₄ назначен в связи с симптомами, сходными с гипотиреозными, спустя 3–4 мес. после достижения целевого уровня ТТГ необходима оценка ответа на проводимую терапию. При сохранении на этом фоне исходной симптоматики L-T в большинстве случаев должен быть отменен.

Уровень 3W

Е. Наблюдение пациентов, которым не назначена заместительная терапия

Рекомендация 24

Если у пациентов с СГ, которым не назначена терапия L-T₄, произошла спонтанная нормализация исходно повышенного уровня ТТГ, то при отсутствии носительства антител к ЩЖ или зоба в дальнейшем обследовании и повторении определения уровня ТТГ необходимости нет.

Уровень 2S

Рекомендация 25

У пациентов со стойко сохраняющимся СГ, которым принято решение не назначать L-T₄, функцию ЩЖ целесообразно оценивать каждые полгода на протяжении первых двух лет, а в дальнейшем ежегодно.

Уровень 2W

Ф. Наблюдение пациентов, которым назначена заместительная терапия

Рекомендация 26

Пациентам с СГ, которым назначена заместительная терапия L-T₄, определение уровня ТТГ рекомендуется проводить не реже чем ежегодно.

Уровень 2S

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреоидология», Том 9, №4, 2013, стр. 10–14

Сахарный диабет – цунами XXI века!

Именно так назвала свою лекцию д.м.н., профессор А.А. Нурбекова, главный эндокринолог МЗСР РК, которую она представила в рамках научной сессии, посвященной интенсивному контролю гликемии в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа на VII Международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан», и этому есть объяснение. По данным Всемирной диабетической федерации (IDF), в мире насчитывается 382 млн пациентов с таким диагнозом, к 2035 году ожидается рост до 592 млн, ежегодно от диабета умирает 5 млн человек, выявляется около 80 тыс. новых случаев у детей, каждый год производят более 1 млн ампутаций нижних конечностей, более 600 тыс. больных теряют зрение, около 0,5 млн пациентов нуждаются в дорогостоящем лечении гемодиализом и пересадке почки.



Какова причина стремительного роста больных сахарным диабетом?

В ответ на этот вопрос профессор А.А. Нурбекова сказала, что в Казахстане, как и во всех странах мира, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД. Диагностика СД 2 типа происходит через 5-7 лет от начала заболевания, когда у 30% имеются диабетические ретинопатии, нефропатии, микро-, макроангиопатии; 50% β -клеток уже не функционирует. Согласно Национальному регистру РК, на 30.09.2014 года в стране числилось более 254 773 тыс. больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Имеющиеся на сегодня скрининговые программы по выявлению и диагностике СД в Казахстане несовершенны и доля больных диабетом в республике превышает официальные статистические данные.

– Что касается зарубежной статистики, то «80% больных СД проживают в слабо- и среднеразвитых

странах», – подчеркнула лектор.

Известно, что СД 2 типа – результат инсулинорезистентности, повышенной продукции глюкозы печенью, прогрессивного снижения стимулированной глюкозой продукции инсулина.

Инсулинорезистентность чрезвычайно распространена в популяции и усугубляется с возрастом. Неадекватность инсулинового ответа на начальных этапах развития заболевания характеризуется не столько недостаточностью секреции инсулина, сколько нарушением нормального ритма секреции гормона. Это проявляется снижением или отсутствием первой фазы выработки инсулина в ответ на поступление глюкозы с пищей, что, в первую очередь, отражается в увеличении постпрандиальной гликемии. При длительном повышении уровня гликемии развивается эффект «глюкозотоксичности», вызывающий апоптоз и гибель β -клеток и истощающий секреторные возможности инсулярного аппарата.

Таким образом, постепенная смена стадий нарушения углеводного обмена от инсулинорезистентности и гиперинсулинемии к гипергликемии натошак, нарушению толерантности к глюкозе в конце концов приводит к манифестации СД 2-го типа. При этом необходимо помнить, что повышение HbA1c всего на 1% увеличивает смертность от причин, связанных с СД, на 21%, риск развития инфаркта миокарда – на 14%, поражения периферических сосудов – на 43%, микрососудистых осложнений – на 37%, что обуславливает необходимость своевременного назначения и интенсификации терапии.

В настоящее время во всем мире накоплены доказательства того, что эффективный контроль диабета может свести до минимума или предотвратить многие из связанных с ним осложнений.

Основной целью лечения болезней является как можно более полная компенсация нарушений углеводного обмена. Только применение

Таблица 1. Показатели контроля углеводного обмена (индивидуальные цели лечения)

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет осложнений и/или риска ГИПО	≤ 6,5%	≤ 7,0%	≤ 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск ГИПО	≤ 7,0%	≤ 7,5%	≤ 8,0%

Таблица 2. Целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы

HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа 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

комплексной и патогенетически обоснованной терапии, учитывающей хроническое течение заболевания, гетерогенность метаболических нарушений, прогрессирующее снижение массы β -клеток, возраст больных и опасность гипогликемий, а также необходимость восстановления нарушенной секреции инсулина и достижение эффективного долгосрочного гликемического контроля позволит достичь этой цели.

На сегодняшний день вылечить сахарный диабет 2 типа невозможно, но им можно хорошо управлять и жить полноценной жизнью.

В программу управления сахарным диабетом 2 типа включают следующие способы решения главных задач:

- изменение образа жизни (диетотерапия, физические нагрузки, уменьшение стресса);
- медикаментозное лечение.

В настоящее время для лечения СД 2 типа применяют:

- пероральные сахароснижающие препараты (производные сульфонилмочевины, глиниды, бигуаниды, тиазолидиндионы, комбинированные препараты);
- терапию, основанную на эффектах инкретинов (ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1);
- инсулины;
- ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2 глифлозины).

Главные условия, которым должны удовлетворять препараты, это: безопасность, эффективность, отсутствие влияния на сердечно-сосудистую систему, вес пациента.

Принципиально важным моментом являются объективные цифровые критерии компенсации сахарного диабета 2 типа.

Спикер обратила особое внимание на необходимость более жесткого контроля не только углеводного обмена, но и липидного, а также показателей артериального давления.

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД.

В Согласованном Постановлении Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению диабета было подчеркнуто, что в «общем» гликированный гемоглобин, равный 7%, является той точкой отсчета, на основании которой принимаются те или иные решения. Однако если говорить не об общих, а об индивидуальных целях, то в этом случае гликозилированный гемоглобин должен быть максимально близким к 6%. Таким образом, Согласованное Постановление указало, что HbA1c ≥ 7% должен рассматриваться как указание к действиям, направленным на изменение терапии.

Лектор также подчеркнула, что выбор целей лечения и медикаментов, которые необходимо исполь-

зовать для их достижения, должны быть индивидуальны для каждого пациента, балансируя между потенциальным снижением гликированного гемоглобина и долгосрочным положительным влиянием на риск развития осложнений с побочными эффектами, переносимостью препарата и стоимостью лечения.

К слову сказать, согласно списку жизненно необходимых препаратов ВОЗ для лечения СД 2 типа внесено только 2 препарата – метформин и гликлазид контролируемого высвобождения.

Так каковы же терапевтические цели при СД 2 типа?

Основываясь на результатах международных исследований ACCORD, VADT, UKPDS и ADVANCE, необходимо придерживаться индивидуальных целей сахароснижающей терапии по уровню HbA1c, приведенных в таблице 1.

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии.

Данным целевых уровней HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (табл. 2).

Так как показатели контроля ли-

липидного обмена имеют важное значение, необходимо стремиться к целевым значениям: ХС<4,5 ммоль/л; ХСЛПНП<2,59 ммоль/л (<1,8 – для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями); ХСЛПВП>1,04 (мужчины) ->1,3 (женщины) ммоль/л; триглицериды <1,7 ммоль/л.

Артериальное давление должно быть <140/85 мм рт. ст. в случае его безопасного достижения.

Доказано, что одновременное активное воздействие на показатели артериального давления, липидного обмена, свертывающей системы крови позволяет значительно снизить риск смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у больных СД, причем чем раньше начата такая активная терапия, тем более выраженный эффект она оказывает.

В качестве стартовой терапии многие ведущие эндокринологические и диабетологические сообщества рекомендуют бигуаниды. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (6-ое издание), а также алгоритмам IDF (2011 г.) и ADA/EASD (2012 г.), в качестве альтернативных вариантов рекомендовано использовать препараты сульфонилмочевины (ПСМ).

Основной механизм действия препаратов сульфонилмочевины заключается в стимуляции секреции инсулина. Препараты СМ воздействуют на β -клетки поджелудочной железы, в частности, связываясь и закрывая К-АТФ-зависимые каналы клеточной мембраны. В результате этого происходит деполяризация клеточной мембраны, открытие Ca^{2+} каналов, приток Ca^{2+} и экзоцитоз инсулина из гранул.

Важно отметить, что АТФ-зависимые K^{+} -каналы находятся не только в поджелудочной железе, но и в миокарде, гладкой мускулатуре, нейронах и клетках эпителия. Поэтому, чрезвычайно важной характеристикой для препаратов СМ является специфичность связывания с рецепторами, расположенными именно на поверхности β -клеток поджелудочной железы.

Производные сульфонилмочевины эффективны и широко используются во всем мире. Хотя ПСМ от-

носят к одному классу препаратов, между ними имеются существенные различия. Это, в первую очередь, относится к особенностям строения молекулы действующего вещества и свойствам, связанным с этими особенностями. Так, например, гликлазид MR имеет особое строение молекулы. Наличие аминоклооктановой группы обуславливает его высокую аффинность, селективное и обратимое связывание с рецепторами β -клеток поджелудочной железы. Для пациента это означает не только эффективность, но и низкий риск гипогликемии и практически абсолютную безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы. В настоящее время простое снижение уровня гликированного гемоглобина уже не является сложной задачей. Врачей должно интересовать качество достижения контроля гликемии, безопасность и дополнительные преимущества для пациента (отсутствие эпизодов гипогликемии, прибавки массы тела, предупреждение микро- и макрососудистых осложнений). Именно этим требованиям отвечают ПСМ второго поколения, в частности гликлазид MR (Диабетон MR, производитель «Ле Лаборатуар Сервье», Франция).

Учитывая, что СД характеризуется нарушением первой фазы секреции инсулина, назначение ПСМ может быть оправданным. С точки зрения эффективности и безопасности глибенкламид не рекомендуется для стартовой терапии, предпочтительно назначение ПСМ второго поколения – гликлазида MR (Диабетон MR) или глимепирида как наименее опасных с точки зрения развития гипогликемических состояний. По данным исследования GUIDE, и гликлазид MR, и глимепирид обладают сравнимым сахароснижающим эффектом (1,2 и 1% соответственно), однако частота развития гипогликемических состояний на фоне приема Диабетона MR была в 2 раза ниже.

Эффективность выбора лечебной тактики при ведении пациента СД 2 определяется с учетом завершенных многочисленных долгосрочных рандомизированных исследований: UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT, STENO и др.

Профессор Нурбекова акцентировала внимание аудитории на двух крупномасштабных исследованиях: ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation). Она сравнила две стратегии терапии – интенсивную (цель $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5\%$) и стандартную для ответа на вопрос, возможно ли снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с СД 2 типа путем интенсивного контроля гликемии и достижения значения гликозилированного гемоглобина менее 6,5%. Из-за более высокой смертности в группе интенсивной терапии гипогликемическая ветвь исследования ACCORD была завершена досрочно.

Следует отметить, что результаты ADVANCE (11 140 пациентов) основаны на более чем в два раза большем количестве данных, чем в ACCORD. ADVANCE также был задуман для оценки эффективности стратегии, нацеленной на снижение уровня $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5$ в отношении основных сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа. В группе интенсивного контроля достигли целевого уровня $\text{HbA}_{1c} 6,5\%$, тогда как в группе стандартного контроля целевые значения гликемии не устанавливались, а регламентировались локальными рекомендациями. Для достижения цели $\text{HbA}_{1c} 6,5\%$ в группе с интенсивным контролем врачам предоставлялись следующие возможности: назначение Диабетона MR как базового препарата из группы производных сульфонилмочевины, повышение дозы Диабетона MR до максимальной (на момент завершения исследования 70% пациентов в группе интенсивного контроля гликемии получали Диабетон MR в дозе 120 мг/сутки. При этом количество эпизодов гипогликемии было в 7 раз меньше, чем в группе интенсивного контроля в исследовании ACCORD, и в 2 раза меньше, чем в исследовании UKPDS; кроме того, на фоне длительного применения гликлазида MR не было отмечено прибавки массы тела), затем при необходимости – добавление любых

других пероральных сахароснижающих препаратов (за исключением производных сульфонилмочевины), добавление инсулина. У пациентов, рандомизированных в группу со стандартным контролем гликемии, режим лечения мог включать любые препараты, кроме Диабетона MR (с его заменой, если назначался ранее).

Примечательно, что, по мнению специалистов Диабетон MR был признан наилучшим кандидатом для этого исследования по ряду причин. Если говорить об альтернативе метформина в качестве основного препарата группы интенсивного контроля, то в связи с тем, что использование метформина ассоциируется с высокой частотой случаев непереносимости и наличием противопоказаний (около 30%), использование метформина в качестве основного препарата могло потребовать нежелательного исключения значительного количества пациентов, удовлетворяющих критериям отбора, что привело бы к систематической ошибке в исследовании. Что касается других препаратов группы сульфонилмочевины, то, во-первых, имеется достаточная доказательная база применения Диабетона MR в диабетологии, во-вторых, препарат вовремя обеспечивает прямое превентивное действие на сердечно-сосудистую систему, связанное главным образом с антиоксидантным эффектом, приводящим к подавлению окисления ЛПНП и уменьшению выработки свободных радикалов. Кроме того, в настоящее время Диабетон MR считается безопасным производным сульфонилмочевины среди сахароснижающих препаратов.

В исследовании ADVANCE интенсивный контроль глюкозы крови достоверно снижал частоту первичной комбинированной точки, включавшей основные макро- и/или микрососудистые события – на 10%, приводил к значительному снижению риска нефропатии – на 21% (в т.ч. впервые продемонстрирована возможность предупреждения развития нефропатии), риска протеинурии – на 30%; достигнута отчетливая, хотя и статистически недостоверная тенденция к снижению риска сердечно-сосудистой смерти (12%).

Хотя большинство участников в обоих исследованиях получали сахароснижающие препараты различных классов, в испытании ADVANCE все пациенты группы интенсивного контроля гликемии в качестве базовой терапии получали Диабетон MR, в то время как в испытании ACCORD не было ограничений в их использовании. При этом тиазолидиндионы очень часто применялись в ACCORD (в 91% случаев) и только у 17% пациентов в испытании ADVANCE. Средний уровень HbA1c в исследовании ADVANCE составил 6,5%, только малая часть пациентов достигла уровня HbA1c ниже 6,0%. В исходах обоих исследований, несмотря на сопоставимость достигнутого контроля гликемии, темпы снижения HbA1c в группе интенсивного контроля были значительно выше в испытании ACCORD (1,4% за 4 месяца против 0,5% за 6 месяцев и 0,6% за 12 месяцев в испытании ADVANCE). Кроме того, интенсивный контроль гликемии в исследовании ADVANCE не сопровождался значимым увеличением риска гипогликемии (частота тяжелых гипогликемий составила 0,007%).

Более частое применение тиазолидиндионов и инсулина в испытании ACCORD, по-видимому, объясняет прибавку массы тела на 3,5 кг в группе интенсивного контроля, которой практически не было отмечено среди участников группы интенсивного контроля в испытании ADVANCE. Остается неясным, имели ли больные с большим приростом массы тела в испытании ACCORD (28% из которых имели прибавку более 10 кг) больший риск сердечно-сосудистых событий и смерти, чем больные с меньшим приростом массы тела.

Итоги проведенных испытаний позволяют предположить, что нормализация уровня гликемии у больных СД 2 типа ассоциирована с благоприятными отдаленными исходами.

Ряд экспертов высказывают точку зрения, что в настоящее время агрессивный контроль гликемии в условиях контроля АД и липидов не показывает явного преимущества в отношении снижения риска сердеч-

но-сосудистых событий у пациентов с имеющейся сердечно-сосудистой патологией или пациентов высокого риска.

Но существует и другое мнение о том, что «строгий контроль» – не одно и то же, что и «нормальный профиль гликемии», и без понимания того, что составляет «норма», невозможно утверждать, что строгий контроль не имеет преимуществ. Кроме того, популяции пациентов данных исследований составляют лица с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями и множественными факторами риска, длительными проблемами контроля глюкозы крови. У такого контингента не стоит ожидать явных эффектов близконормальных показателей гликемии в ближайшем будущем. Результаты описанных исследований неприменимы к лицам с СД и более низким сосудистым риском, без истории сердечно-сосудистых заболеваний, а поскольку оба испытания не проводились у таких пациентов, в этой популяции больных эффект интенсивного контроля гликемии следует изучать.

Это тем более интересно, что в подгруппе участников с интенсивным контролем в испытании ACCORD, не имевших исходных сердечно-сосудистых заболеваний или с уровнем HbA1c ниже 8%, при наблюдении выявлено значительно меньше фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, чем у больных более высокого риска.

В исследовании ADVANCE при оценке интенсивных режимов гипотензивной и сахароснижающей терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа было предпринято изучение влияния периндоприла и индапамида к стандартной сахароснижающей терапии гликлазидом модифицированного высвобождения (Диабетон MR) с целью достижения целевого уровня HbA1c (<6,5%) и АД (<130/80 мм рт.ст.).

Результаты исследований убедительно продемонстрировали хорошую переносимость и значительное снижение риска развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть.

Оба испытания внесли важный вклад в понимание проблем терапии сахарного диабета, а терапия комбинацией периндоприл/индапамид больных с сахарным диабетом 2 типа позволили докладчику сделать следующие выводы при анализе антигипертензивной ветви:

- достоверное снижение общей смертности на 14%
- достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 18%
- достоверное снижение основных сосудистых осложнений на 9%
- достоверное снижение почечных осложнений на 21%

Относительно гликемической ветви лектор резюмировала: «Доказано устойчивое и значительное снижение случаев конечных стадий почечных осложнений при интенсивной длительной терапии».

Это является убедительным аргументом для повсеместного внедрения такого лечения больных сахарным диабетом в рутинную клиническую практику.

Акмарал Асылвна еще раз подчеркнула, что только в исследовании ADVANCE, где применялся гликлазид модифицированного высвобождения (MR) и целевой уровень HbA1c равнялся 6,5% и менее, была получена тенденция к снижению макрососудистых осложнений и сердечно-сосудистой летальности. Более того, результаты исследования ADVANCE послужили основанием для внесения дополнительных показаний в инструкцию по медицинскому применению Диабетона MR в России и Украине, согласно которой этот препарат рекомендован в качестве средства профилактики осложнений СД, для снижения риска макрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт) осложнений у пациентов с СД 2 типа путем интенсивного контроля гликемии.

В этом исследовании снижение риска макрососудистых осложнений было обусловлено, прежде всего, значительным – на 21% – снижением частоты развития нефропатии, в

том числе снижением на 30% встречаемости макроальбуминурии. Было отмечено также снижение на 9% риска развития микроальбуминурии. Более того, у пациентов с исходной альбуминурией в группе интенсивного лечения в 62% случаев отмечалось обратное развитие процесса, по крайней мере, на одну стадию (от микроальбуминурии к нормоальбуминурии, от макроальбуминурии к микроальбуминурии), с преимущественным достижением нормоальбуминурии. По сравнению с традиционным гликемическим контролем, на фоне интенсивного контроля гликемии у 57% пациентов, получавших гликлазид модифицированного высвобождения, уровень альбуминурии вернулся к норме. Это очень важное открытие, так как альбуминурия является известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и ее прогрессирование приводит в итоге к терминальной почечной недостаточности.

Именно эти данные стали причиной для продолжения наблюдения в течение последующих 5 лет в исследовании ADVANCE ON, целью которого была оценка влияния интенсивного контроля гликемии на основные макрососудистые исходы в течение более длительного периода. Пациенты с исследования ADVANCE вернулись в условия обычного клинического наблюдения и получали лечение на усмотрение своего лечащего врача, не придерживаясь стратегии интенсивного контроля.

Несмотря на прекращение терапии Диабетона MR у группы интенсивного контроля тренд к снижению уровня гликемии остался – 7,2% в сравнении с контрольной группой 7,4%. Кроме того, наглядно продемонстрировано устойчивое и значительное снижение случаев конечных стадий почечных осложнений на 46% в течение 10 лет.

Что касается практического применения полученных результатов, лектор сформулировала следующие выводы исследования ADVANCE ON:

Выбор сахароснижающего и антигипертензивного препарата в начале терапии влияет на будущее пациента с диабетом и АГ.

Применение гликлазида MR и комбинации периндоприл +индапамид у пациентов с СД и АГ улучшает выживаемость, защищает от всех диабетических осложнений (снижает общую и сердечно-сосудистую смертность, уменьшает количество почечных осложнений) и должно быть назначено как можно раньше.

Завершая лекцию, главный эндокринолог Казахстана сослалась на Джона Чалмерса, главного руководителя исследований ADVANCE: «С чем связаны полученные результаты?»

Большая часть преимуществ у пациентов с диабетом и АГ была достигнута за счет интенсивной сахароснижающей и АГ терапии с применением гликлазида модифицированного высвобождения и комбинации периндоприла/индапамида в период проведения исследования ADVANCE.

Сохранение этих преимуществ может отражать результат структурных изменений в эндотелии сосудов и миокарде при использовании периндоприла и индапамида, гликлазида в группе интенсивного контроля АД и гликемии с самого начала исследования.

Также возможным объяснением могут быть длительные эффекты ингибирования АПФ на эндотелий, в результате чего достигается снижение СС осложнений и нефропатий».

Хотя лечение больных, включенных в крупные рандомизированные многоцентровые исследования, в определенной мере отличается от ежедневного стандартного подхода, однако именно стратегии терапии, успешно апробированные при проведении подобных исследований, должны широко внедряться в рутинную клиническую практику оказания помощи пациентам, страдающим СД. В этом ключе стратегия, базирующаяся на применении Диабетона MR, позволяет эффективно и безопасно контролировать гликемию, защищая пациентов от развития серьезных осложнений. ■

Подготовила Айгуль Рахметова

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания



Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А.
Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО, г. Москва

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) – тяжелое прогрессирующее хроническое заболевание, представляющее собой независимый фактор риска развития сердечной недостаточности (СН) и сердечно-сосудистых осложнений. В XXI в. неуклонный рост СД 2-го типа и частоты его серьезных последствий вызывает большую тревогу мировой медицинской общественности. По данным Всемирной федерации диабета (IDF) на 2010 г., в Российской Федерации насчитывается около 9 624 900 человек, страдающих СД, из которых 80–90% – пациенты с СД 2-го типа. По предварительным данным, число больных к 2025 г. достигнет 333 млн. человек. К моменту диагностики СД 2-го типа у половины пациентов уже присутствуют осложнения, приводящие к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Как известно, основная причина летальных исходов у 52% пациентов с СД – сердечно-сосудистые заболевания [1]. Помимо всего прочего, СД 2-го типа – это ведущая причина потери зрения, развития терминальных стадий почечной недостаточности, нетравматических ампутаций.

На сегодняшний день СД 2-го типа рассматривают как эквивалент присутствия у пациента клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), что говорит о необходимости уделять этой проблеме особое внимание. При диабете ССЗ встречаются в 2–5 раз чаще, чем у лиц без данной патологии. При этом высок риск развития таких состояний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Так, 69% больных СД имеют дислипидемию, 80% – АГ, 50–75% – диастолическую дисфункцию, 12–22% – хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Смертность от ИМ среди больных с СД в 1,5–2 раза выше, чем среди людей, не страдающих этим заболеванием,

как в острой стадии ИМ, так и при продолжительном наблюдении [2]. Внезапная сердечная смертность среди всей кардиоваскулярной летальности составляет 50%. Центральное место в этом занимает аритмогенный характер СД [3]. Распространенность синусовой тахикардии при СД 2-го типа составляет 43,1% (без сопутствующего СД – 27,3%), пароксизмальных форм фибрилляции предсердий, увеличивающих риск смерти в 1,8–2 раза, у пациентов с СД – 2–8,6% (против единичных) [5, 6], суправентрикулярной экстрасистолии – 15,5% (против 9,1%) [3, 4]. Что касается структуры нарушения ритма у пациентов с обструктивным заболеванием, то она выглядит следующим образом: 90–97% – суправентрикулярная экстрасистолия, 60–68% – желудочковая экстрасистолия, 12–

30% – пароксизмальная тахикардия [7].

Для выявления лиц с высоким риском СД необходимо разделить их на три категории:

- общая популяция;
- лица с предполагаемыми нарушениями (ожирение, артериальная гипертензия (АГ) или СД в семейном анамнезе);
- пациенты с распространенными ССЗ.

С высоким уровнем доказательности и огромным количеством исследований в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации СД (European Society of Cardiology – EASC and the European Association for the study of diabetes – EASD) [8] представлены следующие факты:

Присутствует взаимосвязь между гипергликемией и ССЗ.

В исследовании DECODE было выявлено, что повышение уровня гликемии более 8 ммоль/л увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2 раза. При этом максимальный уровень смертности был отмечен в группе повышенного уровня глюкозы в крови через 2 ч. после еды ($>11,1$ ммоль/л). В то время как снижение этого показателя всего лишь на 2 ммоль/л уменьшало риск смертельного исхода при СД на 20–30%. Аналогичное 12-летнее исследование, включавшее 95 783 человека, выявило, что повышение уровня гликемии до 7,8% сопровождалось ростом риска ССЗ в 1,58 раза [21].

Согласно Европейскому проспективному исследованию EPIC-Norfolk, повышение гликированного гемоглобина на 1% увеличивает риск ССЗ в 1,31 раза ($p<0,001$). Подобные результаты были получены и в исследованиях ARIC и UKPDS: снижение HbA1c на 1% уменьшало риск ИМ на 14%, инсульта – на 12% [9]. Помимо этого в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Modified Release Controlled Evaluation) [9] увеличение гликированного гемоглобина на 1% (начальный уровень HbA1c от 6,5%) почти в 2 раза повышало риск микрососудистых осложнений, а при исходном уровне HbA1c от 7% уже возрастал риск и макрососудистых заболеваний на 38% [10]. В то же время снижение этого показателя на 1% нивелировало риск микрососудистых событий на 26% [11], а макрососудистых – на 22%, а также произошло снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на 25% и 22% соответственно [12, 13].

Кроме этого, связь гипергликемии с ССЗ подтвердило исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study – проспективное исследование СД в Англии). Риск развития ХСН при СД составляет около 3% в год и прямо пропорционален уровню HbA1c [14]. Его

снижение на 1% уменьшает риск смерти на 21%, ОИМ – на 14%, микрососудистых событий – на 14% и заболеваний периферических сосудов – на 43%. Исследователи доказали тот факт, что контроль гликемии снижал риск любого клинического исхода на 12%, а микрососудистых событий – на 25%. А если контроль гликемии сопровождался и поддержанием нормального уровня АД, риск развития любого осложнения уменьшался на 24%, смерти от длительного осложнения СД – на 37%, микрососудистых последствий – на 37%, ОНМК – на 44%.

Частота ССЗ у мужчин с СД в 2–3 раза, а у женщин в 3–5 раз выше, чем у лиц без СД.

Постпрандиальная гипергликемия – более значимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий, нежели уровень гликемии натощак. Поэтому логично, что постпрандиальная гликемия повышает риск развития ССЗ у пациентов с удовлетворительными показателями гликемического профиля натощак.

СД и ССЗ представляют собой взаимоотношающиеся заболевания.

Вообще увеличение сердечно-сосудистой смертности на фоне СД можно объяснить множеством причин кроме гипергликемии: гипогликемия, лабильность показателей гликемии, дезорганизация автономной нервной системы со снижением парасимпатической защиты, специфические изменения миокарда (гипертрофия кардиомиоцитов, накопление гликогена, огромное количество незрелых эластических волокон, диффузный склероз интерстициальной ткани, липидная инфильтрация клеток миокарда, значительное расширение саркоплазматического ретикулума, митохондриоз, гиперплазия аппарата Гольджи, локальный миоцитоз и т.д.) [15]. Нельзя не заострить внимание на раннем развитии

атеросклероза с формированием очаговых зон фиброза [16, 17]. Сам по себе СД 2-го типа ускоряет и усугубляет прогрессирование атеросклероза, который в большинстве случаев возникает до установления диагноза СД и появления начальной клиники. В структуре смертности пациентов с СД 2-го типа примерно 60–75% занимает смерть от коронарного атеросклероза и 10–25% – от церебрального и периферического [18, 19].

В частности, атеросклероз при СД имеет определенные особенности: начало его развития – на 8–10 лет раньше в сравнении с теми людьми, у которых диабет отсутствует, и может быть диагностирован еще у пациентов на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Атеросклеротическое поражение – это двусторонний процесс, чаще всего локализованный в сосудах среднего диаметра. Оно быстро прогрессирует и протекает у лиц с СД в более тяжелой форме.

Известно, что распространенность ИБС среди пациентов с СД 2-го типа выше в 2–4 раза, АГ – в 3 раза, ОИМ – в 4–7 раз выше, чем среди лиц без этого заболевания. В крупном исследовании была показана разница развития инфаркта миокарда у пациентов с и без СД 2-го типа ($n=2332$, из них с СД 2-го типа – 1059). За 7 лет наблюдения у лиц без этих заболеваний в анамнезе риск ИМ составил 3,5%, у больных с СД без клинических проявлений ИБС – 20,2%, а у пациентов с СД, перенесших ИМ, – 45%. Делая вывод, можно сказать, что риск неблагоприятного исхода у лиц с СД 2-го типа так же высок, как и у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом [20].

Стоит отметить, что клинические проявления ИБС при СД имеют ряд особенностей [37]. Во-первых, одинаковая частота возникновения заболевания у мужчин и женщин, тогда как у лиц, не имеющих СД, ИБС чаще разви-

вается у мужчин [38]. Во-вторых, у больных СД чаще имеют место безболевые («немые») формы ИБС, вплоть до безболевого ИМ, что объясняется наличием автономной нейропатии, из чего вытекает поздняя постановка диагноза, несвоевременное назначение лечения и, как следствие, более высокая частота развития осложнений [39]. Течение ИБС часто заканчивается внезапной аритмической смертью, а среди больных СД риск такого исхода увеличивается в 2 раза.

Артериальная гипертензия

В популяции лишь треть больных АГ поддерживают АД ниже 140/90 мм рт.ст., а человек, страдающий СД, имеет повышенный риск сердечно-сосудистой патологии. Поэтому эта проблема весьма актуальна, ведь среди пациентов с диабетом 70–80% имеют сопутствующую АГ. Обусловлена по-

добная распространенность развитием сходных метаболических и сосудистых нарушений. Оба эти заболевания – мощные независимые факторы риска быстрого развития большого количества случаев кардиоваскулярной патологии, атеросклероза, поражений сосудов глазного дна, почек и периферических сосудов. Сочетание обсуждаемого «дуэта» резко увеличивает риск развития терминальных стадий диабетических осложнений – ХПН, слепоты, ампутации нижних конечностей. Так, при СД 2-го типа без АГ риск ИБС и инсульта в 2–3 раза выше, чем у лиц без СД, риск почечной недостаточности – в 15–20 раз выше, слепоты – в 10–20 раз, гангрены – в 20 раз. Однако при сопутствующей АГ риск всех вышеперечисленных осложнений возрастает еще в 2–3 раза.

Еще одним основополагающим механизмом преждевременного и ускоренного прогрессирования ССЗ при СД служит инсулиноре-

зистентность (ИР) [18, 22, 23]. ИР независимо от других значимых факторов риска кардиальных осложнений значительно увеличивает предрасположенность к возникновению ССЗ [19, 24, 25].

Висцеральное ожирение – это не только мощный корригируемый фактор риска СД 2-го типа, но и основной предиктор сопряженных с ожирением множества заболеваний. Это маркер метаболического синдрома, который вмещает в себе гормональные и метаболические нарушения, объединенные общим патофизиологическим процессом, ИР [26].

Большое количество исследований доказало взаимосвязь метаболических механизмов и чувствительности периферических тканей к инсулину [27]. ИР – фактор развития и прогрессирования АГ, ИБС, ИМ, а, помимо прочего, и рака шейки матки, толстой и прямой кишки, яичников, молочных желез и заболеваний опорно-

Таблица 1. Показатели контроля артериального давления

Показатель	Целевые значения, мм рт.ст.
Систолическое АД	>120 и <130
Диастолическое АД	>70 и <80

Таблица 2. Алгоритм обследования больных СД для выявления ИБС*

ИБС и СД			
Основной диагноз СД±ИБС		Основной диагноз ИБС±СД	
Диагноз ИБС не установлен: ЭКГ, ЭХО-КГ, проба с нагрузкой	Диагноз ИБС установлен: ЭКГ, ЭХО-КГ, проба с нагрузкой, консультация кардиолога	Диагноз СД не установлен: проба с нагрузкой, липиды крови и глюкоза, HbA1c. При наличии ИМ или ОКС – добиваться нормогликемии	СД установлен: скрининг нефропатии, при плохом контроле гликемии (HbA1c>7%) – консультация диabetолога, эндокринолога
Норма: наблюдение	Отклонения результатов тестов: консультация кардиолога, лечение ишемии миокарда – инвазивное и неинвазивное.	Норма: наблюдение	Впервые выявленный СД или НТГ±метаболический синдром: консультация диabetолога, эндокринолога

*Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 6-й вып. М., 2013. С. 51

Лица с инсулинорезистентностью

Усиление симпатической активности	Отсутствует вазодилатация
Усиленный прессорный эффект	Снижение депрессорный эффект
Повышение АД	

двигательного аппарата. Также в настоящее время есть данные о причастности ИР к развитию структурных и функциональных изменений миокарда. Проведены исследования, доказывающие взаимосвязь ИР и гипертрофии ЛЖ или увеличения его массы у лиц без СД [28, 29]. В одном исследовании 140 пациентов с СД уровень тощакового плазменного инсулина оказался самым сильным независимым показателем массы ЛЖ у всех обследуемых лиц. В исследовании на крысах было выявлено, что ИР влияет на увеличение повреждения сократительной функции миокарда [30]. В более крупном исследовании (число участников – 2623) ИР была ассоциирована только с увеличенной массой ЛЖ, и эта взаимосвязь объяснялась ожирением [31].

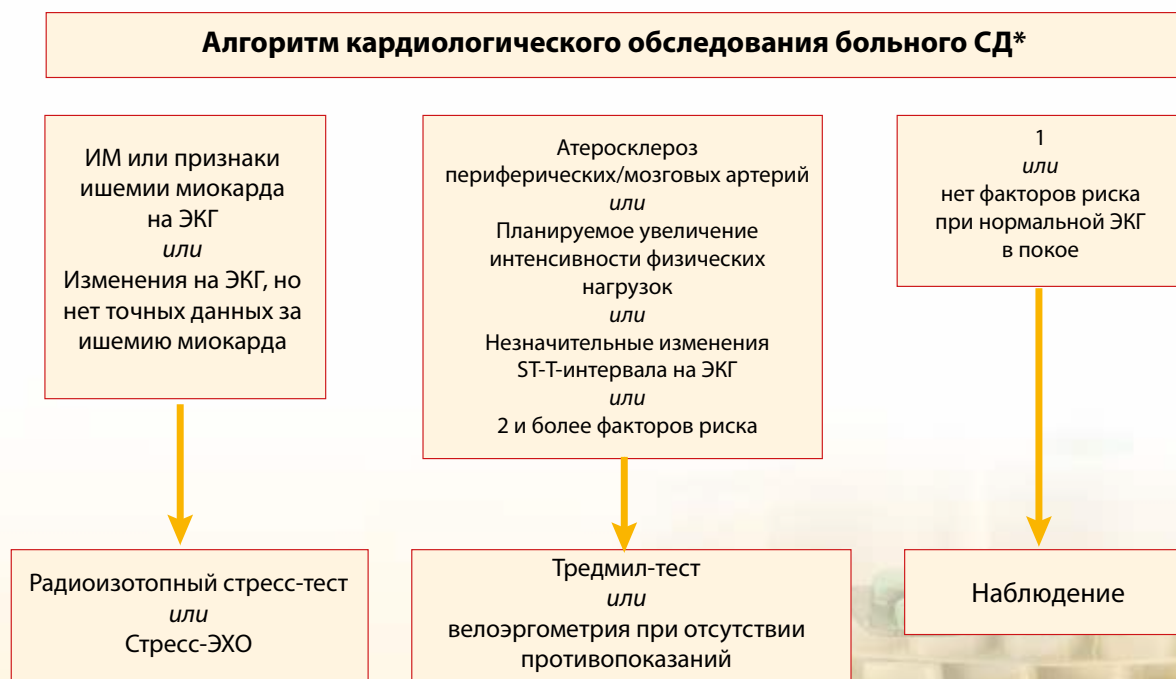
Также нельзя не затронуть тему гипогликемии. Ее влияние на увеличение сердечно-сосудистой смертности полноценно обосновано множеством различных механизмов. Во-первых, происходит изменение реологии – увеличение коагуляции крови и количества эритроци-

тов, приводящих к увеличению вязкости крови. Во-вторых, повышается концентрация эндотелина и С-реактивного белка, активируется симпатoadrenalовая система (увеличивается ЧСС и АД), усиливается вазоконстрикция и уменьшается вазодилатация (гипоксия, нарушение кровоснабжения миокарда, аритмии) [32]. Помимо этого в условиях недостатка глюкозы происходит снижение АТФ, провоцирующее гипоксию и снижение ритма сердца с удлинением интервала QT [33, 34]. Ну и, естественно, перенесенная гликемия снижает адаптацию организма к стрессу.

В исследовании Bode 101 пациенту проводили суточное мониторирование глюкозы в течение 12 дней. Больные, включенные в это исследование, не были осведомлены о результатах измерений глюкозы, а ведь они стали уникальными, поскольку было очевидно, что пациенты с 9-кратным контролем в течение суток по глюкометру пребывали в эугликемическом диапазоне всего 65% времени. Почти треть времени больные находились в

гипергликемическом состоянии. Кроме того, были получены данные об эпизодах гипогликемии, на долю которых приходилось около 8% времени. Значимым фактором является то, что зарегистрированные случаи гипогликемии чаще происходили в ночные часы, что, по данным современной литературы, очень опасно в плане развития сердечно-сосудистых катастроф. В подтверждение можно привести пример суточного мониторирования гликемии пациента 70 лет с СД 2-го типа после перенесенного ИМ. Пациент находился на базисно-болюсной инсулинотерапии. У этого больного было установлено повышение уровня глюкозы в крови в утреннее время вследствие бессимптомных длительных ночных гликемий, не без влияний которых через 2 дня после обследования у него развился повторный ИМ.

В 2009 г. в Ливерпульском университете проводилось исследование по влиянию гипогликемии на динамику ЭКГ. 25 пациентам одномоментно проводили мониторирование ЭКГ и гликемии. Выявлено, что



*Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 6-й вып. М., 2013. С. 52

13 эпизодов ночной гипогликемии сопровождались удлинением интервала QT до 445 ± 23 мс, тогда как при нормогликемии он оставался нормальным. Сходные данные были получены еще в нескольких исследованиях, где было зафиксировано, что гипогликемия сопровождается удлинением интервала QT и депрессией сегмента ST.

Нарушения гликемии у пациентов с СД не ограничены только гипер- или гипогликемиями, они включают также и вариабельность показателя глюкозы крови. Много исследований показало, что лабильность уровня гликемии – это независимый фактор увеличения смертности у пациентов. В недавнем исследовании Krinsley говорилось о связи вариабельности гликемического профиля и смертельных исходов. Летальность при низкой вариабельности составила 12,1% и увеличивалась до 19,9%, 27,7% и 37,8% во втором, третьем и четвертом квартилях [42]. В 2008 г. Ceriello и соавт. выявили, что пики гликемии у пациентов с СД 2-го типа приводят к более значительному высвобождению 3-нитрозина-маркера оксидативного стресса и 8-изопростагландин F_{2a} (маркера оксидативного стресса), чем при стабильно высоком уровне гликемии. Соответственно, это повышало риск ССЗ по сравнению с постоянной гипергликемией [43].

Кстати, затронув тему окислительного стресса, необходимо осветить и его вклад в развитие ССЗ. Множество работ последних лет указывают на связь таких заболеваний, как атеросклероз, ИБС, АГ, СД 2-го типа, с ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации, опосредованной уменьшением эндотелиальной продукции или биодоступности оксида азота (NO). При окислительном стрессе происходит повышенное образование свободных радикалов (реактивных производных кислорода) и/или снижение антиоксидантной активности, что нарушает баланс

окислительно-восстановительных реакций и приводит к серьезным изменениям клеточной функции с последующим повреждением структуры клеток. При участии свободных радикалов также усиливается перекисное окисление липидов, вследствие чего наступает дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой. А это все может играть важную роль в снижении коронарного резерва у больных АГ с ангиографически неповрежденными коронарными артериями.

Кроме этого, СД – это причина непосредственного поражения сердечной мышцы (диабетической кардиомиопатии), приводящей к развитию ХСН и нарушению функции левого желудочка. Помимо упоминавшегося ранее атеросклероза поражение миокарда вызывают специфические изменения: микроангиопатии и нейропатии. ХСН и СД 2-го типа присутствуют у трети пациентов. ХСН в 2–3 раза чаще развивается у лиц с СД, нежели без него. В российском исследовании ЭПОХА звучало следующее: наличие сердечной недостаточности – предиктор развития в дальнейшем СД. Среди больных ХСН III–IV функционального класса – 15,8% лиц с СД.

По данным Фремингемского исследования, СН встречается в 4 раза чаще у мужчин и в 8 раз чаще у женщин с СД 2-го типа в возрасте до 65 лет, чем в общей популяции [35]. Ежегодно СН развивается у 3,3% больных СД 2-го типа, не имевших ранее признаков СН [36]. В исследованиях SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) и RESOLVD (Randomized Evaluation for Strategies of Left Ventricular Dysfunction) СД был независимым фактором риска повышенной смертности. В DIGAMI СН стала наиболее частой причиной летального исхода среди пациентов с СД

Наиболее высокий риск имеется у мужчин в возрасте ≥ 45 лет, женщин ≥ 50 лет, а также мужчин < 45 лет и женщин < 50 лет при наличии одного и более из следующих факторов риска:*

- диабетические микроангиопатии (нефропатии и ретинопатии);
- сочетание нескольких факторов риска или очень высокий уровень отдельных факторов риска (ХЛНП $> 5,0$ ммоль/л; систолическое АД > 180 мм рт.ст.);
- наличие ближайших родственников с ранними коронарными или цереброваскулярными осложнениями;
- длительность СД > 15 лет при возрасте > 30 лет

*Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 6-й вып. М., 2013. С. 50

2-го типа и ИМ в анамнезе и обусловила 66% смертельных случаев в год.

Большинством исследователей признается, что первым доклиническим признаком нарушения сердечной деятельности при СД 2-го типа служит диастолическая дисфункция левого желудочка [40, 41]. Исследование, проведенное в России под руководством А.М. Мкртумяна, С.В. Подачиной и М.А. Свиридовой, подтвердило зависимость диастолической дисфункции и состояния эндотелиальной функции от длительности СД. Распространенность этих состояний была намного выше при стаже СД более 5 лет – 50% и 75% соответственно. В то время как у лиц, страдающих СД менее 5 лет, частота диастолической дисфункции составила 37%, а эндотелиальной – 50%.

Помимо связи уровня гликемического контроля с ССЗ существуют и другие предикторы. Исследователи рассматривают роль диабетической автономной полинейропатии (ДАН) в качестве отягощающего фактора. ДАН увеличивала риск внезапной сердечной смерти, что было продемонстрировано в исследованиях UK-HEART, ATRAMI и др.

Следствия влияния ДАН:

- Развитие безболевой ишемии за счет поражения афферентных волокон. По данным Р. Kempler, при холтеровском мониторировании выявлено 64,7% «немой» ишемии миокарда у пациентов с СД в сочетании с ДАН, в то время как при ее отсутствии – 4,1%.
- Повышение риска развития аритмии за счет снижения протективного действия парасимпатической системы [44].
- Нарушение суточного профиля АД в виде его недостаточного снижения в ночные часы, что является фактором

риска поражения органов-мишеней и внезапной смерти. Отличия между СД 1-го и СД 2-го типа связаны с различиями в течении ДАН: при СД 2-го типа симптомы появляются, предшествуя моменту манифестации заболевания. Вероятней всего, это связано с более длительной продолжительностью метаболических нарушений при СД 2-го типа. Ранняя диагностика ДАН позволит верифицировать пациентов с высоким риском безболевой ишемии миокарда и внезапной смерти.

В заключение следует отметить, что СД представляет колоссаль-

ную проблему для здоровья населения всех стран мира, ведь рост заболеваемости позволил говорить о глобальной эпидемии. Ведение пациентов с СД и ССЗ представляет большую сложность как для кардиолога и терапевта, так и эндокринолога. На сегодняшний день крайне актуально создание совместными усилиями четких оптимальных и безопасных алгоритмов ведения подобных больных. И при этом во всех случаях подход к каждому человеку должен быть индивидуальным. В связи с этим врачу любой специальности необходимо знать все те особенности течения СД, о которых говорилось ранее. ■

Список литературы

1. Morris N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetol.* 2001. Vol. 44 (Suppl. 2). S. 14–21.
2. Herlitz J., Maimberg K., Karlson B.W. et al. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction // *Acta Med. Scand.* 1988. Vol. 224(1). P. 31–38.
3. Масляева Л.В., Старченко Т.Г. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных с гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // *Материалы первого всероссийского съезда аритмологов.* М., 2005. С. 72–74.
4. Osgren C.J. et al. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community // *Obes. Metab.* 2004. Vol. 6. P. 367–374.
5. Rywic S.L. et al. Heart failure in patients seeking medical help in outpatients clinics. Pt I. General characteristics // *Eur. J. Heart Fail.* 2000. Vol. 2, №4. P. 413–421.
6. Нестерова И.В. и др. Аритмологическая характеристика больных с ХСН при сохраненном синусовом ритме и подход к ее улучшению // *Вестник аритмологии.* 2–3. №31. С. 20–25.
7. Измайлов А.Д., Коломин Е.Ю., Карпов Р.С. Сравнительная оценка эпизодов ишемии миокарда и нарушения ритма сердца по результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с гипертонической болезнью с инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Вестник аритмологии.* 2000. №3. С. 21–25.
8. Ryden L., Standl E., Bartnic M. et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology; European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28(1). P. 88–136.
9. Woodward M., Patel A., Zoungas S. et al. Does glycemic control offer similar benefits among patients with diabetes in different regions of the world? Results from the ADVANCE trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34(12). P. 2491–2495.
10. Low fasting plasma glucose levels as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality // *Circulation.* 2000. Vol. 101. P. 2047–2052.
11. Drzewoski J., Zurawska-Klis M. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6. And tumor necrosis factor-alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22(10). P. 1921.
12. Papanas N., Tziakas D., Chalikias G. et. al. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients // *Diabetes Metab.* 2006. Vol. 32(4). P. 344, 671–674.
13. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al., ADVANCE Collaborative Group 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 2560–2572.
14. Intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. №9131. P. 837–853.
15. Давыдов А.Л., Баранова Л.Ю. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных с сахарным диабетом типа 2 // *Проблемы эндокринологии.* 2005. №3. С. 21–25.
16. Николаев Н.А. и др. Внезапная коронарная смерть // *Сердце.* 2006. Т. 56, №5. С. 265–267.
17. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation // *Thromb. J.* 2003. Vol. 1, №1. P. 4.
18. Mazzone T., Chait A., Plutsky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: Insights from mechanistic studies // *Lancet.* 2008. Vol. 371. P. 1800–1809.

19. Meier M., Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies // *Vasc. Health Risk. Manag.* 2009. Vol. 5. P. 859–871.
20. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 229–234.
21. Coutinho M., Genstein H.C. The relationship between glucose and incident cardiovascular events; met regression analysis of published data 20 studies of 95783 individuals followed for 124 years // *Diabetes Care.* 1999. P. 223–240.
22. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2006. Vol. 3(3). P. 147–158.
23. Hemmingsen B., Lund S., Wetterslev J., Vaag A. Oral hypoglycaemic agents, insulin resistance and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161. P. 1–9.
24. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // *Сердце.* 2004. №1(13). С. 36–40.
25. Johnson J.A., Simpson S.H., Majumdar S.R., Toth E.L. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. P. 2244–2248.
26. Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. М.: Медпрактика, 2000. 104 с.
27. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
28. Paternostro G., Pagano D., Gnechi-Ruscone T. et al. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy // *Cardiovasc. Res.* 1999. Vol. 42. P. 246–253.
29. Davis C.L., Kapuku G., Snieder H. et al. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in healthy young people // *Am J. Med. Sci.* 2002. Vol. 324. P. 72–75.
30. De Kreutzenberg S.V., Avogaro A., Tiengo A. et al. Left ventricular mass in type 2 diabetes mellitus. A study employing a simple ECG index: the Cornell voltage // *J. Endocrinol. Invest.* 2000. Vol. 23. P. 139–144.
31. Hintz K.K., Ren J. Prediabetic insulin resistance is not permissive to the development of cardiac resistance to insulin-like growth factor I in ventricular myocytes // *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2002. Vol. 55. P. 89–98.
32. Investigating the dual nature of endothelin-1: ischemia or direct arrhythmogenic effect / T. Szabo, B. Merkely // *Life Sci.* 2000. Vol. 66, №26. P. 2527–2541.
33. Dead in bed syndrome – a hypothesis // *Diabetes Obes. Metab.* 2006. Vol. 8. P. 261–263.
34. Lee S.P. et al. Influence of autonomic neuropathy on QT interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes // *Diabetes.* 2004. Vol. 53. P. 1535–1542.
35. Kannel W.B., McGee D.L., Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study // *JAMA.* 1979. Vol. 241. P. 2035–2038.
36. Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R. et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. P. 1614–1619.
37. Абдалкина Е.Н. Состояние диастолической функции миокарда левого желудочка у больных ИБС с нарушенной толерантностью к глюкозе // Третий Российский диабетологический конгресс. Тез. докл. М., 2004. С. 17–218.
38. Дедов И.И., Александров А.А., факторы риска ИБС у больных сахарным диабетом 2 типа: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции // *Качество жизни. Медицина.* 2003. №2. 34 с.
39. Juutilainen A. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk // *Diabet. Care.* 2004. Vol. 27. P. 2898–2904.
40. Schannwell C.M., Schneppegeim M., Perings S. et al. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy // *Cardiol.* 2002. Vol. 98. №1–2. P. 33–39.
41. Cabou C., Campistron G., Marsollier N. et al. Brain glucagonlike peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity // *Diabetes.* 2008. Vol. 57, №10. P. 2577–2787.
42. Krinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36. P. 3008–3013.
43. Ceriello A. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // *Diabetes.* 2008. Vol. 57, №5. P. 1349–1354.
44. Palatini P., Julius P., Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease // *Curr. Hypertens. Rep.* 2009. Vol. 11, №3. P. 199–205.
45. Ihnat M.A., Kaltreider R.C., Thorpe J.E. Attenuated superoxide dismutase induction in retinal cells in response to intermittent high versus continuous high glucose // *Am. J. Biochem. Biotech.* 2007. Vol. 3. P. 16–23.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 13/2014.

www.rmj.ru

Около 80% больных СД 2 типа имеют сопутствующую АГ

В настоящее время наблюдается частое сочетание таких двух распространенных, прогностически неблагоприятных и трудно поддающихся лечению заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа. В авторском мастер-классе профессор Г.П. Арутюнов (зав. кафедрой внутренних болезней РНИУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва) представил доказательства имеющейся отчетливой двусторонней причинно-следственной связи между ними и достоверное ухудшение прогноза при сочетании АГ и СД 2 типа и новые терапевтические возможности.



Во всем мире СД 2 типа представляет важнейшую медико-социальную проблему не только по причине высокой распространенности и темпов прогрессии численности больных. СД 2 типа характеризуется хроническим, прогрессирующим течением, ассоциирован с высокой инвалидизацией ввиду развития многочисленных микро- и макрососудистых осложнений, а также сохранения лидирующих позиций среди основных причин смерти. Обобщенные данные многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что около 80% больных СД 2 типа имеют сопутствующую АГ, что обусловлено общими патогенетическими механизмами указанных заболеваний и сопровождается развитием сходных метаболических и сосудистых нарушений.

Профессор Григорий Павлович Арутюнов отметил, что выбор антигипертензивных препаратов у больных СД 2 типа имеет особое значение, поскольку это заболевание накладывает целый ряд огра-

ничений к применению того или иного лекарственного средства. Докладчик также акцентировал внимание на необходимости учитывать спектр его побочных действий, воздействие на углеводный и липидный обмен, а также наличие сопутствующих сосудистых осложнений у больного. Поэтому антигипертензивные препараты при лечении больных СД должны отвечать повышенным требованиям: обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов; не нарушать углеводный и липидный обмен; обладать кардиопротективным и нефропротективным действием; не ухудшать течение других (несосудистых) осложнений СД.

Григорий Павлович напомнил, что снижение АД должно происходить медленно, постепенно достигая целевых уровней в течение 30 дней. Особенно осторожно следует проводить лечение пожилых больных, а также перенесших мозговой инсульт и инфаркт миокарда (ИМ).

Количество и конкретный выбор назначаемых препаратов зависят от исходной величины АД, длительности АГ, сопутствующих заболеваний, суммарного риска.

Лектор представил клинические «ниши» комбинированных гипотензивных препаратов:

- иАПФ+ТД=ХСН, диабетическая и недиабетическая нефропатия, МАУ, СД, МС, пожилые, ИСАГ;
- иАПФ+АК=ИБС, ГЛЖ, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия, СД, МС, пожилые, ИСАГ;
- БРА+ТД=ХСН, недиабетическая нефропатия, МАУ, ГЛЖ, СД, МС, пожилые, ИСАГ, кашель при приеме иАПФ.

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИСАГ – изолированная систолическая АГ; МС – метаболический синдром; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; МАУ – микроальбуминурия; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ТД – тиазидные диуретики; АК – антагонисты кальция; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Вследствие того, что макрососудистые осложнения СД развиваются раньше, чем микрососудистые, 75-80% больных СД умирают от сердечно-сосудистых катастроф. У больных СД риск смерти от всех причин повышается в 2 раза, а от сердечно-сосудистых – в 3 раза. Риск смерти выше у женщин с СД по сравнению с мужчинами и у больных моложе 50 лет по сравнению со старшими. Повышение смертности приводит к уменьшению продолжительности жизни больных СД на 12-14 лет.

В Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases/European Society of Cardiology 2013 отмечено, что распространенность АГ у пациентов с СД 1 типа составляет 49%, а у пациентов с СД 2 типа 60%, причем АГ вызывает четырехкратное увеличение сердечно-сосудистого риска у людей с сахарным диабетом.

СД рассматривают с точки зрения кардиоваскулярного риска как «эквивалент» ишемической болезни сердца. Наличие СД также значительно повышает риск развития инсульта. Анализ данных о 698 782 пациентах, участвовавших в 102 проспективных исследованиях, показал повышение риска ишемического инсульта в 2,27 раза, геморрагического инсульта – на 56%. Кроме того, СД усугубляет когнитивные нарушения после перенесенного инсульта, повышает риск смерти и повторного инсульта.

Определены больные СД наиболее высокого сердечно-сосудистого риска. В мета-анализах крупных рандомизированных исследований выделены два фактора, определяющие

наиболее высокий риск у больных СД: наличие сердечно-сосудистых заболеваний или диабетической болезни почек (ДБП). При наличии сердечно-сосудистого заболевания общая смертность дополнительно повышается в 3 раза, сердечно-сосудистая – в 5 раз, частота развития инфаркта миокарда – в 4 раза, инсульта – в 2 раза.

В связи с этим терапия больных СД направлена в первую очередь на предотвращение кардиоваскулярных катастроф и во вторую – на профилактику микро-васкулярных осложнений.

Рандомизированное исследование ACCORD убедительно продемонстрировало важность выбора индивидуальных целей гликемического контроля для каждого пациента в зависимости от возраста, длительности СД 2 типа, наличия сердечно-сосудистых осложнений.

Перед исследователями стоял не менее значимый вопрос: снижение САД <120 мм рт.ст. приведет к большему снижению риска СС событий, чем снижение САД <140 мм рт.ст. у больных СД 2 типа?

Результаты исследования ACCORD BP показали: у пациентов с СД 2 типа с высоким риском сердечно-сосудистых событий, целевое снижение АД ниже 120 мм рт. ст. в сравнении с целевым снижением ниже 140 мм рт. ст. не снижало частоту фатальных и нефатальных основных сердечно-сосудистых событий композитной первичной точки (рис.1).

Полученные данные позволили предположить, что у больных сахарным диабетом 2 типа, а также у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе или

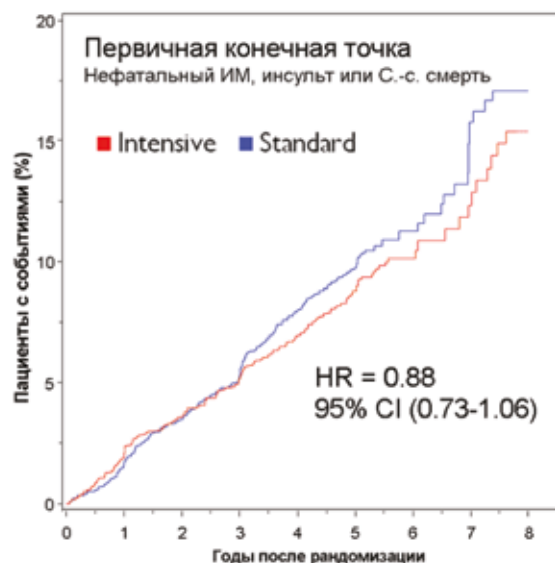


Рисунок 1.

повышенным уровнем глюкозы в крови натошак приемлемым желаемым уровнем систолического артериального давления (САД) может быть САД в диапазоне 130–135 мм рт. ст. Однако последствия более интенсивного снижения САД (менее 120 мм рт. ст.) по-разному влияли на риск развития осложнений, обусловленный поражением органов-мишеней: риск развития инсульта продолжал снижаться, но риск развития других осложнений макро- и микрососудистых заболеваний (осложнений заболеваний сердца, почек и сетчатки) не снижался, при этом частота развития тяжелых побочных эффектов даже увеличивалась.

Таким образом, возникла необходимость пересмотра целевых уровней АД для больных СД 2 типа и ИБС.

В настоящее время проведено достаточное количество крупных исследований, в которых достоверно показано, что при равной степени снижения АД различные группы препаратов оказывают совершенно разное влияние на прогноз у пациентов с АГ. Это связано как с различием механизмов снижения АД, так и с воздействием на сопутствующие состояния. В частности, правомочность этой гипотезы подтверждают результаты исследования INVEST, представленные 17 марта 2010 г. на сессии АСС в г. Атланта (США). В этом исследовании показано, что, несмотря на достижение целевого уровня САД <130 мм рт.ст. у пациентов с высоким и очень высоким СС риском не доказано снижение СС событий, не уменьшается риск развития терминальной ХПН у больных нефропатией, а также возможно развитие феномена J-кривой.

Лечение артериальной гипертензии должно проводиться одновременно с немедикаментозной терапией. Очень важно донести до больных, что лечение АГ, как и СД, проводится постоянно и пожизненно, и необходимо соблюдать следующие методы коррекции АД:

- ограничение употребления поваренной соли до 3 г/сут.;
- снижение массы тела (при индексе массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²);
- употребление алкоголя не более 30 г/сут для муж-

чин и 15 г/сут для женщин (в пересчете на спирт);

- отказ от курения;
- аэробные физические нагрузки по 30-40 мин 3-4 раза в неделю.

Если при соблюдении вышеуказанных немедикаментозных методов лечения уровень АД стабильно превышает 130/80 мм рт. ст., то необходимо начать прием антигипертензивных препаратов.

Учитывая такие низкие целевые уровни давления (130/80 мм рт. ст.), практически 100% пациентов с СД должны получать комбинированную терапию. Если у больного с СД сопутствуют постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), острый коронарный синдром (ОКС), ИБС, стенокардия, ХСН, тахикардические нарушения ритма сердца (НРС), то без β -блокаторов (ББ) не обойтись.

Клиническими данными подтверждено снижение общей смертности у больных СД 2 типа в течение года после ИМ на фоне ББ на 23%, у больных ХСН и СД 2 типа на 16%.

В нескольких исследованиях продемонстрировано отсутствие негативных метаболических эффектов у больных СД и АГ при использовании высокоселективного β_1 -адреноблокатора бисопролола (Конкора).

В чем преимущества бисопролола в лечении АГ с СД 2 типа?

Бисопролол стабильно сохраняет эффект более суток при однократном приеме, при длительном лечении не наблюдается толерантности, а по влиянию на углеводный обмен у больных с АГ и инсулин-независимым сахарным диабетом (ИНСД) не уступает плацебо. Кроме того, бисопролол – это ББ, который не ухудшает бронхиальную проходимость в дозах до 20 мг/сут.

Какие препараты для лечения гипертензии предпочтительнее при СД?

По мнению спикера β -блокаторы (Конкор).

Далее лектор ознакомил присутствующих с алгоритмом назначения сахароснижающих препаратов. Профессор Арутюнов подчеркнул, что

Алгоритм регулярно обновляется в соответствии с новыми данными и рекомендациями по лечению больных сахарным диабетом, базирующимися на международном и отечественном опыте оказания помощи этим пациентам, включая рекомендации ВОЗ, IDF, ADA, AACE, ISPAD, РАЭ, а также результатах завершенных международных (ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS) исследований.

В новом издании Алгоритмов (2013 г.) сделан акцент на персонализированный подход к выбору целей терапии, контроль углеводного обмена, уровень артериального давления, обновлены позиции, касающиеся лечения сосудистых осложнений сахарного диабета, внесены новые положения Консенсуса Российской ассоциации эндокринологов. В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД.

Совместные Рекомендации Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes – ADA/EASD) по контролю гликемии у больных СД 2 типа определили целевой уровень гликемии: HbA1c <7%; согласно IDF – HbA1c должен быть <6,5%.

Индивидуальный подход к больному и, соответственно, определение индивидуального целевого уровня HbA1c должны являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения.

При выборе индивидуального целевого уровня HbA1c в первую очередь следует учитывать:

- возраст пациента;
- ожидаемую продолжительность жизни;
- наличие тяжелых осложнений;
- риск развития тяжелых гипогликемий.

Начинать лечение можно с монотерапии. Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий (метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)); при наличии ожирения и артериальной гипертензии предпочтительны аГПП-1, в связи с эффективным снижением массы тела и

уровня систолического АД.

При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с других классов сахароснижающих препаратов. Эффективным считается темп снижения HbA1c >0,5% за 6 мес. наблюдения.

При исходном HbA1c 7,6-9,0% начинать лечение рекомендуется с комбинации двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни.

К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина (базового препарата, снижающего инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: иДПП-4, аГПП-1, препаратов сульфонилмочевины (СМ) или глинидов. Эффективным считается темп снижения HbA1c >1,0% за 6 мес. наблюдения.

В случае исходного HbA1c >9,0% ситуация характеризуется наличием выраженной глюкозотоксичности, для снятия которой необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП)). В редких случаях, когда в «дебюте» заболевания определяется уровень HbA1c более 9%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии (инсулинорезистентность, секрецию инсулина и секрецию глюкагона). Эффективным считается темп снижения HbA1c \geq 1,5% за 6 мес. наблюдения.

Практически все рекомендации для лечения сахарного диабета 2 типа (ADA/EASD, NICE, а также российский Проект) в качестве препарата первой линии рекомендуют использовать метформин. Эта рекомендация основана преимущественно на данных Проспективного британского исследования сахарного диабета 2 типа (UKPDS – UK Prospective Diabetes Study), показавшего снижение частоты микро- и

макрососудистых осложнений на фоне приема метформина.

При анализе результатов UKPDS было выявлено, что метформин снизил риск возникновения ИМ на 39%. В основе снижения риска развития ИМ в первую очередь лежало уникальное влияние метформина на гемостаз (тромбообразование). К положительным качествам метформина можно также отнести: снижение относительного риска развития СС событий у пациентов с СД 2 типа; наличие пролонгированного кардиопротективного действия (эффект накопления); выраженное антигипергликемическое действие; способность стабилизировать вес тела (в отличие от многих сахароснижающих препаратов).

Возможности диабетологов в повышении приверженности пациентов к терапии метформином значительно расширились с появлением лекарственной формы метформина пролонгированного высвобождения, успешно реализованной в препарате Глюкофаж®XR (производитель МЕРК САНТЭ с.а.с., Франция для Такеда). Это стало возможным благодаря разработке инновационной технологии лекарственной формы с применением двухслойной гелевой системы, которая способствует дозированному высвобождению метформина из таблетки в кишечник за счет постепенной диффузии из геля. При применении таблетки Глюкофаж®XR во время вечернего приема пищи двухслойная гелевая система позволяет повторить физиологический профиль работы ЖКТ, так как поступление пищи из желудка в ночное время в норме более медленное. Следовательно, Глюкофаж®XR обеспечивает более плавное и пролонгированное поступление действующего вещества в кровяное русло по сравнению с обычной формой метформина. Также важно, что уровень метформина в крови, который достигается при приеме таблеток Глюкофаж®XR, практически не зависит от выраженности перистальтики или pH желудочного сока. Это помогает минимизировать вариабельность биодоступности мет-

формина из таблеток Глюкофаж®XR у пациентов с СД 2 типа, которые нередко страдают гипо-/атонией ЖКТ и гипоацидностью на почве автономной диабетической невропатии.

Эффективность и лучшая переносимость Глюкофажа®XR были подтверждены в ряде клинических исследований с участием значительной популяции пациентов с СД 2 типа. В клинических исследованиях изучались также различные схемы дозирования Глюкофажа®XR.

Представленные аудитории результаты клинических исследований по изучению влияния Глюкофажа®XR на уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), эффективности, липидоснижающей активности препарата, а также частоте гастроинтестинальных побочных эффектов, позволили лектору сделать следующие выводы:

- Глюкофаж®XR – единственный метформин пролонгированного действия с возможностью применения 1 раз в сутки;
- лучшая переносимость Глюкофажа®XR в сравнении с обычным метформином (снижение частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ на 50%);
- Глюкофаж®XR – оригинальный препарат;
- Глюкофаж®XR – базовый препарат в лечении сахарного диабета.

Далее докладчик отметил, что сердечно-сосудистые осложнения и смертельный исход более часто встречаются у пациентов с гипогликемическими эпизодами (особенно, тяжелыми гипогликемиями).

Риски интенсивной сахароснижающей терапии, имеющей целью предупредить развитие сосудистых осложнений диабета, могут превысить ожидаемую пользу по мере увеличения длительности диабета, возраста пациента и наличия уже имеющихся сосудистых осложнений.



Результаты исследования ACCORD показали, что чрезмерно быстрое или агрессивное регулирование терапии ассоциировано с повышенным риском развития гипогликемий и смертности от сердечно-сосудистых причин.

Недавно завершились исследования, результаты которых показали нецелесообразность снижения HbA1c до более низких уровней. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при снижении уровня глюкозы ниже 3,9 ммоль/л резко возрастает.

Григорий Павлович напомнил, что повышение уровня гликозилированного гемоглобина ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и уровень глюкозы ниже 3,9 ммоль/л инициирует гипогликемические эпизоды, которые в свою очередь чреваты потерей сознания, развитием судорог, комы и даже смертельным исходом.

Пероральный гипогликемический препарат Глюкофаж®XR снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии.

В завершении российский эксперт подчеркнул, что в настоящее время в распоряжении врачей-клиницистов имеется достаточно широкий спектр лекарственных препаратов для коррекции гипергликемии, алгоритмы управления СД 2 типа, являющиеся ориентирами при выборе путей и целей терапии. Однако качество управления СД 2 типа не ограничивается только достижением хорошего гликемического контроля, оно также зависит и от успешной терапии сердечно-сосудистых нарушений. ■

Подготовила Айгуль Рахметова

Особенности поражения артерий нижних конечностей и клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей и хронической болезнью почек



Аюбова Н.Л., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Манченко О.В., Дедов И.И.
ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

Увеличение числа пациентов с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) приводит к росту распространенности заболеваний периферических артерий (ЗПА) и критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [1, 2]. СД и ЗПА являются факторами риска сердечно-сосудистых событий, ампутаций и смертности среди больных с ХБП [3, 4]. Согласно результатам проспективных исследований, диабетическая нефропатия является предиктором развития язвенных дефектов и ампутаций нижних конечностей [5, 6], а прогрессивное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) сопровождается большей частотой язвенно-некротических поражений стоп [7]. Кроме того, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что выявление клинических симптомов КИНК, образование трофических язв и проведение высоких ампутаций нижних конечностей у больных СД с ХБП ассоциированы с началом заместительной терапии программным гемодиализом [8, 9].

Цель. Оценить выраженность кальциноза артерий нижних конечностей, проанализировать отдаленные результаты чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики (ЧТБА) и клинические исходы у пациентов с сахарным диабетом (СД), критической ишемией нижних конечностей (КИНК) и хронической болезнью почек (ХБП).

Материалы и методы. У 48 пациентов без ХБП и 46 пациентов с ХБП и КИНК проведена бесконтрастная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) нижних конечностей для количественной оценки степени кальциноза артерий голени, анализ отдаленных исходов ЧТБА артерий нижних конечностей.

Результаты. Отдаленные клинические исходы ЧТБА достоверно хуже в группе пациентов с ХБП, чем у лиц без ХБП. Тем не менее, сохранение конечности и выживаемость обследуемых групп пациентов за 2-летний период наблюдения достигают удовлетворительных значений – 74% и 72% соответственно.

Заключение. Несмотря на технические трудности ЧТБА у больных СД, КИНК с нарушением выделительной функции почек, эндоваскулярное вмешательство позволяет избежать высокой ампутации конечности и повысить выживаемость в большинстве случаев.

В последнее время в связи с активным внедрением и совершенствованием эндоваскулярных технологий, чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика (ЧТБА) стала методом выбора при лечении окклюзирующих поражений артерий нижних конечностей у пациентов с СД и КИНК, включая протяженные окклюзии артерий голени, характерные для больных с ХБП. Однако диффузное атеросклеротическое поражение в сочетании с выраженным медиакальцинозом сосудистой стенки у пациентов с СД и ХБП обуславливает тяжесть морфологической картины поражений артериального русла [1, 10–12] и осложняет проведение реваскуляризации при развитии КИНК. Вопросы, связанные с эффективностью

ЧТБА, у этой категории пациентов остаются открытыми. В современных исследованиях редко оцениваются отдаленные результаты эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов с СД и ХБП. Кроме того, представляют интерес клинические исходы ЧТБА по частоте смертности, рецидивам КИНК и ампутациям у данной категории больных.

Целью настоящего исследования являлась оценка выраженности кальциноза артерий нижних конечностей, анализ отдаленных результатов ЧТБА и клинических исходов у пациентов с СД, КИНК и ХБП.

Материалы и методы

С сентября 2011 г. по февраль 2013 г. в исследование было включено 94 пациента с СД и КИНК. Всеми больными подписано информированное согласие на участие в исследовании. У всех обследованных диагноз КИНК устанавливался согласно критериям TASC II (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) [13], при наличии специфических признаков ишемии, асимметрии или отсутствии пульсации на артериях стопы проводилось измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), транскутанная оксиметрия. Степень окклюзирующих поражений артерий нижних конечностей диагностировалась с помощью ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) с применением

режимов цветового и энергетического картирования, В-режима, а также критериев спектрального анализа [14, 15]. ЧТБА артерий нижних конечностей проводилась с использованием ангиографической системы Angiograph Artis (Siemens) в течение 1 недели от выполнения УЗДС. Тяжесть КИНК оценивалась согласно классификации Рутерфорда [16].

Пациенты были разделены на две группы: в группу А выделены пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин./1,73 м² и в группу В – с СКФ < 60 мл/мин./1,73 м². Стадия ХБП устанавливалась согласно классификации KDOQI (Клинические практические рекомендации по хроническому заболеванию почек: Оценка, Классификация и Стратификация. National Kidney Foundation, 2002) [17]. Всем пациентам проводилась бесконтрастная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) нижних конечностей для количественной оценки степени кальциноза артерий голени на 16-спиральном аппарате МСКТ (SOMATOM Siemens, Germany). Исследование проводилось одновременно для двух конечностей с визуализацией передней большеберцовой, задней большеберцовой и малоберцовой артерий голени (рис. 1 А, Б, 2). Индекс кальциноза тибиальных артерий определялся с помощью стандартного программного обеспечения для расчета коронарного кальция. Количественная оценка

уровня кальция проводилась с использованием модифицированной системы Агатстона. Индекс тиббиального кальция (ИТК) для каждой голени складывался из величин, полученных для трех берцовых артерий.

Динамическое наблюдение включало контрольное УЗДС пролеченных артериальных сегментов через 1, 3 и 6 месяцев, а затем каждые 6 месяцев после интервенционного вмешательства с оценкой стандартных конечных клинических точек. При выявлении морфологических рестенозов пролеченного артериального сегмента пациенту проводилось дальнейшее динамическое наблюдение с помощью УЗДС. Повторная ЧТБА выполнялась у пациентов с выявленными реокклюзиями артерий нижних конечностей только в случае возобновления клинических симптомов и признаков КИНК. Длительность наблюдения составила 18 ± 6 месяцев. Дизайн исследования представлен на рис. 3.

Статистический анализ данных проводился при помощи программы SPSS 9.0. Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 . Оценка отдаленных результатов после оперативного лечения оценивалась с помощью кривых дожития Kaplan-Meier с применением log-rank теста.

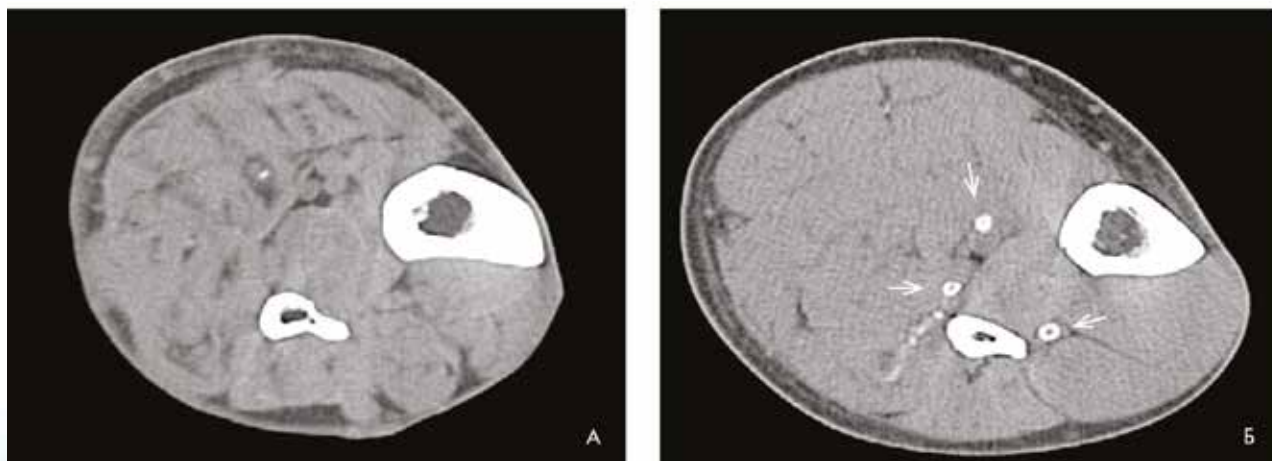


Рисунок 1. Выраженный кальциноз тиббиальных артерий у пациента с нарушением азотовыделительной функции почек (Б) по сравнению с пациентом без ХБП (А). Стрелками указаны кальцинированные артерии голени



Рисунок 2. Выраженный протяженный кальциноз тибиальных артерий у пациента с терминальной стадией ХБП на мультиспиральной компьютерной томограмме

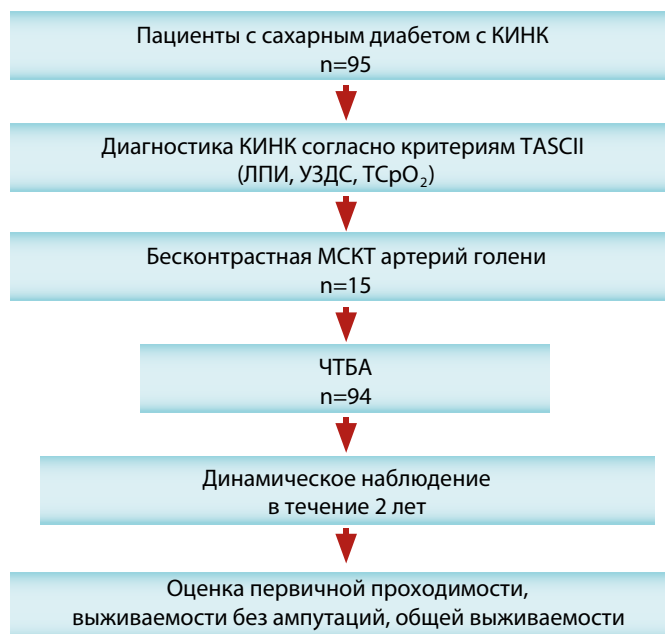


Рисунок 3. Дизайн исследования

Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез при сравнении двух групп принимался равным 0,05.

Результаты

В группу А было включено 48 пациентов с СКФ > 60 мл/мин./1,73 м²: с ХБП0 23 (47%), ХБП1 9 (19%) и ХБП2 16 (33%) пациентов. В группу В вошли 46 пациентов с СКФ < 60 мл/мин./1,73 м². Среди них ХБП 3, 4 и 5-й стадии выявлена у 26 (56%), 3 (7%) и 17 (37%) пациентов соответственно. У 5 (5%) пациентов ранее проведена трансплантация донорской почки. 12 (13%) пациентов находились на лечении программным гемодиализом. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов в группе А составил 59,8±13,4 лет, в группе В – 57,6±14,2. Соотношение пациентов по типу 1/2 было следующим: 2/46 (4/96%) пациентов в группе А и 15/31 (33/67%) в группе В. Длительность диабета в среднем составила 17,8±10,6 лет в группе А, в группе В – 21,8±9,2 лет. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) был сопоставим в обеих группах и свидетельствовал о декомпенсации углеводного обмена – 8,0±0,8% и 7,9±1,15% соответственно. Тяжелая форма диабетической полинейропатии (ДПН) была диагностирована у 38 (80%) пациентов группы А и у 40 (87%) – группы В. Значения транскутанной оксиметрии были сопоставимы в обеих группах: 14,7 (10–19) мм рт.ст. в группе А, 13,2

(10–21) мм рт.ст. в группе В. Уровень ЛПИ ≤ 0,6 был зафиксирован у 15 (32%) и 14 (30%) пациентов в группах А и В соответственно.

При оценке распространенности сердечно-сосудистых заболеваний было отмечено, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) чаще встречалась в группе В: 27 (59%) в сравнении с группой А – 16 (33%). Диагноз инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе установлен у 9 (18%) пациентов группы А и у 11 (24%) группы В. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе имелось у 5 (10%) пациентов группы А и у 12 (26%) группы В. Инсулиноterapia проводилась 40 (83%) пациентам группы А и 43 (93%) группы В.

Частота тяжелых поражений нижних конечностей 6-й катего-

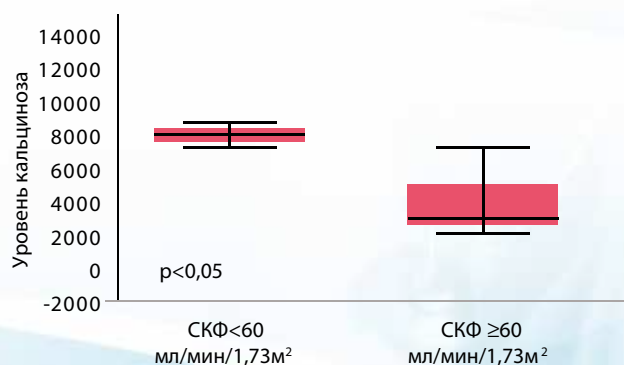


Рисунок 4. ИТК у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин./1,73 м² (группа А) и с СКФ < 60 мл/мин./1,73 м² (группа В)

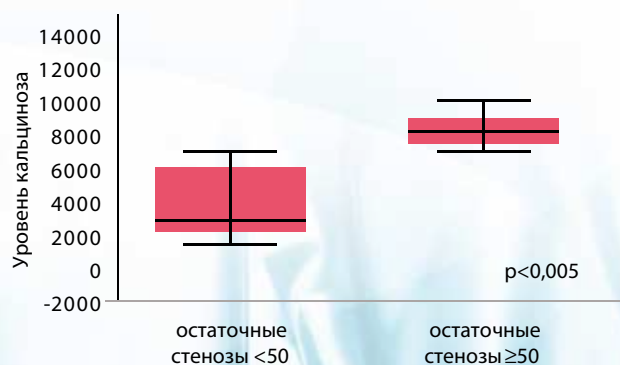


Рисунок 5. ИТК у пациентов с остаточными стенозами < 50% и ≥ 50%

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

	Группа А (n=48)	Группа В (n=46)	Все пациенты (n=94)
Мужчины/женщины, n (%)	19/29 (40/60)	22/24 (48/52)	41/53 (44/56)
Средний возраст, лет	59,8±13,4	57,6±14,2	57,2±14,2
СД 1/2 тип, n (%)	2/46 (4/96)	15/31 (33/67)*	17/77 (18/82)
Длительность диабета, лет	17,8±10,6	21,8±9,2	20±9,9
HbA1c, %	8,0±0,8	7,9±1,15	8,1±1,01
Сахароснижающая терапия: инсулин/ПССП, n (%)	40/8 (83/17)	43/3 (93/7)	83/11 (88/12)
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м²), n (%)	12 (25)	11 (24)	23 (24)
Курение, n (%)	5 (10)	3 (7)	8 (9)
ИМ/ИБС, n (%)	9/16 (18/33)	11/27 (24/59)	20/43 (21/46)
ОНМК, n (%)	5 (10)	12 (26)	17 (18)
ТсРО2, мм рт.ст.	14,7 [10–19]	13,2 [10–21]	14,3 [10–20]
ЛПИ<0,6, n (%)	15 (32)	14 (30)	29 (30)
Хроническая болезнь почек, стадия			
0, n (%)	23 (48)	0 (0)*	23 (24)
1, n (%)	9 (19)	0 (0)*	9 (10)
2, n (%)	16 (33)	0 (0)*	16 (17)
3, n (%)	0 (0)	26 (56)*	26 (28)
4, n (%)	0 (0)	3 (7)*	3 (3)
5, n (%)	0 (0)	17 (37)*	17 (18)
Программный гемодиализ, n (%)	0 (0)	12 (26)*	12 (13)
Трансплантация почки, n (%)	0 (0)	5 (11)*	5 (5)
Ретинопатия, II–III ст., n (%)	19 (39)	28 (61)*	47 (50)
Тяжелая нейропатия, n (%)	38 (80)	40 (87)	78 (83)
Категория по классификации Рутерфорда			
4 (боль в покое), n (%)	10 (21)	2 (4)*	12 (11)
5 (язвенные дефекты), n (%)	27 (56)	28 (61)	55 (60)
6 (гангрена), n (%)	11 (23)	16 (35)*	27 (30)
Класс поражения артериального русла по классификации Грациани			
1, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2, n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
3, n (%)	4 (8)	1 (2)	5 (5)
4, n (%)	24 (50)	14 (30)*	38 (40)
5, n (%)	11 (23)	15 (32)*	26 (28)
6, n (%)	8 (17)	14 (30)*	22 (23)
7, n (%)	0 (0)	2 (4)	2 (2)
Тяжелое поражение мягких тканей стопы по Техасской классификации			
3C–3D, n (%)	10 (21)	18 (40)	28 (26)

* p<0,05

рии по классификации Рутерфорда (гангрена, флегмона стопы) была выше в группе пациентов со снижением СКФ<60 мл/мин./1,73 м². Среди больных с СКФ≥60 мл/мин./1,73 м² было больше лиц с

КИНК без поражения мягких тканей стопы. В группе А поражения 4, 5 и 6-й категорий по Рутерфорду были выявлены у 10 (21%), 27 (56%) и 11 (23%) пациентов, а в группе В – у 2 (4%), 28 (61%) и 16

(35%) пациентов соответственно.

При анализе состояния сосудистого русла согласно классификации Грациани тяжелые морфологические поражения 5, 6-й степени были более распростра-

нены среди пациентов с нарушением азото-выделительной функции почек. Менее тяжелые поражения 4-й степени встречались в большей мере у пациентов с СКФ >60 мл/мин./1,73 м².

Частота глубоких трофических поражений мягких тканей стопы – 3С и 3D по классификации Техасского университета [18] была достоверно выше в группе В.

При оценке степени кальциноза артерий голени с помощью бесконтрастной МСКТ ИТК был достоверно выше в группе В по сравнению с группой А (8000 ± 1450 против 3000 ± 1230 , $p < 0,05$) (рис. 4).

Кроме того, ИТК был достоверно выше в группе пациентов с остаточными стенозами $\geq 50\%$ в пролеченных артериальных сегментах в сравнении с пациентами, имеющими оптимальную проходимость артерий после эндоваскулярного вмешательства (рис. 5).

После ЧТБА по данным УЗДС и интраоперационной контрольной рентгенконтрастной ангиографии (РКАГ) остаточные стенозы $\geq 50\%$ выявлялись достоверно чаще у пациентов с ХБП: $n=23$ (100%) по сравнению с пациентами без ХБП: $n=7$ (32%) ($p < 0,01$). На рис. 6 представлены остаточные стенозы артерии голени, визуализируемые в ходе проведения интраоперационной РКАГ. Техническая неудача ЧТБА имела у 2 пациентов с терминальной стадией ХБП.

Первичная проходимость в группах пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин./1,73 м² и СКФ < 60 мл/мин./1,73 м² составила 59% и 39% соответственно (log-rank test, $p < 0,05$) (рис. 7).

Причем у пациентов, получавших заместительную терапию программным гемодиализом, первичная проходимость была достоверно ниже по сравнению с пациентами, имеющими ХБП 0–4 (рис. 8).

При анализе частоты реинтервенций, обусловленных рецидивом клинических признаков ишемии конечности, число повторных эндоваскулярных вмешательств было достоверно ниже в группе А, в сравнении с группой В: 9 и 19 соответственно ($p < 0,05$) (рис. 9). Частота многократных ЧТБА, обусловленная рецидивом клинических признаков ишемии конечности, длительным отсутствием заживления язв, также различалась в исследуемых группах. 2 пациентам группы А повторная ЧТБА проводилась дважды. В то время как у 8 пациентов группы В было выполнено от 2 до 4 повторных эндоваскулярных вмешательств.

Количество высоких ампутаций было больше в группе пациентов с ХБП. За период наблюдения было проведено 5 высоких ам-

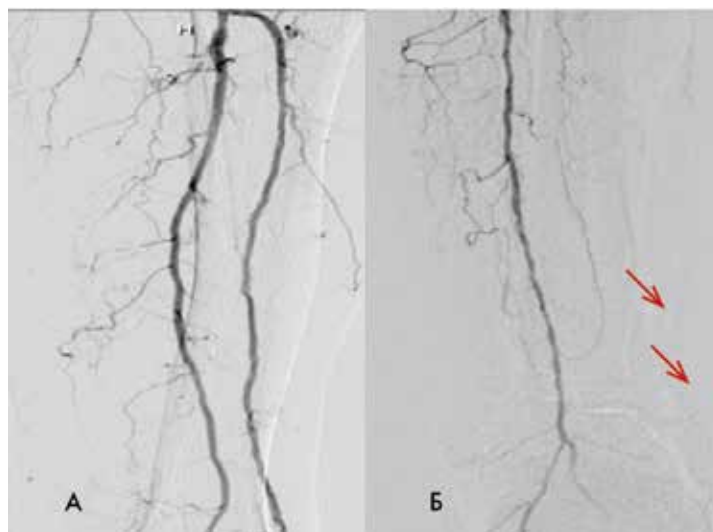


Рисунок 6. Остаточный стеноз $<50\%$ у пациента без выраженного кальциноза (А) и остаточный стеноз $\geq 50\%$ после ЧТБА у пациента с выраженным кальцинозом (Б). Стрелками указаны участки остаточных стенозов

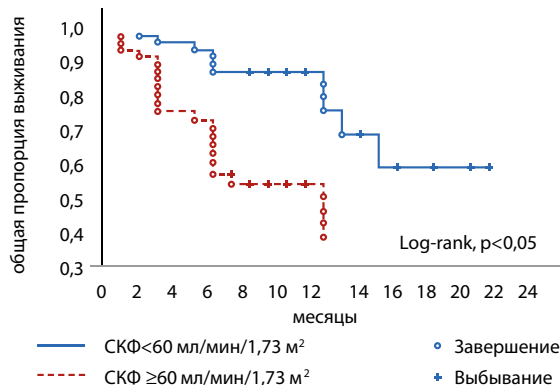


Рисунок 7. Первичная проходимость у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин./1,73 м² и СКФ < 60 мл/мин./1,73 м² (Kaplan-Meier)

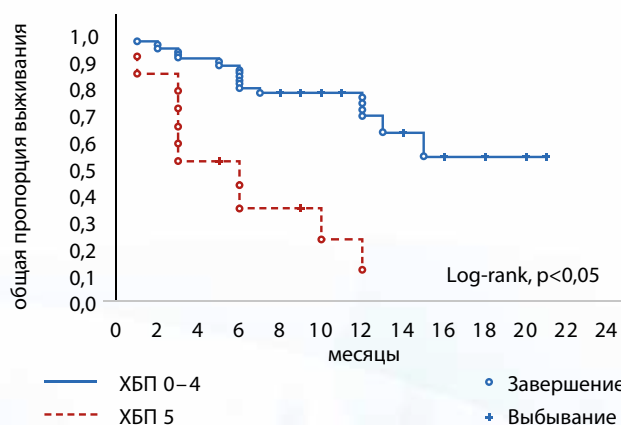


Рисунок 8. Первичная проходимость у пациентов с ХБП 0–4-й стадий и ХБП 5-й стадии (на терапии программным гемодиализом) (Kaplan-Meier)

путаций у пациентов с терминальной стадией ХБП, получавших заместительную терапию программным ге-

модиализом, и одна высокая ампутация у пациента с ХБП 2-й стадии. Сохранение конечности было достигнуто в

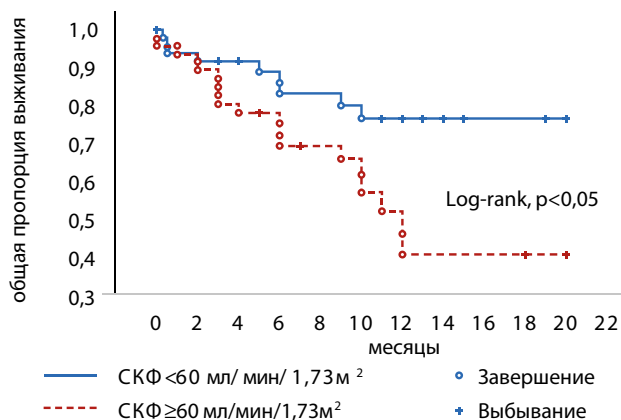


Рисунок 9. Частота повторных эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ и с СКФ < 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ (Kaplan-Meier)

98,2% и 74% (log-rank, $p < 0,03$) в группах А и В соответственно (рис. 10).

Среди пациентов с ХБП 0–2 произошел один летальный исход, а среди пациентов с ХБП 3–5-й стадии – 5 летальных исходов. Выживаемость в группах пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ и СКФ < 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ составила 98% и 72% соответственно (log-rank, $p < 0,05$) (рис. 11). 5 из 6 летальных случаев в группе В произошли у пациентов, получавших терапию программным гемодиализом. Непосредственной причиной летальных исходов были острые сердечно-сосудистые события: ОИМ – у 2 больных; ОНМК в периоде наблюдения было отмечено в 3 случаях, в одном из них – после перенесенной высокой ампутации. 1 пациент умер вследствие оперативного лечения по поводу рака поджелудочной железы.

Таким образом, при проведении анализа отдаленных исходов ЧТБА с учетом стадии ХБП наихудшие отдаленные результаты как для первичной проходимости, так и в отношении высоких ампутаций и летальности были получены у пациентов, получавших заместительную терапию программным гемодиализом. С целью сохранения конечности повторные эндоваскулярные вмешательства чаще проводились в группе пациентов с ХБП.

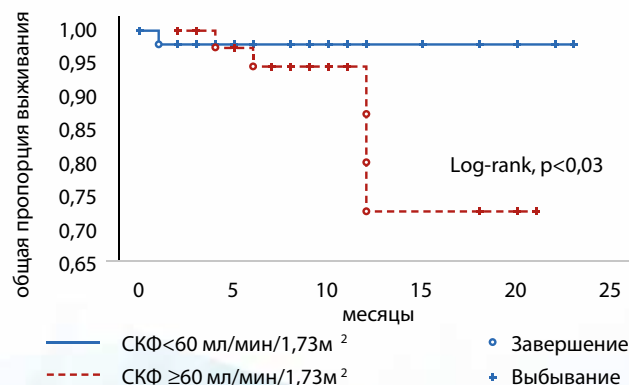


Рисунок 10. Сохранение конечности у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ и с СКФ < 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ (Kaplan-Meier)

Обсуждение

ХБП является независимым предиктором длительно незаживающих язв у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы (СДС) и ассоциирована с риском высоких ампутаций [19, 20].

По мере прогрессирования ХБП среди пациентов с СД увеличивается распространенность трофических нарушений мягких тканей и ампутации нижних конечностей [21].

Терапия программным гемодиализом является фактором риска образования язв и ампутаций в этой категории больных [22]. Так, высокая ампутация производится в 22–44% случаев у пациентов с нейроишемической формой СДС на заместительной терапии программным гемодиализом [17].

При этом сочетание длительного течения СД с терминальной ХБП сопровождается значительно большей частотой ампутаций – 13,8/100 случаев в год, в сравнении с лицами без нарушения углеводного обмена на заместительной терапии программным гемодиализом – 4,3/100 случаев в год [23]. Течение

ЗПА у пациентов с СД и ХБП имеет определенные клинические и морфологические особенности. Большая длительность СД и ХБП с сопутствующими нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и лечение программным гемодиализом ассоциированы с развитием выраженного медиакальциноза периферических артерий [20, 24]. Кальциноз дистальных отделов сосудистого русла является важным звеном патогенеза СДС и самостоятельным фактором риска высоких ампутаций [21]. Протяженные кальцинированные поражения артерий снижают точность ультразвуковой диагностики окклюзирующих изменений, а также приводят к ложно завышенным результатам измерения ЛПИ [25]. Качественная характеристика артериальной стенки возможна при выполнении УЗДС, однако данный метод не позволяет количественно оценить степень кальцинирования. В нашем исследовании впервые было проведено измерение ИТК у пациентов с СД и КИНК с применением бесконтрастной МСКТ артерий нижних конечностей. Согласно полученным результатам, ИТК

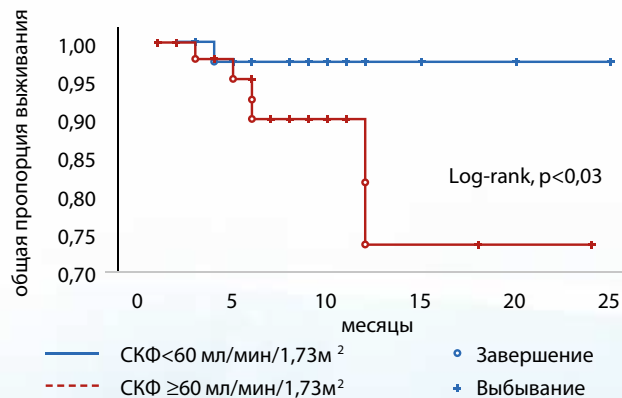


Рисунок 11. Выживаемость пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ и с СКФ < 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ (Kaplan-Meier)

был достоверно выше у пациентов с ХБП, особенно на заместительной терапии программным гемодиализом.

Эндоваскулярные вмешательства на сегодняшний день являются методом выбора лечения КИНК [26]. Несмотря на технический прогресс, проведение эффективного восстановления кровотока у пациентов с СД и ХБП остается непростой задачей [27]. Данные различных авторов свидетельствуют об ограничениях ЧТБА для дистальных отделов сосудистого русла у пациентов с СД [28–31]. Вмешательства на артериях ниже колена технически менее успешны по сравнению с операциями на бедренно-подколенном уровне [32–35]. Риск неудачи ЧТБА у пациентов с СД и ХБП значительно повышен в сравнении с пациентами без нарушения выделительной функции почек [36, 37]. В нашем исследовании техническая неудача ЧТБА отмечена у 2 больных с терминальной ХБП, имеющих множественные протяженные окклюзии периферических артерий. Важной особенностью непосредственных исходов ангиопластики в группе пациентов с СД и ХБП была высокая распространенность остаточных стенозов. Ригидность стенок артерий голени и стопы является причиной низкой эффективности дилатации баллона в этих случаях. Степень кальцинирования тиббиальных артерий у пациентов с остаточными стенозами $\geq 50\%$ была существенно выше по сравнению с больными без остаточных стенозов.

Данные литературы об отдаленных результатах ЧТБА у пациентов с СД и сопутствующей ХБП противоречивы и немногочисленны [26, 39]. Высокая частота рестенозов остается одной из основных проблем реваскуляризирующих вмешательств на сосудах голени у таких пациентов. Обращает внимание значительная вариабельность значений первичной и вторичной проходимости, полученных в различных исследованиях. Различная встречаемость нарушений проходимости после выполнения эндо-

васкулярных вмешательств может объясняться разнородностью по процентному соотношению пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе с СД и ХБП [40–45]. В нашем исследовании первичная проходимость при наблюдении от 5 до 24 месяцев составила 59% в группе больных без нарушения выделительной функции почек и 38% в группе ХБП, что сопоставимо с данными других авторов.

Количество исследований, оценивающих исходы эндоваскулярных вмешательств у пациентов с СД на терапии программным гемодиализом, невелико. По данным М. Nakano, проходимость пролеченных артериальных сегментов без повторных вмешательств составила 63%, 53% и 48,3% у пациентов на терапии программным гемодиализом в течение 1, 3 и 5 лет соответственно [46].

Первичная проходимость в нашей работе была достоверно ниже у пациентов с терминальной ХБП в сравнении с группой больных с ХБП 0–4 стадии. Причем в большинстве случаев развитие реокклюзий целевых сосудов было отмечено в течение первого года наблюдения. Возможно, нарушение проходимости артерий было обусловлено меньшей эффективностью ЧТБА вследствие выраженного кальциноза артерий голени и значимыми остаточными стенозами. Также известно, что процедура гемодиализа сопровождается транзиторной интрадиализной гипотензией [12], которая может служить причиной менее благоприятных исходов у пациентов с терминальной ХБП.

Несмотря на сложность лечения, различные авторы сообщают об удовлетворительных результатах сохранения конечности у больных с терминальной ХБП [47, 46]. Ранняя диагностика, адекватная хирургическая обработка, своевременная реваскуляризация являются необходимыми мероприятиями при ведении этих пациентов [48]. Согласно результатам мета-анализа 2012 года сохранение конечности у пациентов с СДС на терапии про-

граммным гемодиализом достигало 70% в течение 1 года [49]. В других работах при оценке исходов ЧТБА у больных СД с нарушением азотовыделительной функции почек при наблюдении в течение 1 года уровень сохранения конечности также в среднем составил 70% [48]. По нашим данным, сохранение конечности без высокой ампутации в течение 2 лет после ЧТБА было достигнуто в 98,2% в группе больных без ХБП и 74% в группе ХБП. Многократные реинтервенции при нарушении первичной проходимости и рецидивировании клинических признаков ишемии в большинстве случаев были оправданы для достижения сохранения конечности. Данная тактика согласуется с подходом других авторов [50]. В нашей работе 5 высоких ампутаций было произведено у пациентов, получавших заместительную терапию программным гемодиализом. Тем не менее, сохранение конечности среди пациентов с СД и ХБП было достигнуто в подавляющем большинстве случаев. Причиной ампутаций у этих больных были: обширные поражения мягких тканей стопы, прогрессивное увеличение площади раны, невозможность сохранения опорной функции стопы, а также отсутствие разрешения ишемии вследствие технической неудачи ЧТБА. Неизбежность высокой ампутации зачастую была обусловлена поздним обращением за медицинской помощью.

У пациентов с СДС и терминальной ХБП отмечается снижение продолжительности жизни. По данным R.J. Hinchliffe и соавт., смертность у больных СД на терапии программным гемодиализом в течение 30 дней после реваскуляризации конечности составила 4,6%, а в течение 1 года достигала 38% [49]. По данным других авторов, 2-летняя выживаемость у таких больных составила 48–72% [51, 52], 56% – в течение 3 лет [53]. Однако отдаленные результаты 5-летней выживаемости составили, по разным данным, от 9 до 24,3% [54, 46].

По нашим данным, за период динамического наблюдения прои-

зошло 6 летальных исходов в группе обследованных пациентов. При анализе результатов в подгруппах, разделенных по уровню СКФ, 5 из 6 летальных исходов произошли в группе пациентов с ХБП. Большинство случаев смерти было следствием сердечно-сосудистых событий, что согласуется с данными других авторов [2]. Важно отметить, что проведение высокой ампутации в значительной степени повышает риск смертности [23]. Своевременная реваскуляризация конечности благоприятно влияет на выживаемость этой категории больных, позволяя предотвратить высокую ампутацию [55, 56]. В нашем исследовании 1 летальный исход у пациентки с терминальной ХБП произошел после проведения высокой ампутации конечности вследствие развития гангрены стопы. Таким

образом, несмотря на достаточно высокий уровень смертности у больных СД с терминальной ХБП, ЧТБА позволяет разрешить КИНК и избежать потери конечности, улучшая показатели выживаемости и качество жизни этих пациентов [55].

Согласно рекомендациям L. Graziani, для улучшения прогноза в отношении пациентов с СД и КИНК необходимо активное динамическое наблюдение после реваскуляризации конечности [57]. Таким больным требуется первоначальное комплексное обследование состояния периферических артерий, коронарных и брахиоцефальных сосудов. После восстановления кровотока показано продолжение наблюдения за всеми отделами сосудистого русла, а при возникновении рецидива клинических

признаков ишемии конечности – проведение повторных эндоваскулярных вмешательств. Динамическое наблюдение, включающее клиническое обследование, оценку парциального напряжения кислорода, УЗИ, а также агрессивная медикаментозная терапия эффективны не только в отношении снижения риска рецидива КИНК, но и уменьшают вероятность острых сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, несмотря на технические трудности ЧТБА у больных СД, КИНК с ХБП, эндоваскулярное вмешательство позволяет избежать высокой ампутации и повысить выживаемость в большинстве случаев.

Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов при написании данной рукописи. ■

Список литературы

1. Dormandy J.A., Rutherford R.B. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter. 2000; 31(1 Pt 2): S1–S296.
2. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J., Culleton B., Hamm L.L., et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2003; 108(17): 2154–2169. DOI: 10.1161/01.cir.0000095676.90936.80.
3. Garimella P.S., Hart P.D., O'Hare A., DeLoach S., Herzog C.A., Hirsch A.T. Peripheral Artery Disease and CKD: A Focus on Peripheral Artery Disease as a Critical Component of CKD Care. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2012; 60(4): 641–654.
4. Boulton A.J.M., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. The Lancet. 2005; 366(9498): 1719–1724. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67698-2.
5. Fernando D.J., Hutchison A., Veves A., Gokal R., Boulton A.J. Risk factors for non-ischaemic foot ulceration in diabetic nephropathy. Diabetic Medicine. 1991; 8(3): 223–225.
6. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Relationship of Microalbuminuria With the Diabetic Foot Ulcers in Type II Diabetes. Journal of Diabetes and Its Complications. 1998; 12(4): 193–196.
7. Margolis D.J., Hofstad O., Feldman H.I. Association Between Renal Failure and Foot Ulcer or Lower-Extremity Amputation in Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2008; 31(7): 1331–1336. DOI: 10.2337/dc07-2244.
8. Ndiip A., Rutter M.K., Vileikyte L., Vardhan A., Asari A., Jameel M., et al. Dialysis Treatment Is an Independent Risk Factor for Foot Ulceration in Patients With Diabetes and Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease. Diabetes Care. 2010; 33(8): 1811–1816. DOI: 10.2337/dc10-0255.
9. Game F.L., Chipchase S.Y., Hubbard R., Burden R.P., Jeffcoat W.J. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006; 21(11): 3207–3210. DOI: 10.1093/ndt/gfl427.
10. Lumley J.S. Vascular management of the diabetic foot—a British view. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 1993; 22(6): 912–916.
11. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D., Qiao J.-H., Fishbein M.C., Detrano R.C., et al. Molecular, Endocrine, and Genetic Mechanisms of Arterial Calcification. Endocrine Reviews. 2004; 25(4): 629–672. DOI: 10.1210/er.2003-0015.
12. БублиК Е.В., Галстян Г.Р., Мельниченко Г.А., Сафонов В.В., Шутов Е.В., Филиппев П.Я. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию. Сахарный диабет. 2008; (2):32–39. [Bublik E., Galstyan G., Mel'nicenko G., Safonov V., Shutov E., Filiptsev P. Porazheniya nizhnikh konechnostey u bol'nykh sakharnym diabetom s terminal'noy stadiy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti, poluchayushchikh zamestitel'nyuyu pochechnuyu terapiyu. Diabetes mellitus. 2008; (2):32–39. doi: 10.14341/2072-0351-5756].
13. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G.R. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter. 2007; 45(1): S5–S67.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 4/2013, 85–94.

Результаты исследования МИДИН (МИльгамма® в лечении ДИабетической Нейропатии): эффективность бенфотиамина в устранении проявлений диабетической нейропатии



Довгало В.С.¹, Билодид И.К.¹, Козлова Е.С.², Мохорт Т.В.³

¹ Минский городской эндокринологический диспансер, г. Минск

² 14-я городская поликлиника г. Минска

³ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Доказана терапевтическая эффективность поддерживающей терапии препаратом Мильгамма® моно 300 у пациентов с диабетической полинейропатией (лечение инъекционной формой препарата Мильгамма® в течение 5 дней и последующее месячное оральное лечение препаратом Мильгамма® моно 300).

Нейропатия – наиболее частое осложнение сахарного диабета (СД), но самой распространенной ее формой является диабетическая сенсомоторная периферическая полинейропатия (ДПНП). ДПНП значительно снижает качество жизни больных СД и их адаптацию в обществе, является одним из основных факторов риска развития синдрома диабетической стопы (СДС) – самой частой причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей.

Ключевой фактор патогенеза ДПНП – развитие гипергликемии, которая запускает каскад биохимических нарушений на клеточном уровне в нейронах с развитием их отека и дисфункции. Основные патофизиологические механизмы, определяющие принципы лечения ДПНП, включают образование конечных продуктов гликозилирования, нарушение микроциркуляции, увеличение образования свободных радикалов и ослабление антиоксидантной защиты [2]. В результате влияния избыточного

содержания глюкозы в крови на метаболические процессы в нервных волокнах и вследствие ухудшения эндоневрального кровотока формируется поражение толстых и тонких нервных волокон, что приводит к снижению чувствительности всех модальностей в дистальных отделах ног, ослаблению или отсутствию сухожильных рефлексов, в первую очередь ахилловых, возникновению слабости мышц стопы и голени с изменением архитектоники стопы, что является причиной развития язвы стопы и угрожает последующей ампутацией конечности.

Для лечения ДПНП эффективно используется витаминотерапия, включающая витамины группы В – В1, В6, В12, обеспечивающая уменьшение ее клинических проявлений. Препараты выбора – различные формы Мильгаммы®, которые успешно используются в клинической практике (инъекционная и в виде таблеток).

При СД развивается дефицит тиамина (витамин В1) и пиридоксина (витамин В6), что является следстви-

ем блокады аэробного гликолиза в условиях хронической гипергликемии. Это определяет целесообразность использования комплексных препаратов, содержащих как тиамин, так и пиридоксин. При этом оптимальный комбинированный препарат должен содержать липофильную форму тиамина – бенфотиамин, что актуализирует использование инъекционной формы и таблеток Мильгаммы®. В то же время непрерывное применение пиридоксина в дозах более 200 мг/сут. в течение 2 мес. и более может привести к обратной сенсорной нейропатии [3] и развитию нейротоксических реакций [7, 8]. Несмотря на доказательства дефицита витамина В12 при сахарном диабете, а также на многолетний опыт его использования при лечении нейропатической боли, применение витамина В12 в течение пролонгированного периода лимитировано: с осторожностью и в меньших дозах рекомендуется назначать его при стенокардии, доброкачественных и злокачественных новообразованиях.

Использование препаратов витамина В1 – тиамин – базируется на активации метаболитом тиамин – тиаминдифосфатом – фермента транскетолазы, который освобождает клетку от продуктов промежуточного обмена глюкозы, приводящих к метаболическим нарушениям. Активность транскетолазы напрямую зависит от концентрации тиамин, поэтому препараты тиамин являются в этой ситуации препаратами выбора [1, 10]. Водорастворимые формы препаратов тиамин имеют низкую биодоступность, поэтому клинический интерес представляет жирорастворимая его форма – бенфотиамин, отличающийся большой биодоступностью и способностью проникать в клетку. Бенфотиамин, увеличивая активность транскетолазы – фермента, регулирующего углеводный обмен, нормализует содержание промежуточных продуктов обмена глюкозы за счет активации пентозофосфатного шунта [12]. Доказано, что бенфотиамин обеспечивает уменьшение содержания в цитоплазме клеток метилгликосяля, который реагирует со свободными аминокислотами белков, приводя к образованию конечных продуктов избыточного гликирования, являющихся ключевым фактором формирования хронических осложнений СД [13]. Бенфотиамин также уменьшает изменения, связанные с активацией полиолового пути утилизации глюкозы, в первую очередь обусловленные истощением содержания антиоксидантного фермента восстановленного глутатиона и накоплением сорбитола [1]. При введении бенфотиамин уменьшается активность протеинкиназы С, снижается транскрипция ядерного фактора κB , уменьшается продукция эндотелиальной синтетазы оксида азота и эндотелина-1 – факторов, роль которых в развитии хронических осложнений СД, в том числе ДПНП, неоспорима [4, 6].

Использование бенфотиамин при сахарном диабете обосновано наличием ряда фактов:

- при СД 2 типа, особенно при снижении массы тела, отмечается дефицит тиамин;

- дефицит тиамин ассоциирован с повышением риска ангиопатий при СД 1 и СД 2;
- клиренс тиамин повышается при выраженной хронической болезни почек;
- доказано уменьшение проявлений ДПНП;
- уровень тиамин обратно коррелирует с уровнем sVCAM-1 [9, 11].

Понимание патогенетических особенностей развития ДПНП диктует необходимость использования метаболической терапии, оказывающей симптоматическое и патогенетическое воздействие. Длительное применение комбинации бенфотиамин и пиридоксин лимитировано потенциальными нежелательными явлениями, поэтому приобретает актуальность возможность применения двух препаратов, один из которых содержит как бенфотиамин, так и пиридоксин гидрохлорид (Мильгамма® таблетки), другой – только бенфотиамин (Мильгамма® моно 300).

Цель исследования – оценить эффективность длительного использования монопрепарата бенфотиамин (Мильгамма® моно 300) в лечении ДПНП после стандартной терапии Мильгаммой®.

Материал и методы

В условиях Минского городского эндокринологического диспансера проведено открытое индивидуально контролируемое исследование с длительностью наблюдения пациентов 3 мес. В исследование были включены 34 больных СД 1 и 2 типа с ДПНП, в том числе с СД 1 типа – 15, СД 2 типа – 19. Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1. Выраженность боли в ногах оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Тяжесть ДПНП оценивалась с помощью шкал NSS, TSS, NDS и по данным электромиографии (ЭМГ). Дополнительное условие: отсутствие изменения типа лечения в течение 1 мес. до включения в исследование и в течение периода на-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД

Показатель	М±SD
Возраст (лет)	43±11,75
Стаж заболевания (лет)	11,1±7,8
Стаж ДПНП (лет)	3,78±2,55
ИМТ (кг/м ²)	30,8±13,8
Гликемия (ммоль/л)	8,8±4,43
HbA1c (%)	7,7±1,58
АЛТ (ЕД/л)	25,7±20,2
АСТ (ЕД/л)	30,5±29,5
Мочевина (ммоль/л)	5,17±1,31
Креатинин (ммоль/л)	84,9±13,0
Билирубин (мкмоль/л)	11,15±4,27
Интенсивность боли по ВАШ, баллы	3,03±1,44
Нейропатический симптоматический счет (НСС), баллы	8,3±3,7
Нейропатический дисфункциональный счет (НДС), баллы	6,36±1,69
Общий симптоматический счет (ТСС), баллы	6,0±2,3

блюдения (продолжение приема исходных препаратов). Степень компенсации углеводного обмена определялась по уровню HbA1c. Определение некоторых биохимических параметров (общий билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин) для оценки переносимости препарата выполнялось на биохимическом анализаторе BS 200.

Критерии исключения из исследования: сопутствующие заболевания, вызывающие нейропатические боли (алкоголизм, СПИД, активные формы гепатита); наличие декомпенсированных или острых соматических заболеваний (почечная недостаточность с СКФ менее 60 мл/мин., печеночная недостаточность, недостаточность кровообращения, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и др.); беременность, лактация; нарушения психики; наличие облитерирующих заболеваний периферических артерий (плече-лодыжечный индекс менее 0,9); наличие ампутаций в анамнезе; наличие трофических язв; заместительная витаминотерапия на протяжении последних 4 недель, сопутствующее лечение препаратами α -липоевой кислоты и другими средствами с симптоматическим действием (антидепрессанты, антиконвульсанты).

После первичного осмотра (подотерапевт, клинический осмотр, антропометрия с определением веса, роста, вычислением индекса массы тела (ИМТ)), тестирования и проведения электромиографии (ЭМГ) все пациенты получали Мильгамму® в инъекциях №5 с последующим использованием

Мильгаммы® таблеток по 3 табл. в сутки в течение месяца (период отмыывания). Рандомизация в целях выбора пациентов для проведения лечения Мильгаммой® моно 300 проводилась «методом игральной кости». Код определялся по значению выпавшей кости: 1, 3 и 5 – включение пациента в группу Мильгаммы® моно 300, а 2, 4 и 6 – группа сравнения. В итоге по истечении месяца общего лечения 13 пациентов получали Мильгамму® моно 300 по 1 табл. 1 раз в день в течение 2 мес.

Для оценки результатов были определены первичные конечные точки: выраженность боли в течение дня по ВАШ, выраженность боли в ночное время с оценкой влияния на сон по ВАШ, показатель общего нейропатического симптоматического счета (НСС), представляющего совокупную оценку всех симптомов, показатель нейропатического дисфункционального счета (НДС), амплитуда М-ответа и скорость проведения нервного импульса по *n. peroneus* и *n. tibialis*, и вторичные конечные точки: субъективная оценка больными эффективности лечения, переносимость препарата по оценке симптомов, кожные аллергические реакции, сухость во рту (по данным анамнеза), нарушение функции почек (СКФ по формуле Кокрофта), нарушение функции печени. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Excel, Statistica. Применяли описательную статистику, методы сравнения средних величин, долей признаков. Различия

считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После инъекционного введения и месячного орального лечения препаратом Мильгамма® (период отмыывания) через 1 месяц отмечалась достоверная положительная динамика. Практически все больные констатировали исчезновение либо выраженное уменьшение боли и других субъективных ощущений (онемение, жжение, парестезии) в ногах, что подтверждено субъективной оценкой с использованием ВАШ. Согласно результатам оценки выраженность субъективных ощущений нейропатии по показателю ВАШ днем уменьшилась с $3,09 \pm 1,26$ до $1,14 \pm 1,28$ ($p < 0,05$), а в ночное время – с $1,77 \pm 1,15$ до $0,95 \pm 0,99$ ($p < 0,05$). Полученные результаты были подтверждены объективными наблюдениями. Так, при оценке результатов по шкале TSS сумма баллов составила в среднем $1,94 \pm 1,44$ балла против исходных $6,25 \pm 2,33$ балла ($p < 0,05$), а по шкале НСС – $2,73 \pm 1,69$ балла против $6,68 \pm 1,7$ балла при включении в исследование ($p < 0,05$). Достаточно выраженными оказались изменения по шкале НДС: общая сумма баллов составила $6,27 \pm 3,9$ против $8,09 \pm 3,86$ ($p < 0,05$). При детальной оценке динамики различных видов чувствительности преимущественно отмечалось улучшение температурной и вибрационной чувствительности (на правой ноге $p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей некоторых первичных и вторичных конечных точек после окончания первого этапа исследования

Показатель	До лечения, М \pm SD	Мильгамма® 1 мес., М \pm SD
Выраженность боли в течение дня (по ВАШ)	$3,09 \pm 1,26$	$1,14 \pm 1,28^*$
Выраженность боли в ночное время (по ВАШ)	$1,77 \pm 1,15$	$0,95 \pm 0,99^*$
НДС	$8,09 \pm 3,86$	$6,27 \pm 3,9^*$
НСС	$6,68 \pm 1,7$	$2,73 \pm 1,69^*$
TSS	$6,25 \pm 2,33$	$1,94 \pm 1,44^*$

* $p < 0,05$

Таблица 3. Динамика показателей некоторых первичных и вторичных конечных точек после окончания второго этапа исследования

Показатель	До лечения, М±SD	После лечения Мильгаммой®, М±SD	Группа 1, М±SD	Группа 2, М±SD
Выраженность боли в течение дня (по ВАШ)	2,8±1,87	1,14±1,28	1,4±0,97	0,5±0,97*#
Выраженность боли в ночное время (по ВАШ)	1,1±1,19	0,95±0,99*	0,99±0,42	0*#
НДС	8,3±3,43	6,27±3,9*	6,7±3,37	5,1±2,96*#
НСС	5,7±1,64	2,73±1,69*	2,1±1,52	0,2±0,63*#
TSS	5,63±2,55	1,94±1,44*	1,5±0,71	0,1±0,32*#

*p<0,05 по сравнению с исходным результатом.

#p<0,05 по сравнению с группой 1.

Таблица 4. Динамика показателей ЭМГ

Показатель (М±SD)		Справа исходный	Слева исходный	Справа группа 1	Слева группа 1	Справа группа 2	Слева группа 2
Амплитуда М-ответа n. peroneus (мВ)							
Точки стимуляции	Предплюсна	3,83±1,46	3,24±1,39	3,55±1,71	3,48±2,41	4,13±2,23	5,18±4,61#
	Голень малоберцовой кости	3,2±1,51	2,63±1,39	2,89±1,44	2,87±1,19	4,17±5,3	3,64±1,11
	Подколенная ямка	3,53±1,77	2,88±1,48	3,76±2,69	2,98±2,66	3,17±2,18	3,99±3,14
Амплитуда М-ответа n. tibialis (мВ)							
Точки стимуляции	Предплюсна	4,53±1,16	4,5±1,13	5,33±2,14	4,87±2,78	7,4±4,3	6,8±3,86#
	Подколенная ямка	3,7±1,78	3,6±1,7	4,67±3,29	3,29±1,31	5,21±2,18	4,67±3,34
Скорость проведения возбуждения по n. peroneus (м/с)		50,97±5,2	49,0±3,4	51,26±13,7	48,6±21,63	67,4±11,7#	64,9±13,9#
Скорость проведения возбуждения по n. tibialis (м/с)		47,66±15,2	47,5±7,7	45,89±18,9	51,8±11,6	52,6±14,7#	44,8±18,9
Амплитуда потенциала действия (ПД) n. suralis (мкВ)		5,47±3,59	5,01±2,87	5,21±2,22	4,98±3,24	5,87±3,64	6,01±4,63
Скорость проведения возбуждения по n. suralis (м/с)		62,7±15,7	61,5±15,1	63,7±23,1	59,8±24,9	61,9±22,1	64,0±19,3
Амплитуда ПД n. peroneus superficialis (мкВ)		2,2±1,69	3,4±2,2	2,4±2,1	3,6±2,8	2,8±2,2	3,8±4,7
Скорость проведения возбуждения по n. peroneus superficialis (м/с)		59,4±15,7	59,2±16,7	49,9±34,8	58,6±23,9	58,1±31,6	62,9±35,9

*p<0,05 исходные значения против группы 1.

#p<0,05 исходные значения против группы 2.

Полученные результаты согласуются с плацебо-контролируемым двойным слепым исследованием эффективности использования бенфотиамин в комбинации с витаминами В6 и В12, в котором отмечено значительное уменьшение болевых ощущений и улучшение сенсорной функции [5].

Далее в нашем исследовании пациенты были рандомизированы на 2 группы:

- группа 1 – прекратившие лечение после достижения терапевтического эффекта;
- группа 2 – продолжающие прием Мильгамма® моно 300 в течение 2 мес.

Результаты мониторинга субъективных ощущений пациентов и мониторинга объективных данных представлены в табл. 3.

Приведенные результаты свиде-

тельствуют о сохранении достигнутого эффекта в группе 2 и его снижении в группе 1 практически по всем первичным точкам. При проведении индивидуального анализа отмечено, что в группе 2 только у 2 пациентов сохранялся болевой синдром днем (14,3%), а ночные боли пациентов не беспокоили. Для сравнения в группе 1 после прекращения лечения боль в ногах в дневное

время отмечалась у 9 пациентов (45%), а в ночное – у 14 (70%).

В качестве первичных точек также проводилась оценка амплитуды М-ответа и скорости проведения нервного импульса по *n. peroneus* и *n. tibialis* перед включением в исследование и после его завершения (табл. 4).

Миографические показатели, приведенные выше, свидетельствуют о разнонаправленных изменениях, однако имеющих закономерность, свидетельствующую об их оптимизации в группе 2. Так, после завершения лечения Мильгаммой® моно 300 улучшилась амплитуда М-ответа *n. peroneus* и

n. tibialis, скорость проведения импульса по этим нервам, в то время как в группе 1 не выявлено значимых изменений по сравнению с исходным исследованием.

В целях оценки переносимости препарата исследовались данные по ВАШ, объективные проявления для исключения кожных аллергических реакций, жалобы на сухость во рту (по данным анамнеза), а также проводилась оценка функции почек с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта и исследовались уровни общего билирубина, АЛТ, АСТ. Все пациенты, включенные в исследование, его завершили, не указывая на какие-то явления, ограничивающие прием препарата. Не отмечено изменений скорости клубочковой фильтрации и биохимических показателей от исходных уровней.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

- Использование инъекционной фор-

мы Мильгаммы® с последующим назначением таблеток Мильгаммы® приводит к улучшению как субъективных, так и объективных критериев ДПНП:

- снижается выраженность боли по ВАШ в течение суток;
- отмечаются позитивные изменения НДС, НСС и ТСС.

Эффект терапии снижается после ее прекращения (2 мес. наблюдения), однако сохраняется отсутствие боли в ногах в ночное время.

Использование Мильгаммы® моно 300 обеспечивает сохранение терапевтического эффекта после 2 мес. приема у пациентов с ДПНП.

Полученные результаты подтверждают доказанные в экспериментальных исследованиях системные эффекты бенфотиамина и позволяют рекомендовать продолжительное его использование в виде Мильгаммы® моно 300 для длительного приема у пациентов с ДПНП. Терапевтическая эффективность бенфотиамина при ДПНП имеет патогенетическое обоснование с учетом возможности его влияния на транскетолазу, тем самым на пентозофосфатный путь обмена глюкозы. ■



Список литературы

1. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose / E. Berrone [et al.] // J. Biol. Chem. 2006; 281: 9307–9313.
2. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001 Dec.; 73/4J4 (6865J): 873.
3. Drug Facts and Comparisons. St. Luis Wolters Kluwer Health, Inc., 2006. 2654 p.
4. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alfa-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes // Diabetologia. 2008; 51: 1930–1932.
5. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three week randomized, controlled, pilot study (Bedip-study) // Intern. J. Clin. Pharmacol. and Therapy. 2005; 43(2): 71–77.
6. Erythrocyte transketolase activity in patients with chronic renal disease / I. Mestyan [et al.] // Acta Med. Hung. 1986; 43: 315–319.
7. Klinische Bedeutung von Vitaminen B1, B6, B12 / K. Pietrzik (Hrsg.); in der Schmerztherapie. Steinkopff Verlag, Darmstadt. 1988: 95–117.
8. Pharma-kologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine / K. Pietrzik [et al.] (Hrsg.); in der Steinkopff Verlag, Darmstadt. 1991: 115–124.
9. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats / H. Stracke [et al.] // Exp. Clin. Diabetes. 2001; 109: 330–336.
10. Thornalley P.J., Glioxalase L. Structure, function, and a critical role in the enzymatic defence against glycation // Biochem. Soc. Trans. 2003; 31: 1343–1348.
11. Thornalley P.J. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications // Curr. Diabetes Rev. 2005; 1: 287–298.
12. Thornalley P.J., Jahan I., Ng R. Suppression of the accumulation of triosephosphates and increased formation of methylglyoxal in human red blood cells during hyperglycemia by thiamine in vitro // J. Biochem. 2001; 129: 543–549.
13. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease / P.J. Thornalley [et al.] // Diabetologia. 2007; 50: 2164–2170.

Впервые опубликовано в журнале «Лечебное дело», №1(35), 2014, стр. 9–13.

Эффективность амбулаторного лечения синдрома диабетической стопы в повседневной практике кабинета «Диабетическая стопа»: когортное исследование



Удовиченко О.В.¹, Берсенева Е.А.²

¹ ГБУЗ «Городская поликлиника №22 ДЗМ», г. Москва

² ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Язвенно-некротические поражения стоп – наиболее частое проявление синдрома диабетической стопы (СДС). Их распространенность оценивается в 4–10% всех пациентов с сахарным диабетом (СД), а ежегодная частота новых случаев – 2,2–5,9% [1]. В большинстве случаев их лечение проводится в амбулаторных условиях – в неспециализированных хирургических кабинетах поликлиник или кабинетах «Диабетическая стопа» (КДС).

Очень важен объективный анализ эффективности такого лечения – доли заживших язв за 3 или 6 месяцев, сроков заживления, частоты ампутаций и т.п. Эти данные необходимы для планирования работы амбулаторной службы, сопоставления результатов работы разных КДС, фармакоэкономического анализа, прогнозирования сроков заживления язв (для разъяснения перспектив лечения пациентам, определения примерных сроков временной нетрудоспособности и др.). Однако такие данные для России крайне скудны и редко публикуются. Обычно источником данных являются отчеты врачей КДС, но они недостаточно надежны по ряду причин: не все врачи ведут регистры больных; часть пациентов прерывает лечение в КДС и «выпадает» из поля зрения врача; схема «движения» пациентов

(рис. 1) достаточно сложна.

Одно из немногочисленных специально спланированных исследований – работа Н.В. Максимовой [2], где, в числе прочего, оценивались небольшие выборки больных с нейропатической формой СДС, получавших лечение в КДС и хирургическом кабинете поликлиники (и было показано, что лечение в КДС значительно более эффективно, сопровождаясь при этом меньшими затратами, чем в кабинете хирурга).

Однако для объективной оценки эффективности КДС в лечении язвенных дефектов необходимо проанализировать исходы лечения у всей когорты больных, принятых на лечение за определенный период времени (рис. 2) с обязательным контактом с теми, кто по каким-то причинам прекратил посещать КДС до заживления язвы.

Цель

Оценить результаты амбулаторного лечения язвенных дефектов нижних конечностей у больных СД в условиях повседневной практики КДС.

Определить оптимальную методику оценки результатов лечения при наличии у пациента нескольких язвенных дефектов.

Материалы и методы

Для формирования когорты исследования были проанализированы медицинские карты всех 86 пациентов, которые с января по декабрь 2012 г. обратились в КДС для лечения язвенных дефектов. У них одним и тем же врачом проводилось лечение 138 язв стопы или голени на фоне СД. Часть пациентов (14 человек) самостоятельно прекратили лечение в КДС после 1-го или 2-го визитов и были исключены из дальнейше-

го анализа, поэтому результативность лечения изучалась в группе из 72 пациентов. У 5 пациентов после заживления язв за период исследования проводилось лечение новых язв (рецидив язвы или язва в другой зоне), поэтому суммарное число эпизодов лечения составило 77 (всего 124 язвы).

Медиана возраста пациентов составила 66 (45–90) лет. 51% (37 из 72) составили женщины, 49% – мужчины. У 3 (4%) больных имел место СД 1 типа (СД1), у остальных – СД 2 типа (СД2). Медианная давность язвы на момент начала лечения составила 31 день (1–392).

В КДС для оценки общего состояния пациента проводилось **общеклиническое обследование**, общий и биохимический анализ крови, определение уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} (микроколочным методом с помощью анализатора Bio-Rad D10, США). В рамках клинико-инструментального обследования во всех случаях проводились пальпация артерий нижних конечностей, зондирование дна раны, фиксация ее размеров, а также по показаниям – инструментальное исследование артериального кровотока, рентгенография стопы. Язвы классифицировались по системе Техасского университета [3].

Площадь язвы определяли по формуле площади эллипса: $S = \pi ab$, где $a, b = 1/2$ от наибольшего и перпендикулярного ему диаметра.

Первичная оценка состояния артериального кровотока проводилась с помощью ультразвуковой доплерографии (анализатор Smartdop 30, HIDEKO, Япония), у части пациентов – также путем определения чрескожного напряжения кислорода $tcpO_2$ (анализатор TCM-30, Radiometer, Дания). Показанием к консультации ангиохирурга служили: верифицированная ишемия конечности (лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) $< 0,8$ или $tcpO_2 < 40$ мм рт.ст.), отсутствие ответа язвенного дефек-

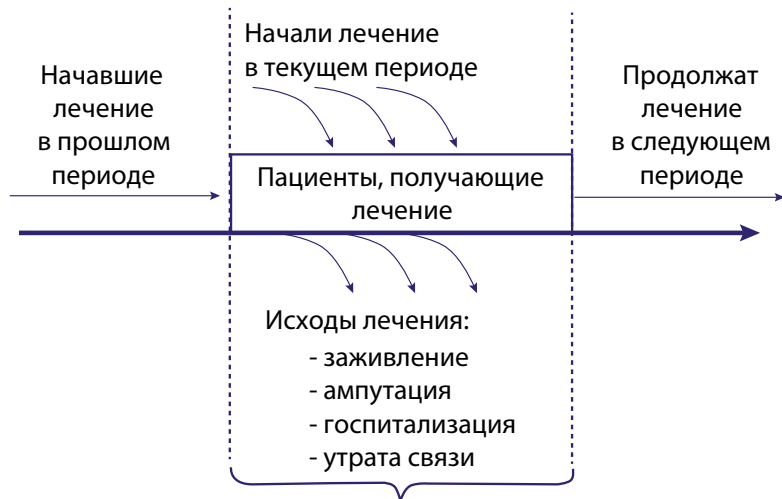


Рисунок 1. Движение пациентов, получающих лечение язвенных дефектов в КДС (схематично)

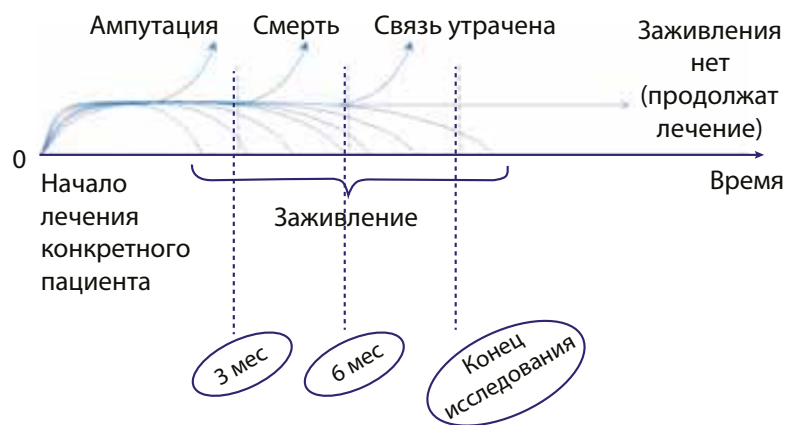


Рисунок 2. Движение пациентов когорты (схематично)

та на консервативное лечение при повторных визитах в КДС. В силу ряда технических причин дуплексное сканирование артерий нижних конечностей проводилось после первичной консультации ангиохирурга на этапе планирования реваскуляризирующего вмешательства.

Лечение язвенного дефекта проводилось согласно международным и российским рекомендациям [1, 4] и включало: обработку раны (некрэктомию, удаление окружающих рану гиперкератозов на каждом визите), орошение раны нетоксичным для грануляционной ткани раствором (мирамистин, хлоргексидин, физраствор), наложение повязки из современных перевязочных материалов, коррекцию углеводного обмена, анти-

биотикотерапию при признаках раневой инфекции, постоянное ношение разгрузочного приспособления («полубашмак» или иммобилизирующая разгрузочная повязка) при расположении раны на опорной поверхности. При язвах голени, признаках венозной недостаточности и отсутствии ишемии конечности проводилось эластичное бинтование. Смена повязки проводилась на дому, пациент посещал КДС для оценки состояния раны и коррекции лечения каждые 1–3 недели. У части больных применялась несъемная иммобилизирующая разгрузочная повязка на голень и стопу (Total Contact Cast, TCC); в этом случае все смены повязки проводились в КДС с частотой 2–3 раза в неделю. При нейро-ишемической форме СДС

отсутствие явного ответа на проводимое лечение в течение 3–4 недель служило показанием для направления пациента на сосудистое шунтирование или эндоваскулярное вмешательство с целью восстановления артериального кровотока в конечности. После такого вмешательства пациент продолжал лечение в КДС.

Исходы лечения пациентов и даты заживления язв были зафиксированы в амбулаторных картах. Пациенты, которые самостоятельно прекратили визиты в КДС до заживления последней язвы ($n=13$), были опрошены по телефону. Телефонные звонки совершались в августе–октябре 2013 г.

Все пациенты подписывали согласие на обработку персональных данных. Доступ к медицинской документации и телефонные контакты лечащего врача с пациентами осуществлялись с разрешения администрации поликлиники.

Статистический анализ результатов исследования проводился при помощи пакетов Microsoft Excel 2007 и Biostat. С учетом отсутствия нормального распределения данных по большинству количественных показателей результаты представлены в виде медианы (Me) и минимального, максимального значения (min–max).

Результаты и обсуждение

Медианная площадь раны составила 0,5 (0,01–58,1) см². Распределение язв по типам согласно классификации Техасского университета (UT) представлено в табл. 1.

Согласно данным табл. 1, в 48 (39%) случаях всех язв имела место ишемия конечности (нейро-ишемическая форма СДС или язва голени на фоне ишемии, в 76 (61%) ишемия отсутствовала (нейропатическая форма СДС или язва голени без

ишемии)).

Язвы стопы составили 106 (85%) всех случаев язв, язвы голени – 18 (15%). У 1 пациента имело место сочетание язв стопы и голени. Пациенты с СД и язвами голени не были исключены из анализа, поскольку они составляют небольшую, но постоянную долю всех больных исследуемого КДС. Традиционно считалось, что причина язв голени – хроническая венозная недостаточность (ХВН). Однако в недавно изданном консенсусном документе Европейской ассоциации по лечению ран (EWMA) [5] указывается: «Эпидемиологические данные свидетельствуют о возрастающей распространенности язв, которые имеют не «чисто венозную» природу, но являются результатом выраженной в разной степени артериальной недостаточности и различных сопутствующих факторов». Язвы голени при СД часто имеют смешанную природу – их замедленное заживление определяется не только венозной, но и артериальной недостаточностью, замедленным заживлением повреждений кожи при СД, иммунодефицитом на фоне СД, делающим возможной быструю деструкцию мягких тканей раневой инфекцией на стадии роста язвы. Поскольку общепринятого определения генеза таких язв нет, в работе Abbuzzese L. [6] вводится даже термин «нейропатические язвы голени у больных СД».

В нашем исследовании результаты лечения язв голени не анализировались отдельно ввиду относительно небольшого количества таких язв в исследованной когорте.

Соотношение различных исходов лечения представлено в табл. 2. Как видно из таблицы, за 3, 6 и 12 мес. лечения полное заживление (всех язв) было достигнуто у 34%, 51% и 65% пациентов соответственно. При

оценке доли заживших язв (от всех язв) эти показатели оказываются несколько выше (что не удивительно, т.к. при наличии нескольких язв часть из них заживает быстрее других, но это не избавляет пациента от необходимости продолжать лечение в КДС).

У 25% больных амбулаторное лечение язвы не было эффективным – рана не зажила на момент сбора катамнеза (16%) или потребовалась ампутация – 9%. Из всех случаев ампутации у 1 пациента (1%) была выполнена высокая ампутация (на уровне голени), у 6 (8%) – малые ампутации в пределах стопы. Четыре пациента умерли от сердечно-сосудистых заболеваний (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Для оценки степени следования международным и российским рекомендациям при лечении данной когорты пациентов был проведен анализ применения современных высокотехнологичных методов лечения – иммобилизирующих разгрузочных повязок при подошвенных нейропатических неинфицированных язвах и реваскуляризирующих вмешательств (артериальное шунтирование и/или баллонная ангиопластика со стентированием или без него) при нейро-ишемических язвах стопы и голени.

Иммобилизирующие разгрузочные повязки (Total Contact Cast, ТСС) были применены за время исследования в лечении 7 эпизодов язв. В 5 случаях язвы зажили (3 – менее чем за 3 мес., еще 2 – менее чем за 6 мес.). В 2 случаях применение ТСС было прекращено (из-за неэффективности – 1, по желанию пациента – 1).

Из всей когорты часть больных имела язвы, при которых ТСС не показан (язвы тыла стопы или голени) или противо-

Таблица 1. Соотношение различных типов язв согласно классификации Техасского университета (n=124), %

Класс/ Степень (глубина)	A (нейропатия)	B (нейропатия + инфекция)	C (ишемия)	D (ишемия + инфекция)
1	22	26	26	9
2	2	5	1	2
3	0	6	0	2

Таблица 2. Соотношение различных типов язв согласно классификации Техасского университета

	от всех эпизодов лечения пациентов (n=77) n (%)	от общего количества язв (n=124) n (%)
Заживление за 3 мес. лечения	26 (34%)	61 (49%)
Заживление за 6 мес. лечения	39 (51%)	78 (63%)
Заживление за 12 мес. лечения	50 (65%)*	90 (73%)
Рана сохраняется на момент сбора катамнеза	12 (16%)	12 (10%)
Малая ампутация	6 (8%)	–
Высокая ампутация	1 (1%)	–
Смерть пациента	4 (5%)	–
Исход неизвестен (drop-out)	2 (3%)	–

* Еще у 2 пациентов язвы зажили, но более чем за 12 месяцев.

показан (критическая ишемия конечности, остеомиелит, флегмона или гангрена). Однако у 24 пациентов были язвы подошвенной поверхности или межпальцевой зоны (неинфицированные или с подавлением инфекции антибиотиками), при которых было целесообразно применение ТСС. Основными причинами того, что метод был применен лишь у части из них, были отказы пациентов от этого лечения и технические проблемы (трудоемкость, недостаточная доступность материалов).

Как следует из табл. 1, ишемия конечности имела место в 39% случаев (48 язв или 27 пациентов). Однако реваскуляризирующие вмешательства были проведены лишь у 8 из них (шунтирование – у 2, внутрисосудистые вмешательства – у 6). Основными причинами этого (рис. 3) были отказы части пациентов от консультации ангиохирурга или вмешательства,

или же вердикт ангиохирурга о невозможности/нецелесообразности вмешательства ввиду тяжести поражения артерий или общего состояния пациента (условно обозначаемый как «неоперабельность»). У части пациентов (с субкритической ишемией) заживление, хотя и медленно, все же происходило до того, как пациент был госпитализирован для проведения вмешательства (у части такая госпитализация была отложена по рекомендации ангиохирурга в связи с сокращением раны на фоне консервативного лечения).

Таким образом, указанные высокотехнологичные методы применялись недостаточно – главным образом, в силу организационно-финансовых причин. Более частое использование этих методов (преимущества которых доказаны в исследованиях, лежащих в основе рекомендаций) позволит повысить

эффективность работы типичного амбулаторного КДС.

Лечение трофической язвы при СДС – трудоемкий и длительный процесс, и скорость заживления даже при оптимальном лечении не очень высока. Так, по данным Jeffcoate W. [7], среди пациентов специализированной клиники по лечению СДС в Ноттингеме (Великобритания) за 6 и 12 месяцев было достигнуто заживление 55 и 66% язв соответственно. Эти результаты очень близки к полученным в нашем исследовании.

Широко цитируемым является мета-анализ [8], в котором обобщены результаты лечения нейропатических язв при «стандартном» лечении (авторы проанализировали контрольные группы 10 исследований). За 3 месяца лечения заживление наступило у 24% больных, а за 5 месяцев (20 недель) – у 31%. Вероятно, эти результаты были бы лучше, если бы во всех исследо-

ваниях основным методом разгрузки конечности был ТСС.

Еще одним путем сокращения сроков заживления язвы может быть более активная хирургическая обработка раны. Несмотря на проведение такой обработки в исследованном КДС на каждом визите (при наличии отделяемых некротических тканей, фибрина или присутствии гиперкератоза вокруг раны), нежизнеспособные ткани не всегда удается убрать полностью. Использование специальных аппаратов для удаления нежизнеспособных тканей (ультразвуковая кавитация, гидрохирургическая система Versajet и др.) способно повысить эффективность такой обработки и, вероятно, сократить сроки амбулаторного лечения.

Методология сбора данных при оценке результатов работы КДС лишь кажется простым вопросом. При публикации результатов этому часто уделяется недостаточное внимание, поэтому специальных правил не разработано. Основная проблема связана с тем, что у пациента может быть несколько язв, причем возможны различные варианты.

- Параллельное их существование (на одной конечности или на двух). При этом язвы на одной конечности могут быть излечены, а на другой – прогрессировать и привести к ампутации. В очень редких случаях возможны нейропатические язвы на одной конечности и нейро-ишемические – на другой.
- Заживление язвы (язв) с развитием новых язв через некоторое время – рецидив в том же месте или новый эпизод с другой локализацией (общепринятой является трактовка заживления как «восстановления целостности кожи на срок не менее 4 недель» [1], поэтому возникновение язвы

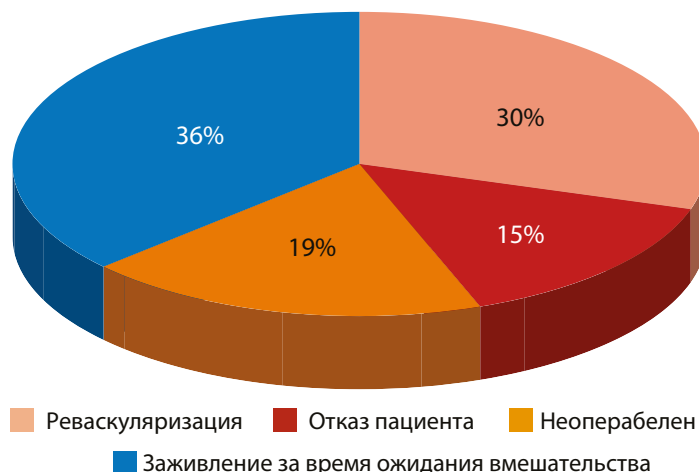


Рисунок 3. Соотношение пациентов с выполненными и невыполненными реваскуляризирующими вмешательствами с указанием причин отказа от вмешательства

в той же зоне более чем через 4 недели считается рецидивом, менее чем через 4 недели – неполным заживлением прежней раны). При изучении определенного временного интервала работы КДС (как в нашем исследовании) эти новые эпизоды нельзя не учитывать.

- Успешное лечение язв(ы), но до завершения лечения – появление новых язв, лечение которых продолжается после заживления исходной язвы (язв).

В исследованиях по эффективности тех или иных методов лечения (например, ТСС) часто используется понятие «индикаторной язвы» (обычно самой крупной), срок заживления которой оценивается; при этом другие язвы и исходы их лечения – игнорируются. Это оправдано с точки зрения исследования (цель которого – изучить то или иное воздействие на язву), но далеко не всегда заживление этой язвы тождественно завершению лечения пациента.

В связи с этим используется концепция ориентированных на язву (ulcer-related) и ориентированных на пациента (person-related) показателей [7], что отражено и в табл. 1. Несомненно, с точки зрения пациен-

та главное – чтобы зажили все язвы, и это – основной показатель эффективного лечения при наличии у пациента одной или нескольких одновременно существующих язв. Однако в некоторых случаях (при описании характеристик группы, при оценке возможности применения ТСС и др.) приходится рассматривать отдельно все язвы. При анализе результативности лечения, сроков заживления, частоты применения тех или иных методов лечения необходимо отдельно рассматривать и каждый новый случай лечения язвы (после заживления прежних). Поэтому очень важно, чтобы в публикации указывалось, долю от чего (число больных, эпизодов лечения или всех язв) составляет тот или иной показатель.

Исследованная когорта представляет типичных пациентов любого амбулаторного КДС, поэтому полученные данные могут быть сопоставлены с другими КДС. Ограничением исследования можно считать то, что в него вошли не все пациенты с язвами/ранами, получавшие лечение в 2012 г. (всего их было 260), а лишь те, у кого оно было начато в этом году, и кто совершил более 2 визитов в КДС (n=72). Поэтому количество пациентов КДС, которым была выполнена реваскуляризация,

ампутация или наложен ТСС в 2012 г., было больше, чем указано в данной статье. Вместе с тем, такой метод формирования когорты позволяет оценить результативность лечения более объективно.

Таким образом, полученные данные дают необходимое представление о том, какова судьба пациентов, принятых на амбулаторное лечение в КДС, какова вероятность заживления и его сроки, насколько часто встречаются неблагоприятные исходы лечения. Такие данные необходимы для планирования работы КДС и проведения фармакоэкономических исследований по амбулаторному лечению СДС.

Выводы

Эффективность лечения СДС (при использовании для

оценки подхода, ориентированного на пациента – полное заживление всех язв) составила 34%, 51% и 65% за 3, 6 и 12 мес. лечения соответственно.

Эффективность лечения может быть повышена за счет максимально широкого использования высокотехнологичных методов лечения – имobilизирующих повязок (ТСС), реваскуляризирующих вмешательств, а также более активной хирургической обработки раны (с использованием для этого специальных аппаратов).

«Пациент-ориентированный» подход (заживление всех язв у пациента как критерий успеха лечения) является оптимальным при сборе данных, однако при наличии нескольких язв у больного в ряде случаев имеют значение показатели,

ориентированные на язву.

Исследованная когорта отражает типичных пациентов амбулаторного КДС, а полученные данные о результатах ее лечения могут использоваться для планирования работы и оценки эффективности других КДС, а также при проведении фармакоэкономических исследований.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Финансирование проведенного исследования и процесса публикации рукописи какими-либо организациями не проводилось. ■

Список литературы

1. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). International Consensus on the Diabetic Foot. Amsterdam; 1999. Available from: <http://iwgdf.org/>.
2. Максимова Н.В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М; 2011. [Maksimova N.V. Kliniko-ekonomicheskiy analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve. [dissertation] Moscow; 2011.].
3. Lavery L.A., Armstrong D.G., Harkless L.B. Classification of diabetic foot wounds. J Foot Ankle Surg. 1996; 35(6): 528–531. doi: 10.1016/S1067-2516(96)80125-6.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013; (1s):1–120. [Dedov I., Shestakova M., Aleksandrov A., Galstyan G., Grigoryan O., Esayan R., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (6th edition). Diabetes mellitus. 2013; (1S):1–120.] doi: <http://dx.doi.org/10.14341/DM20131S1-121>.
5. Gottrup F., Apelqvist J., Bjansholt T., Cooper R., Moore Z., Peters E.J., et al. EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. J Wound Care. 2013; 22(5 Suppl): S1–89. PMID:24645204.
6. Abbruzzese L., Teobaldi I., Leporati E., Rizzo L., Iacopi E., Piaggese A. Effectiveness and safety of a novel gel dressing in the management of neuropathic leg ulcers in diabetic patients: a prospective double-blind randomized trial. Abstractbook of the 6th International Symposium on the Diabetic Foot (2011 May 11–14; Noordwijkerhout, The Netherlands), OL47.
7. Jeffcoate W.J., Chipchase S.Y., Ince P., Game F.L. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. Diabetes Care. 2006; 29(8): 1784–1787. doi: 10.2337/dc06-0306.
8. Margolis D.J., Kantor J., Berlin J.A. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. Diabetes Care. 1999; 22(5): 692–695. doi: 10.2337/diacare.22.5.692.

Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 3/2014, стр. 107–112.

Ксилат в комплексе интенсивной терапии



Усенко Л.В., Панченко Г.В., Царев А.В., Черненко В.Г.,
Шайда О.А., Костыря А.П., Передерий М.Н.
Днепропетровская государственная медицинская академия,
кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, г. Днепропетровск

Ксилат представляет собой комплексный инфузионный препарат, основными действующими компонентами которого являются ксилит и натрия ацетат.

Ксилит по своей структуре является пятиатомным спиртом, причем 80% его усваивается в печени и накапливается в виде гликогена, остальная часть усваивается тканями других органов. Ксилит в отличие от глюкозы более стабилен и может обеспечить быстрый подвод энергии, а также эффект экономии белка – более выраженный, чем у глюкозы. Его преимущества еще более очевидны, если учесть, что введение глюкозы в целом ряде клинических ситуаций противопоказано [1, 3, 10].

Впервые ксилит был получен в 1891 г. Бертраном и Фишером, а в 1960 г. американская фирма «Истерн кемикал корпорейшин» начала выпуск кристаллического ксилита. Ксилит участвует в пентозофосфатном цикле независимо от глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, которая является неактивной при стрессе, шоке и сахарном диабете.

Организм человека легко и в больших количествах усваивает экзогенный ксилит. Обмен ксилита, введенного как энтерально, так и парентерально, происходит одинаково. Перорально поступивший ксилит всасывается относительно медленно – примерно 15–20% от скорости всасывания глюкозы. В клетки ксилит проникает пассивно, без участия инсулина, в то же время увеличивая его выработку.

Конечным продуктом окисления ксилита является CO_2 , 98% которого выделяется с выдыхаемым воздухом и 2% – в виде карбонатов с мочой. При превращении 1 г ксилита до конечного продукта высвобождается 4,06 ккал (в 200 мл 5% раствора – 40,6 ккал, в

400 мл 5% раствора – 81,2 ккал) [1, 3, 4, 10, 12].

Ксилит обладает выраженным антикетогенным действием, метаболизируется независимо от инсулина и не влияет на диурез. Антикетогенный эффект ксилита выражен более, чем у других полиспиртов (сорбит, маннит) и связан с превращением его в печеночный гликоген, что уменьшает мобилизацию жира. Существует несколько взглядов на механизм антикетогенного действия ксилита.

Ксилит путем метаболизма через пентозофосфатный цикл может быть источником глицерофосфата, тем самым уменьшая количество свободных жирных кислот, способных окисляться в ацетил-коэнзим А.

Ксилит, повышая интенсивность гликолиза, усиливает образование пирувиноградной кислоты, являющейся источником щавелевоуксусной кислоты, которая способствует окислению ацетил-коэнзима А в цикле Кребса.

Антикетогенное действие ксилита может быть связано с усилением гликогенообразования в печени, что уменьшает мобилиза-

цию жира на периферии [3, 10, 12].

При внутривенном введении ксилита его распределение в организме происходит быстро и, таким образом, не оказывает заметного влияния на уровень глюкозы в крови, так как его утилизация в организме не зависит от инсулина. Более того, ксилит способствует выработке экзогенного инсулина

Ксилит быстро включается в метаболизм, повышая в печени содержание АТФ и других аденилнуклеотидов в отличие от фруктозы, вызывающей их снижение. При этом выработка реализуемой ксилитом энергии примерно на 10% больше, чем у глюкозы. Ксилит оказывает стимулирующее действие на белковообразующую функцию печени, снижает содержание свободных жирных кислот в крови. Он также снижает уровень плазматического калия, увеличивая его содержание в гепатоцитах. Способствует желчевыделительной функции, увеличивая ее в 2–4 раза. Повышает выделение ферментов поджелудочной железы, особенно липазы и трипсина.

При внутривенном введении ксилита его распределение в организме происходит быстро и, таким образом, не оказывает заметного влияния на уровень глюкозы в крови, так как его утилизация в организме не зависит от инсулина. Более того, ксилит способствует выработке экзогенного инсулина. Одновременно при систематическом приеме он снижает уровень гликемии и глюкозурии, что позволяет уменьшить дозы экзогенно вводимого инсулина.

Ксилит может применяться у больных сахарным диабетом не только как заменитель сахара, но и в лечебных целях. Хотя препарат имеет определенную энергетическую ценность и быстро усваивается, он может быть использован у пациентов с ожирением, учитывая антикетогенное действие, способность предупреждать жировую инфильтрацию печени.

Ксилит показан при шоке любой этиологии, инфекционных заболеваниях, острой кровопотере, ожоговой болезни, затяжных гнойных процессах, хронических активных гепатитах, в комплексе предоперационной подготовки и в послеоперационный период, а также для частичного покрытия потребностей организма в углеводах.

В чистом виде (т.е. растворенный в воде или изотоническом растворе натрия хлорида), снижая уровень плазматического калия, ксилит может обусловить выраженную гипокалиемию. Однако при гиперкалиемии этот недостаток может стать преимуществом. Так как ксилит не является чужеродным веществом для организма, а представляет собой нормальный промежуточный продукт углеводного обмена, можно ожидать, что экзогенное введение его в организм не будет вызывать каких-либо нарушений в работе различных органов и систем [4, 5, 10].

Токсическое действие ксилита, примененного в очень высокой концентрации и в большой дозе, обусловлено его гиперосмотическим эффектом, что наблюдается

и при введении концентрированных растворов других сахаров, например фруктозы. Изотонические растворы ксилита токсическим действием не обладают.

Вторым компонентом препарата Ксилат является натрия ацетат, относящийся к подщелачивающим средствам замедленного действия. Он вызывает накопление гидроксильных ионов, метаболизируясь в гидрокарбонат, в связи с чем, показан при метаболическом ацидозе, когда накопление излишка H^+ происходит медленно. При применении натрия ацетата, в отличие от растворов натрия гидрокарбоната, коррекция метаболического ацидоза происходит медленнее, по мере его включения, и не вызывает резких колебаний рН. Потребление кислорода при метаболизме натрия ацетата выражено меньше, чем при метаболизме лактата, поэтому препараты с натрием ацетатом лучше применять при тяжелом шоке разного генеза [1].

Особенно выраженное влияние Ксилата наблюдалось на функциональное состояние печени, что проявилось в достоверном снижении уровня аминотрансминаз, в то время как в контрольной группе их уровень оставался высоким

В целом эффекты комбинированного препарата Ксилат можно суммировать следующим образом:

- увеличение объема циркулирующей плазмы за счет притока в сосудистое русло жидкости из внеклеточного пространства;
- уменьшение интерстициального отека вследствие перемещения жидкости за счет разности осмотического давления (отек головного мозга, отек легких);
- парентеральное питание – источник энергии с инсулинонезависимым путем проникновения в клетку

и инсулинонезависимыми начальными этапами метаболизма (энергетическая ценность препарата – 200 ккал/л);

- повышение этерификации жирных кислот и снижение продукции кетонных тел;
- увеличение синтеза мелкодисперсной фракции белка;
- активация антиоксидантных систем за счет образования НАДФН⁺ и изменения окислительно-восстановительного потенциала клетки;
- коррекция метаболических нарушений при сахарном диабете;
- увеличение щелочного резерва крови за счет медленного превращения ацетата в бикарбонат [2, 3, 6, 9].

Целью работы было изучение клинической эффективности **Ксилата** в комплексе интенсивной терапии у пациентов в критических состояниях.

Материалы и методы

Исследование проводили по протоколу, согласно которому по клиническим данным и на основании динамики лабораторных показателей оценивали эффективность и переносимость препарата.

В исследование были включены 152 пациента (обоих полов) в возрасте от 20 до 60 лет, средний возраст – 43,2 года) в критических состояниях, находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии клиники анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии (ДГМА). Они были разделены на основную и контрольную группы.

В основную группу вошли 124 больных, которым в стандартный комплекс интенсивной терапии был включен 5% раствор Ксилата в дозе 200–1400 мл, кратность введения – 1–2 раза в сутки, длительность курса – 1–7 дней:

- малообъемная реанимация (МР) – 34 пациента
- противоотечная терапия

- (ПТ) – 50 пациентов
- парентеральное питание (ПП) – 40 пациентов
- коррекция метаболических нарушений при сахарном диабете (СД) – 28 пациентов.

Контрольную группу составили 18 больных, у которых в качестве референтного препарата в стандартном комплексе интенсивной терапии использовали раствор Рингера в аналогичной дозировке.

Всем пациентам исследуемых групп проводили клиническое и лабораторное исследование на следующих этапах:

- до начала инфузии;
- во время инфузии;
- после инфузии;
- 1-е сутки;
- 3-и сутки;
- 7-е сутки.

Исследование включало изучение показателей гемодинамики и центрального венозного давления (ЦВД), водного баланса, степени неврологического дефицита по шкале ком Глазго (GCS), клинический анализ крови и мочи; определение концентрации общего белка и глюкозы в сыворотке крови; определение концентрации мочевины, креатинина, билирубина, электролитов; оценка кислотно-щелочного состояния крови и газового состава.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

При анализе показателей гемодинамики отмечено достоверное повышение систолического (АДс) и диастолического (АДд) артериального давления, а также среднего артериального давления (САД) на

втором и третьем этапах исследования в сравнении с контрольной группой, что указывало на гемодинамический эффект Ксилата (рис. 1).

Более значительные изменения отмечены при анализе динамики ЦВД в основной группе ($17,4 \pm 6,1$ мм вод.ст. исходно; $35,0 \pm 4,8$ и $35,5 \pm 3,6$ на втором и третьем этапах, в контрольной группе – $17,4 \pm 4,5$; $18 \pm 3,8$ и $18,7 \pm 5,3$ соответственно), свидетельствующие об эффективном восполнении дефицита объема циркулирующей жидкости и возможности применения Ксилата в качестве противошокового препарата для проведения малообъемной реанимации за счет способности препарата мобилизовать жидкость из внесосудистого сектора в сосудистое русло (рис. 2). При исследовании уровня гликемии было выявлено достоверное его снижение на первом, втором, третьем и четвертом этапах (рис. 3), особенно выраженное в группе пациентов с сахарным диабетом, что позволило снизить дозы экзогенно вводимого инсулина.

В основной группе отмечена также нормализация уровня лактата (рис. 4), сохранявшаяся на протяжении 3 суток после введения Ксилата, что указывает на улучшение перфузии тканей, кислородного статуса организма.

Выявлено выраженное положительное влияние Ксилата на нормализацию кислотно-основного баланса за счет увеличения щелочного резерва крови путем метаболического превращения натрия ацетата, входящего в состав препарата (рис. 5, 6). Использование Ксилата у па-

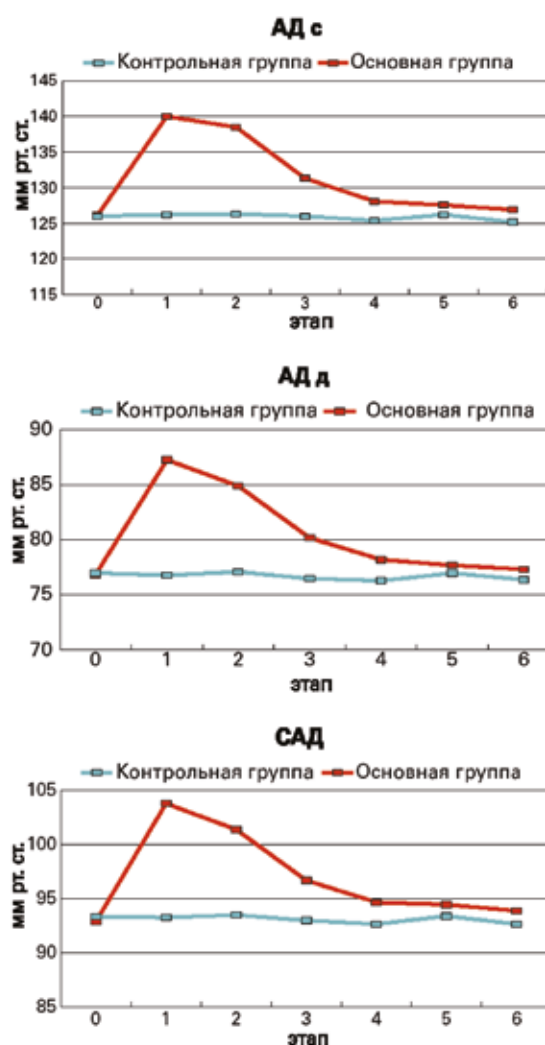


Рисунок 1. Динамика показателей артериального давления (АДс, АДд, САД) на этапах исследования (* – $p < 0,05$)

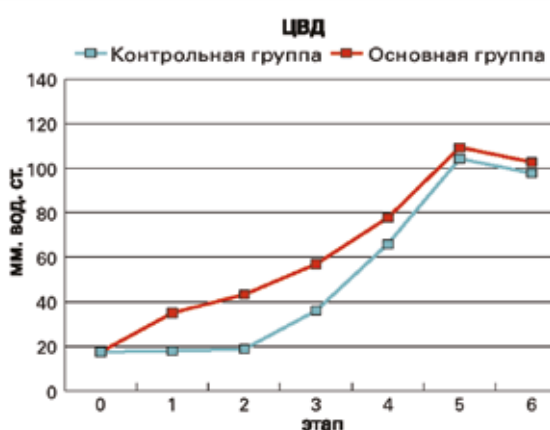


Рисунок 2. Динамика ЦВД у больных на этапах исследования (* – $p < 0,05$)

циентов в критических состояниях в качестве препарата для парентерального питания позволило обеспечить частичное покрытие потребности в углеводах. Особенно выраженное влияние Ксилата наблюдалось на функциональное состояние печени, что проявилось в достоверном

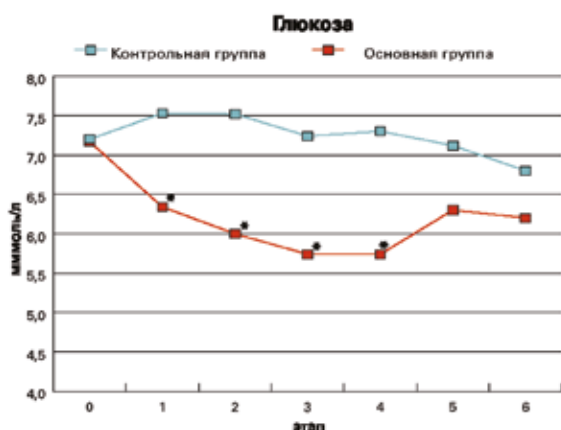


Рисунок 3. Динамика уровня глюкозы в крови при применении Ксилата (* – $p < 0,05$)

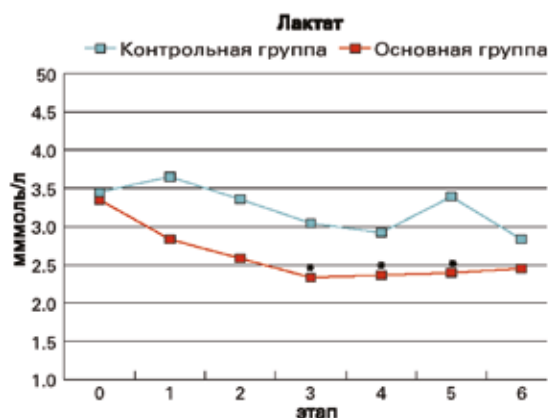


Рисунок 4. Динамика уровня лактата при применении Ксилата (* – $p < 0,05$)

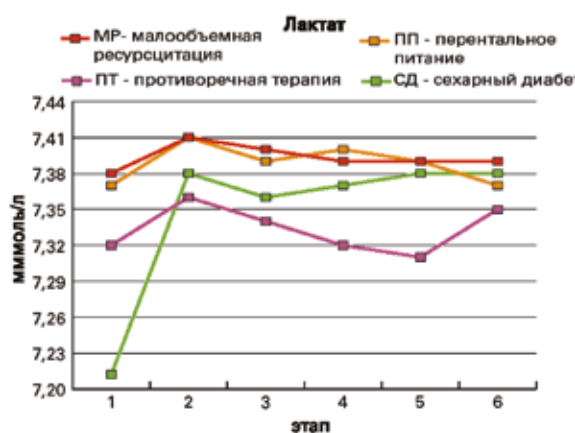


Рисунок 5. Динамика pH при применении разных схем инфузионной терапии с использованием Ксилата

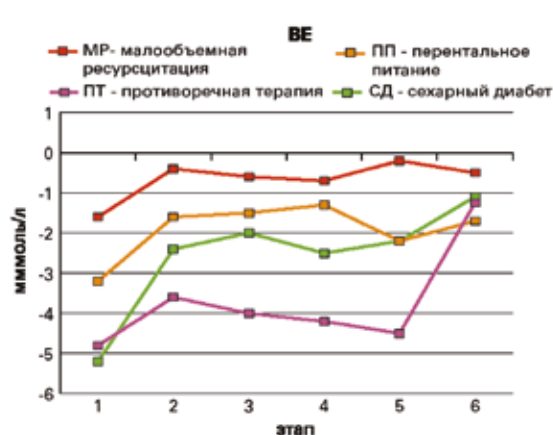


Рисунок 6. Динамика BE при разных вариантах инфузионной терапии с использованием Ксилата

снижении уровня аминотрансминаз, в то время как в контрольной группе их уровень оставался высоким (рис. 7).

Таким образом, применение комплексного препарата Ксилат является патогенетически обоснованным у пациентов в критических состояниях и может быть рекомендовано как эффективное средство для инфузионной и корригирующей метаболической терапии.

Выводы

Использование Ксилата в комплексе интенсивной терапии показано у пациентов, находящихся в критических состояниях в целях:

- малообъемной реанимации и восстановления объема циркулирующей жидкости при острой кровопотере и гиповолемии;
- коррекции гемодинамических нарушений при шоках различной этиологии;
- уменьшения явлений интерстициального отека (отека головного мозга);
- парентерального питания;
- коррекции метаболических нарушений, в частности при сахарном диабете. ■

Список литературы находится в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «Мистецтво Лікування»

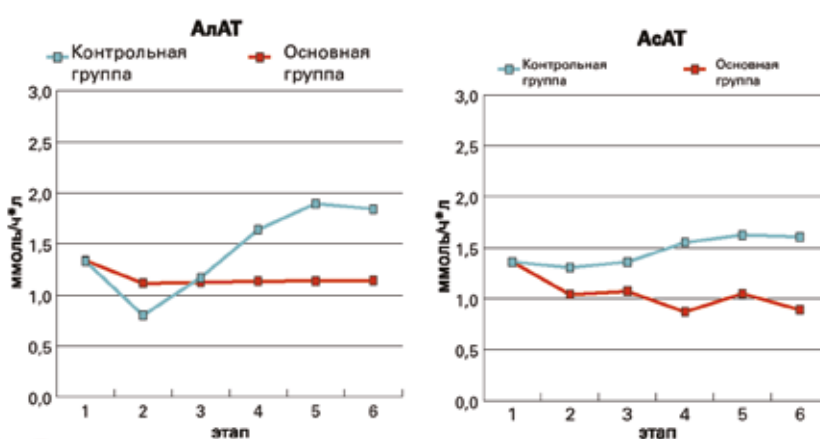


Рисунок 7. Динамика уровней аминотрансфераз при применении Ксилата (* – $p < 0,05$)



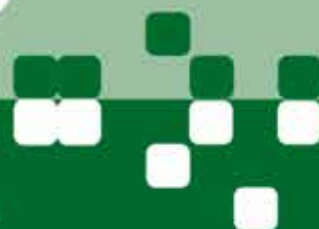
**Инфузионная терапия
сахарного диабета и
недиабетического
кетацидоза!**

КСИЛАТ®

- Антикетогенное
- Азотсохраняющее
- Липотропное действие



Ценная грань...



КСИЛАТ®

СОСТАВ:

100 мл раствора содержат:

ксилита – 5,0 г

натрия ацетата – 0,26 г

натрия хлорида – 0,6 г

кальция хлорида – 0,01 г

калия хлорида – 0,03 г

магния хлорида – 0,01 г

Энергетическая ценность – 200 ккал/л;

вспомогательные вещества: вода для инъекций.

Выпускается по 200 и 400 мл Ксилата® в стеклянных флаконах.

осмолярность – 610 мОсм/л, pH 6,0-7,6;

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

Комплексный инфузионный раствор, основными фармакологически активными веществами которого являются ксилит и натрия ацетат.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Ксилит – это пятиатомный спирт, который при внутривенном введении быстро включается в общий метаболизм, 80% которого усваивается в печени и накапливается в виде гликогена. Остальная часть ксилита усваивается тканями других органов (почек, сердца, поджелудочной железы, надпочечников, головного мозга) и выделяется с мочой. Продукт обмена углеводов – ксилит является пентитолом и непосредственно включается в пентозофосфатный цикл метаболизма. Ксилит, в отличие от фруктозы и сорбита, не вызывает снижения в печени нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), а также безопасен для введения больным, которые не переносят фруктозы или имеют дефицит фермента фруктозо-1,6-дифосфатазы. Считается, что ксилит обладает большим антикетогенным, азотсохраняющим действием, чем глюкоза, и одинаково хорошо усваивается как в пред-, так и в послеоперационный период. Учитывая, что ксилит является источником энергии с независимым от инсулина метаболизмом, действует антикетогенно и липотропно, он рекомендуется для применения в качестве парентерального питания больным, в особенности перенесшим операции на желудочно-кишечном тракте. Ксилит стимулирует окисление жирных кислот некетогенным путем метаболизма и способствует использованию кетоновых тел в цикле Кребса, что очень важно при применении препарата у больных сахарным диабетом. По данным ряда авторов, ксилит сам способствует выработке эндогенного инсулина. В результате систематического приема ксилита отмечается снижение гипергликемии и глюкозурии при одновременном уменьшении у многих больных доз инсулина или прекращения приема гипогликемизирующих препаратов. Максимальная скорость утилизации ксилита составляет 0,25 г/кг массы тела/ч.

Натрия ацетат относится к подщелачивающим средствам замедленного действия. Он вызывает накопление основ за счет метаболизма забуференного препарата и показан при тех видах метаболического ацидоза, при которых накопление излишка H^+ происходит медленно (например, при почечном и дефицитном дыхательном ацидозе). При использовании натрия ацетата, в отличие от раствора натрия гидрокарбоната, коррекция метаболического ацидоза происходит медленнее и не вызывает резких колебаний pH.

Натрия ацетат на протяжении 1,5-2 часов полностью метаболизируется в эквивалентное количество натрия гидрокарбоната.

Следует учитывать, что благодаря своему составу, Ксилат® относится к группе многокомпонентных гиперосмолярных растворов и, таким образом, обладает гемодинамическим и осмодиуретическим действиями.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат назначают для уменьшения интоксикации, улучшения микроциркуляции, коррекции кислотно-основного состояния, улучшения гемодинамики при травматическом, операционном, гемолитическом и ожоговом шоке (с учетом осмолярности крови и мочи), при острой кровопотере, а также при ожоговой болезни, затяжных гнойных процессах, разных инфекционных болезнях, хронических активных гепатитах, при предоперационной подготовке и в послеоперационный период, а также для частичного покрытия потребности в углеводах, что характерно при сахарном диабете и других нарушениях утилизации глюкозы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ксилат® не применяют при выраженной сердечно-сосудистой декомпенсации, гипертоническом кризе, кровоизлиянии в мозг, тромбозам.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тошнота, вздутие кишечника, понос, боль в животе. Ксилат®, как и другие гипертонические и гиперосмолярные растворы, при продолжительном введении может вызывать раздражение периферических вен в месте введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Препарат нельзя смешивать с фосфат- и карбонат-содержащими растворами. Ксилат® не должен быть раствором-носителем для других препаратов. Добавление препаратов может привести к физико-химическим изменениям. Если такое добавление необходимо, следует соблюдать условия стерильности, тщательного перемешивания и совместимости препаратов.

ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Вводят взрослым внутривенно, капельно, со скоростью 50-70 капель в минуту, то есть 2,1-3,0 мл/кг/ч или 150-210 мл/ч. Максимальная доза взрослым: 2100 мл в сутки (1,5 г ксилита/кг массы тела/сутки). Максимальная скорость инфузии: 210 мл/ч (70 капель в минуту) = 0,15 г ксилита/кг массы тела/ч.

- при травматическом, ожоговом, послеоперационном и гемолитическом шоке: взрослым – по 600-1000 мл (10-15 мл на кг массы тела больного) однократно и повторно в течение суток;
- при острой кровопотере: взрослым – по 1000-1400 мл (до 20 мл/кг). В этом случае инфузии Ксилата® рекомендуется также проводить на догоспитальном этапе, в специализированной машине "Скорой помощи";
- при хронических и токсических гепатитах: взрослым – по 400 мл (5-6 мл/кг) капельно, повторно в течение суток (необходим контроль показателей функции печени);
- в предоперационный период и после разных хирургических вмешательств: взрослым – по 400-600 мл (6-10 мл/кг) капельно, однократно или повторно, ежедневно, на протяжении 3-5 дней;
- для парентерального питания больных, в том числе диабетом: взрослым – по 1000 мл (10-15 мл на кг массы тела больного) однократно и повторно в течение суток.

УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 24 °C. Срок годности – 2 года.

PK № PK-ЛС-5N019768

Представительство ООО «Юрия-Фарм» в РК:

г.Алматы, ул.Фурманова, 235/18, тел./факс: +7(727) 263-55-22

ООО «ЮРИЯ-ФАРМ», Украина, г. Киев, 03680, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: (044) 275 9242, 275 0108
e-mail: uf@uf.ua, www.uf.ua

 **ЮРИЯ-ФАРМ**

Современные методы определения антител к рецептору ТТГ в диагностике и лечении болезни Грейвса



Фадеев В.В.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, кафедра эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

История изучения антител к рецептору ТТГ

В 1956 году D.D. Adams и H.D. Purves при введении морским свинкам сыворотки пациентов с болезнью Грейвса (БГ) обнаружили увеличение захвата радиоактивного йода их щитовидной железой (ЩЖ). Таким образом, впервые был описан фактор, стимулировавший ЩЖ, но отличный по структуре от тиреотропного гормона (ТТГ). Длительность действия этого фактора была больше, чем у ТТГ, в связи с чем он был назван **LATS** (англ. long-acting thyroid stimulator – длительно действующий стимулятор ЩЖ) [2]. В 1964 году выяснилось, что LATS относится к фракции IgG [14]. Позднее LATS станут обозначаться как **TSI** (англ. thyroid stimulating immunoglobulins – иммуноглобулины, стимулирующие ЩЖ) и **TSAb** (англ. thyroid stimulating antibodies – антитела, стимулирующие ЩЖ).

В 1966 году на мембране тиреоцита был обнаружен рецептор ТТГ (рТТГ) [20], и с этого момента началось его интенсивное изучение. В соответствии с сегодняшними представлениями, рецептор ТТГ локализуется на мембране тиреоцитов и является членом суперсемейства рецепторов с семью трансмембранными доменами, которые связаны с G-белками. Активация G-белков

комплексом гормон-рецептор приводит к стимуляции продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) аденилатциклазой и по инозитолфосфатному пути.

В 1970 году исследования показали, что LATS по сути имитирует действие ТТГ, активируя связанную с его рецептором аденилатциклазу [8]. В 1973 году при инкубации тонких срезов ЩЖ человека с сыворотками пациентов с БГ было выявлено формирование внутриклеточных коллоидных капель и накопление цАМФ [17]. Это измерение цАМФ в тиреоцитах заложило основу современных биологических методов *in vitro*, использующих культуры клеток ЩЖ для обнаружения антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). Позднее метод упростили, использовав свиные тиреоциты и преципитацию антител на полиэтиленгликоле [9].

В 1974 году B. Rees Smith [27] и S.W. Manley и соавт. [13] независимо друг от друга продемонстрировали, что TSAb конкурируют с ТТГ за связывание с его рецептором на мембранах тиреоцитов. Позднее эти же авторы описали радио-рецепторный метод, основанный на конкурентном ингибировании связывания ТТГ, меченого ^{125}I , с рТТГ [26]. В результате дальнейших модификаций благодаря своей относительной простоте и дешевизне

этот метод – **TBI** (англ. TSH-binding inhibition – ингибирование связывания ТТГ) – стал впоследствии наиболее используемым, а в настоящее время – методом выбора для определения антител к рТТГ в клинической практике. Обнаруженные этим методом антитела были обозначены как **TBII** (англ. TSH-binding inhibitory immunoglobulins – иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ).

Дальнейшим шагом стало успешное применение для определения TSAb культивированной линии тиреоцитов крысы (FRTL-5) [3]. Этот метод обладал большей чувствительностью по сравнению с исследованием TBI. Однако оказалось, что антитела, связывающиеся с рТТГ, могут не только стимулировать активность ЩЖ, но и блокировать ее, поскольку в сыворотке некоторых пациентов были обнаружены антитела, которые ингибировали активацию аденилатциклазной системы ТТГ [19]. Эти антитела были названы **TBAб**, или **TSBAб** (англ. TSH-stimulation blocking antibodies – антитела, блокирующие ТТГ-стимуляцию). По современным представлениям, TSAb, вероятно, связываются с N-терминальной частью внеклеточного домена и имитируют таким образом эффект ТТГ, индуцируя пострецепторный каскад стимуляции продукции тиреоидных гормо-

нов. В противоположность этому с С-терминальной частью рецептора ТТГ связываются преимущественно блокирующие антитела (TSBAb) [16].

Классификация антител к рецептору ТТГ и методов их определения

Все антитела, имеющие сродство к рецептору ТТГ, принято обозначать как **TRAb** (англ. thyroid receptor antibodies – антитела к рТТГ). Существует несколько вариантов классификаций TRAb. Согласно наиболее простой из них выделяется только две группы антител к рТТГ:

- TSAb – антитела, стимулирующие ЩЖ;
- TSBAb – антитела, блокирующие ТТГ-стимуляцию ЩЖ.

Эта классификация основана на эффекте, который оказывают антитела на рТТГ и на ЩЖ в целом. TSAb стимулируют рТТГ, запуская аденилатциклязную и инозитолфосфатную системы. Продукция цАМФ увеличивается, далее повышаются поглощение йода и синтез тиреоглобулина – так запускается механизм развития тиреотоксикоза. Одновременно происходит увеличение объема ЩЖ. Выработка TSAb лежит в основе патогенеза БГ. TSBAb связываются с рТТГ, однако не оказывают при этом стимулирующего действия. Результатом этого является нарушение взаимодействия ТТГ со своим рецептором. Таким образом, в тиреоцитах снижается выработка цАМФ. Образование TSBAb является причиной развития некоторых случаев гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите (АИТ). Кроме того, TSBAb циркулируют в крови примерно у 25% пациентов с БГ одновременно с TSAb. Гетерогенность циркулирую-

щих антител к рТТГ обуславливает тот факт, что их уровень далеко не всегда коррелирует напрямую с выраженностью тиреотоксикоза при БГ.

Выделение **группы ТВП** (иммуноглобулинов, ингибирующих связывание ТТГ) связано с широким использованием метода ТВИ. Данный метод выявляет антитела к рТТГ вне зависимости от их функционального действия, поэтому в качестве ТВП могут выступать и TSAb, и TSBAb, и сумма этих антител.

Современные методы определения антител к рецептору ТТГ

На сегодняшний день определение АТ-рТТГ может быть проведено несколькими методами (табл. 1), которые подразделяются на две основные группы: биологические и основанные на конкурентном ингибировании связывания с рецептором ТТГ (ТВИ-тесты).

Биологические методы

Биологические методы, как указывалось выше, позволяют оценить уровень самих TSAb, а не всех антител, взаимодействующих с рТТГ, поскольку они базируются на определении продукции цАМФ (с помощью радиоизотопного анализа (РИА)) клеточной линией, содержащей рецептор ТТГ. С этой целью ранее использовалась клеточная линия тиреоцитов крысы (FRTL-5), содержавшая крысиный рТТГ. Современные биологические методы, как правило, используют клеточную линию CHO (англ. chinese hamster ovary – яичник китайского хомячка), экспрессирующую рекомбинантный человеческий рТТГ. Они существенно превосходят по чувствительно-

сти методы с использованием линии FRTL-5 [30]. С целью упрощения проведения исследования в генотип клеточных линий CHO был встроен ген цАМФ-зависимого фермента люциферазы. Увеличение аденилатциклязной активности клетки в результате взаимодействия с ней TSAb приводит к активизации люциферазы и образованию люциферина, обладающего свойством люминесцировать. Таким образом, содержание цАМФ стало возможным определить при помощи люминометра [31].

Для создания одного из последних биологических методов определения ТТГ, уже ставшего на сегодняшний день коммерчески доступным (Thyretain-TM), использована клеточная линия CHO, в которую введен химерный рТТГ, где 262–335-я аминокислоты заменены 73 аминокислотами рецептора лютеинизирующего гормона крысы (Mc4) [7]. То есть замена произошла в С-терминальной части рТТГ, которая содержит эпитопы для связывания с блокирующими АТ-рТТГ. Таким образом, идея создания Mc4-рецептора состояла в том, что с ним должны преимущественно связываться стимулирующие, а не блокирующие АТ-рТТГ. Чувствительность и специфичность этого метода в диагностике БГ составили 97% и 95,9% соответственно [10], что в целом не превышает таковые для последних поколений ТВИ-тестов. Корреляция биологического теста Mc4 и методов ТВИ оказалась достаточно слабой ($r=0,259$, $p=0,03$), при этом корреляция с уровнями T_3 и св. T_4 вообще отсутствовала, что свидетельствует о гетерогенности циркулирующих АТ-рТТГ.

Исследование, посвященное эндокринной орбитопатии (ЭОП) при

Таблица 1. Методы определения АТ-рТТГ

Метод	Принцип	Поклоение, методика	Определяемые антитела
Биологические методы in vitro	Исследование функционального взаимодействия антител с рТТГ	Определение выхода цАМФ в клеточной линии, содержащей рТТГ, после воздействия антител сыворотки пациента	TSAb и TBAb
ТВИ	Исследование конкурентного ингибирования антителами связывания меченого ТТГ с рТТГ	1. Жидкая фаза, свиной рТТГ, меченые свиные АТ-рТТГ 2. Твердая фаза, человеческий рТТГ, бычьи АТ-рТТГ 3. Твердая или жидкая фаза, свиной рТТГ, человеческие АТ-рТТГ	ТВП

болезни Грейвса, продемонстрировало более выраженную корреляцию уровня TSAb-Mc4 ($r=0,87$) по сравнению с уровнем ТВП ($r=0,17-0,54$) с показателями шкалы клинической активности ЭОП (CAS) [12]. По опубликованным недавно данным J. Leschik и соавт. [11], использование биологического метода TSAb-Mc4 позволяет обнаруживать более низкие концентрации TSAb по сравнению с методами ТВИ 2-го и 3-го поколений.

Суммируя приведенные данные о биологических методах определения TSAb, можно высказать предположение, что с клинической точки зрения они, вероятно, могут иметь преимущества перед методами ТВИ в тех ситуациях, когда у пациента предполагается относительно низкий уровень АТ-рТТГ. Сюда можно отнести случаи субклинического течения БГ, возможно, ситуации беременности у женщин, в прошлом перенесших БГ и получивших радикальное лечение (тиреоидэктомия, терапия ^{131}I), поскольку даже небольшое повышение уровня АТ-рТТГ может нести пусть небольшой, но риск развития неонатального тиреотоксикоза (см. ниже).

Наконец, биологические методы, вероятно, позволяют более точно оценить активность ЭОП. Тем не менее, несмотря на описанные преимущества перед ТВИ-тестами, биологические методы **пока имеют больше недостатков**. Речь идет о трудоемком, многодневном и многоступенчатом протоколе с использованием клеточных линий, включающем определение выхода цАМФ в супернатанте клеточного лизата, зачастую с использованием радиоактивной метки (РИА). В противоположность этому, с одной стороны, ТВИ-тесты **с клинической точки зрения не уступают биологическим методам по диагностической чувствительности и специфичности даже в описанных ситуациях**, а с другой стороны, они на сегодняшний день уже полностью автоматизированы и внедрены в иммунометрическом варианте, то есть широко доступны для большинства лабораторий. Это особенно важно в связи с тем, что тиреотоксикоз вообще и БГ в частности являются весьма распространенной патологией, для диагностики которой не подходят тесты, которые могут выполняться лишь в индивидуальном

порядке с научными целями в единичных лабораториях.

ТВИ-тесты

Тесты ТВИ, как указывалось, напрямую не оценивают биологическую активность определяемых антител, а показывают, содержит ли сыворотка иммуноглобулины, которые могут блокировать связывание с рТТГ. В настоящее время достаточно условно выделяют три поколения ТВИ-тестов, хотя по сути, с учетом накопленных к сегодняшнему дню данных, правильнее было бы говорить о двух поколениях и пока двух подвариантах тестов 2-го поколения. Тем не менее будем следовать утвердившейся терминологии (рис. 1).

Тесты **1-го поколения** – исследования РИА, а в дальнейшем ИФА, осуществляемые в жидкой фазе. То есть в системе присутствует нефиксированный свиной рТТГ, меченое свиное антитело к этому рецептору, которое конкурирует с антителами сыворотки пациента за связывание. Чувствительность и специфичность этих тестов были достаточно низкими – по нашим данным, соответ-

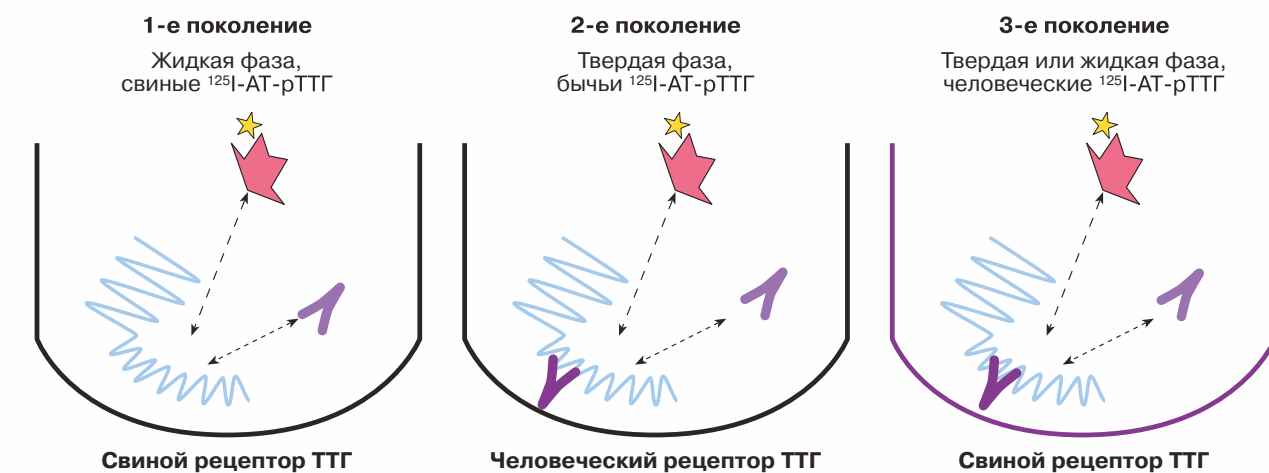


Рисунок 1. Схема определения уровня ТВИ тестами трех поколений

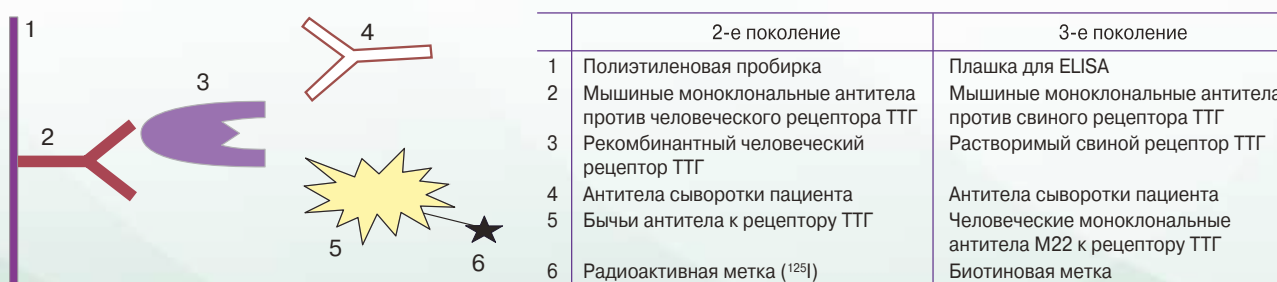


Рисунок 2. Схема отличия определения уровня ТВИ тестами 2-го и 3-го поколений [21]

ственно 76% и 80% [1]. В первую очередь это обусловлено использованием в системе животного рТТГ и животных антител к нему. Тем не менее, тесты 1-го поколения продолжают широко использоваться по причине относительной простоты постановки и дешевизны, в силу чего на сегодняшний день они пока еще остаются наиболее часто проводимыми исследованиями АТ-рТТГ в Россиию.

Тесты 2-го поколения – исследования РИА или ELISA, в которых используется фиксированный на твердой фазе (при помощи мышинных моноклональных антител) рекомбинантный человеческий рТТГ, при этом в систему добавляется меченое бычье антитело к рТТГ, которое конкурирует за связывание (иммобилизацию на твердой фазе) с антителами сыворотки пациента. Специфичность и чувствительность этих тестов очень высоки и достигают 99% [4].

Тесты 3-го поколения – исследования ELISA, в которых со свиным рТТГ конкурируют меченое моноклональное человеческое антитело к рТТГ (M22) и антитела сыворотки пациента. Свиной рецептор может быть как фиксированным, так и находящимся в жидкой фазе. Чувствительность и специфичность этих тестов в диагностике БГ аналогичны таковым для тестов 2-го поколения [21], что, собственно, и ставит под сомнение выделение их в 3-е поколение.

Переход от использования ТБИ-тестов 1-го поколения ко 2-му ознаменовал существенный прогресс в лабораторной диагностике тиреотоксикоза. Тесты 2-го поколения начали использоваться в 1999 году, когда компания BRAHMS выпустила системы «DYNOfest TRAK human», а затем

«LUMItest TRAK human», использовавшие соответственно методики РИА и ELISA. В дальнейшем появились тесты, использующие человеческие моноклональные антитела M22, которые после публикации ряда исследований [25] некоторыми авторами стали обозначаться как тесты 3-го поколения, хотя другие исследования не выявили каких-либо клинически значимых различий между указанными методиками [21, 32].

На сегодняшний день это два наиболее часто используемых метода определения уровня ТБИ, в связи с чем имеет смысл кратко остановиться на их сравнительной характеристике. Во-первых, следует отметить, что тесты используют разные лиганды и **в обоих из них присутствуют лиганды как человеческого, так и животного происхождения**, что свидетельствует о том, что **качественные различия между тест-системами не так велики**. В системе 2-го поколения используются человеческий рТТГ и меченые бычьи антитела к нему, тогда как в системе 3-го поколения (ТБИ-M22) – наоборот, меченые моноклональные человеческие антитела и свиной рТТГ (рис. 2). Прямой сравнительный анализ [21] двух обсуждаемых тестов показал, что они оба имеют высокие и практически одинаковые чувствительность и специфичность: ТБИ 2-го поколения («DYNOfest TRAK human») – 95,3% и 99%, а ТБИ-M22 – 94,3% и 99% соответственно, при этом площади под характеристическими кривыми для тестов не отличались (рис. 3). При таких показателях ТБИ не были выявлены примерно у 5% пациентов с предполагаемой БГ как одним, так и другим

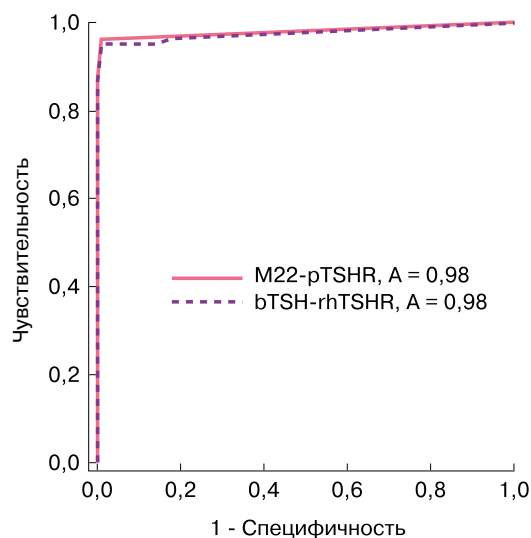


Рисунок 3. Характеристические кривые (ROC-curve) соотношения чувствительности и специфичности для ТБИ-тестов 2-го (bTSH-rhTSHR) и 3-го поколений (M22-pTSHR) (A – площадь под кривой) [21]

методом. Наряду с этим было показано, что коэффициент вариации оказался ниже для ТБИ 2-го поколения (3,8%) по сравнению с ТБИ-M22 (9,5%), что делает первый тест более ценным для динамического наблюдения. Кроме того, значительная разница в абсолютных показателях уровня ТБИ, измеренных двумя тестами у одного и того же пациента, диктует необходимость использовать для динамического наблюдения конкретного пациента какой-то один из них.

В 2012 году был опубликован **мета-анализ исследований**, сравнивающих клиническую значимость определения уровня ТБИ при помощи тестов 2-го и 3-го поколений. В него были отобраны результаты 21 исследования, которые отвечали критериям отбора. По данным объединенного анализа этих исследований, чувствительность и специфичность для ТБИ-2 составили 97,1% и 97,4%, а для ТБИ-3 – 98,3% и 99,2% соответственно. В результате был сделан вывод о том, что оба теста имеют очень высокую чувствительность и специфичность, различия между ними не имеют клинического значения и оба они без каких-либо предпочтений рекомендуются к использованию [29].

Клинические аспекты определения антител к рецептору ТТГ

Исследование АТ-рТТГ используется в клинической практике для решения следующих задач:

1. Дифференциальная диагностика между БГ и другими заболеваниями, протекающими с синдромом тиреотоксикоза (функциональная автономия ЩЖ; деструктивный тиреотоксикоз).
2. Оценка вероятности развития ремиссии БГ при планировании и на момент окончания курса консервативной тиреостатической терапии.

3. Оценка активности эндокринной орбитопатии.
4. Оценка риска развития неонатального тиреотоксикоза у детей, рожденных женщинами с БГ.

АТ-рТТГ, в отличие антител к ТПО (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ), специфичны для БГ. На момент постановки диагноза ТВИ можно обнаружить у 75–85% больных с помощью ТВИ-тестов 1-го поколения и почти у 99% пациентов при помощи тестов 2–3-го поколения. Среди здорового населения их регистрируют только в 1% случаев [4]. При других аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, в первую очередь при АИТ, по данным одних исследований, они вообще не выявляются, по данным других – встречаются примерно в 6% случаев [28]. В этой связи следует иметь в виду два момента. Во-первых, планирование исследований по оценке чувствительности и специфичности АТ-рТТГ всегда сталкивается с проблемой «золотого стандарта». Одно-го какого-то точного критерия, относительно которого можно было бы рассчитать чувствительность и специфичность, не существует, поскольку диагноз БГ базируется на комплексе данных. Им могла бы быть ЭОП, но у существенной части пациентов она отсутствует. Например, на каком основании сделан указанный выше вывод о том, что примерно у 5% пациентов с БГ отсутствуют ТВИ (тесты 2–3-го поколения)? То есть, на каком основании сделан вывод, что у этих 5% пациентов именно БГ, а не другое заболевание, протекающее с тиреотоксикозом? Вряд ли речь идет о пациентах с ЭОП, которая патогномонична для БГ. На сегодняшний день, учитывая изложенное выше, скорее имеет смысл идти от обратного, то есть рассчитывать чувствительность и специфичность результатов тех или иных диагностических тестов относительно уровня ТВИ (тесты 2–3-го поколения) или TSAб (биологические методы). Во-вторых, при анализе данных следует учитывать, что фактически очень у многих пациентов аутоиммунные заболевания ЩЖ сосуществуют: так, при БГ у многих (если не у всех) пациентов в ткани ЩЖ может быть выявлена

лимфоидная инфильтрация, которая является морфологическим проявлением АИТ, другой вопрос, что она не имеет клинического значения. В этой связи ситуации, когда в отдельных случаях у пациентов с АИТ выявляются ТВИ, как правило в «серой зоне», вполне объяснимы.

Одной из наиболее актуальных клинических проблем, которую позволяет решить определение АТ-рТТГ, является **дифференциальная диагностика БГ** и других заболеваний ЩЖ, протекающих с тиреотоксикозом. В этом плане опубликовано достаточно много исследований с примерно сходными результатами, которые по сути отражают те показатели чувствительности и специфичности различных методов определения АТ-рТТГ, которые обсуждались выше.

Так, в одно из исследований [22] были включены 106 пациентов с БГ и 94 пациента с многоузловым токсическим зобом (МТЗ), при этом диагноз был исходно установлен на основании клинических и инструментальных данных. ТВИ определялись у 67,9% (ТВИ-тесты 1-го поколения) и у 95,3% пациентов (ТВИ-тесты 2-го поколения). Более интересно, что среди пациентов с исходным диагнозом МТЗ у 9% были выявлены ТВИ при помощи тестов 1-го поколения и у 17% – при помощи тестов 2-го поколения. Таким образом, определение уровня ТВИ позволило поменять нозологический диагноз с МТЗ на БГ практически у каждого пятого пациента, а в данном случае это очень важно, поскольку подходы к лечению этих двух заболеваний могут отличаться. Кроме того, можно сделать вывод о том, что дифференциальная диагностика БГ, которая базируется на одних только клинических данных (наличие или отсутствие узловых образований и пр.), обладает недостаточной точностью по сравнению с обследованием, включающим оценку уровня ТВИ методами 2–3-го поколения.

Вторым, не менее важным моментом является **оценка вероятности ремиссии БГ** при планировании длительной консервативной тиреостатической терапии. В общей груп-

пе пациентов с БГ, если речь идет о впервые выявленном заболевании, относительно небольшом зобе и нетяжелом тиреотоксикозе, вероятность ремиссии после 12–18-месячного курса тиреостатической терапии составляет около 25%, при этом существенной части пациентов можно было бы сразу назначить радикальное лечение, если бы в нашем распоряжении были более точные маркеры будущей иммунологической ремиссии заболевания. Теоретически в качестве прогностического критерия могут выступать уровень АТ-рТТГ перед началом лечения, изменения уровня антител в процессе анти tireоидной терапии и их уровень в конце лечения. Согласно мнению большинства исследователей, уровни ТВИ и TSAб перед началом анти tireоидной терапии в общей группе пациентов недостаточно хорошо коррелируют с частотой рецидивов после окончания лечения [18, 23]. Судя по всему, это связано с тем, что высокий уровень ТВИ с большой вероятностью свидетельствует о будущем рецидиве, в то время как относительно низкий уровень ТВИ его не исключает тоже с немалой вероятностью. Тем не менее в одном из исследований [25] при проспективном наблюдении 93 пациентов на фоне курса тиреостатической терапии выяснилось, что специфичность определения ТВИ («DYNtest TRAK human») с точкой разделения в 10 МЕ/л в плане прогноза рецидива тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии составила 97%; в частности, ремиссия БГ развивалась только у 1 из 29 пациентов с уровнем ТВИ выше 10 МЕ/л (рис. 4). Другими словами, для дифференциальной диагностики БГ и прогноза ремиссии имеет смысл **использование разных точек разделения уровня ТВИ**: в первом случае – точка разделения, предложенная производителем (1 МЕ/л для «DYNtest TRAK human»), а во втором – более высокий показатель (около 10 МЕ/л для «DYNtest TRAK human»).

Для оценки вероятности развития ремиссии может быть использована и **динамика изменения уровня АТ-рТТГ** у пациентов, получающих

терапию тиреостатиками. V. Michelangeli и соавт. изучали сыворотки 85 пациентов с БГ, которым был назначен курс анти tireоидных препаратов. Средняя продолжительность лечения составила 18 мес. (12–20 мес.). Уровни ТВП (2-е поколение) оценивались перед началом лечения, спустя 6, 12 и 18 мес. после его начала. Из 85 пациентов только 39 (46%) достигли стойкой ремиссии, а у 46 больных (54%) развился рецидив. Авторы отмечают особенность динамики изменений уровня ТВП (рис. 5) в процессе лечения: у пациентов, достигших стойкой ремиссии, уровни ТВП неуклонно снижались на протяжении как минимум 12 мес., тогда как у пациентов с возникшим рецидивом в период с 6-го по 12-й месяц лечения уровни антител практически не изменялись. Если уровень ТВП снижался до контрольной отметки в течение первых 12 мес. терапии, то вероятность достижения стойкой ремиссии составляла 73% [15].

Наиболее очевидным прогностическим фактором рецидива тиреотоксикоза при БГ является уровень АТ-рТТГ в конце курса лечения. Считается, что наличие АТ-рТТГ после окончания анти tireоидной терапии несет более чем 90%-ный риск развития рецидива в течение последующих нескольких лет. В то же время, отсутствие АТ-рТТГ в конце лечения имеет небольшую прогностическую ценность, поскольку тиреотоксикоз все равно рецидивирует у 25–40% таких пациентов [18, 23].

Еще одной возможностью, которую открывает определение уровня АТ-рТТГ, является **объективизация оценки активности эндокринной орбитопатии** при

БГ. Проблема оценки воспалительной активности ЭОП определяется тем, что терапия глюкокортикоидами оказывается эффективной только в активную фазу, при этом активность воспалительного процесса далеко не всегда коррелирует и совпадает по времени с клинически выявляемыми изменениями со стороны глаз (тяжесть ЭОП). В неактивную фазу ЭОП лечение глюкокортикоидами неэффективно, но при этом сопровождается характерными для него, порой тяжелыми, побочными эффектами. Оценка активности ЭОП – вопрос комплексный, и к ней привлекаются многие клинические, инструментальные и лабораторные методы, одним из которых может быть определение уровня АТ-рТТГ. Как уже указывалось выше, уровень ТВП положительно коррелирует с показателями шкалы клинической активности (CAS) ЭОП [12]. Таким образом, выявление у пациента высокого уровня ТВП в комплексе с другими данными (показатели CAS) может облегчить отбор пациентов для проведения терапии глюкокортикоидами. В исследовании А.К. Eckstein и соавт. уровень ТВП у пациентов с ЭОП оценивался исходно, а также через 8, 12, 16, 20 и 24 мес. Медиана уровня ТВП составила соответственно 16,3; 8,5; 4,5; 4,2; 5,2 и 6,1 МЕд/л при тяжелой ЭОП и 7,6; 3,0; 1,5; 1,2; 0,0 МЕд/л при ЭОП средней тяжести. Анализ динамики уровня ТВП и течения ЭОП показал, что исходный уровень ТВП оказался маркером тяжести ЭОП у половины пациентов (рис. 6) [6]. На основании полученных данных при помощи математического моделирования были получены точки разделения для уровня ТВП (тест 2-го поколения),

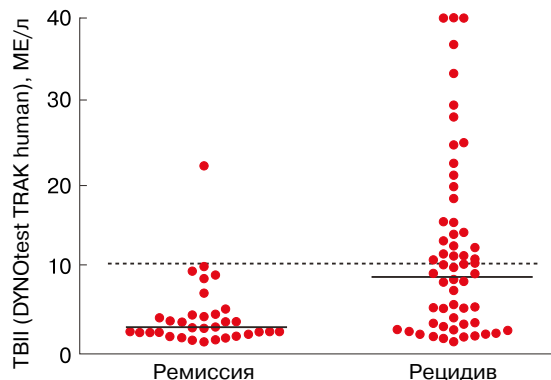


Рисунок 4. Прогноз рецидива БГ после курса тиреостатической терапии в зависимости от исходного уровня ТВП [25]

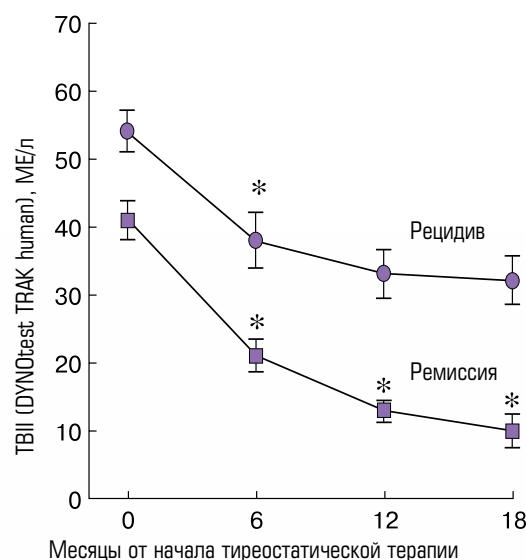


Рисунок 5. Динамика уровня ТВП на фоне тиреостатической терапии у пациентов с последующим развитием рецидива и ремиссии БГ [15]

которые, в зависимости от длительности анамнеза ЭОП, позволяют отнести пациента к группе с высоким или низким риском неблагоприятного прогноза ЭОП (табл. 2).

Следует отметить, что определение АТ-рТТГ может использоваться и с целью диагностики ЭОП в сомнительных случаях, когда предполагаемая ЭОП развивается на фоне нормальной функции ЩЖ (эутиреоидная БГ). Выявление при этом высокого уровня АТ-рТТГ, вероятно, свидетельствует в пользу БГ и определяет повышенный риск развития у такого пациента тиреотоксикоза. Здесь следует иметь в виду, что в отличие от поражения ЩЖ с развитием тиреотоксикоза в патогенезе ЭОП большее значение имеют факторы клеточного иммунитета. Тем не менее, по имеющимся данным, распространенность ЭОП среди пациентов с БГ увеличивается пропорционально увеличению у них уровня ТВП [6].

Наконец, еще одним возможным показани-

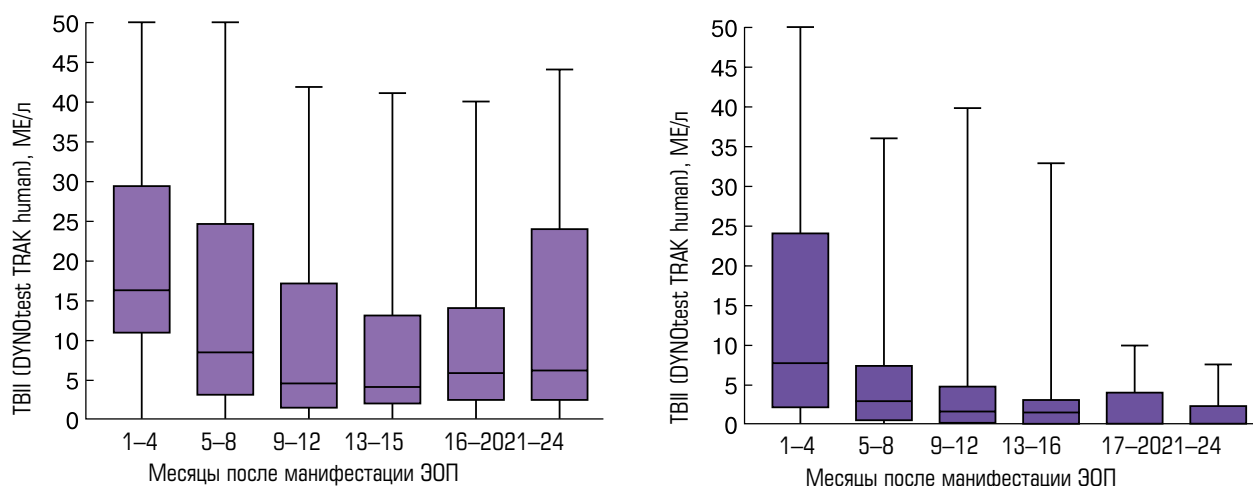


Рисунок 6. Динамика уровня ТБИ у пациентов с различным по характеру течением ЭОП [6]

Таблица 2. Точки разделения уровня АТ-рТТГ (метод 2-го поколения), позволяющие в зависимости от продолжительности анамнеза предположить легкое или тяжелое течение ЭОП [6]

Месяцы от манифестации ЭОП	Точка разделения уровня АТ-рТТГ для прогноза легкого течения ЭОП, МЕд/л	Точка разделения уровня АТ-рТТГ для прогноза тяжелого течения ЭОП, МЕд/л
1-4	5,7	–
5-8	2,6	8,8
9-12	1,5	5,1
13-16	1,5	4,8
17-20	1,5	2,8
21-24	1,5	2,8

ем для определения уровня АТ-рТТГ является прогнозирование риска развития **неонатального транзиторного тиреотоксикоза** у новорожденных, рожденных женщинами с БГ. Неонатальный транзиторный тиреотоксикоз (НТТ) развивается всего у 1% новорожденных от женщин с БГ, при этом он достаточно редко представляет серьезную опасность для ребенка, как внутриутробно, так и после рождения. Патогенез НТТ заключается в переносе ребенку TSAб через плаценту от матери. Симптомы тиреотоксикоза у новорожденных включают: сердечную недостаточность, зоб, желтуху, повышенную раздражимость и тахикардию. Диагностика НТТ подразумевает определение у новорожденного (наиболее оптимально – в пуповинной крови) уровня ТТГ, св.Т₄

и Т₃. Спустя несколько недель после рождения материнские TSAб постепенно элиминируются и у ребенка восстанавливается эутиреоз. Достаточно редко ребенку приходится назначать тиреостатические препараты для ликвидации НТТ. В ряде случаев признаки тиреотоксикоза могут быть выявлены у плода еще до родов. К ним относятся увеличение ЩЖ у плода по данным УЗИ, тахикардия (более 160 уд/мин.), задержка роста и повышение двигательной активности. В этих случаях беременной целесообразно назначение относительно большей дозы тиреостатика (200–400 мг ПТУ или 20 мг тиамазола), при необходимости в сочетании с левотироксином, для поддержания у нее эутиреоза. Следует помнить о том, что TSAб продолжают доста-

точно длительно циркулировать у женщин, которым по поводу БГ проводилась аблативная терапия (тиреоидэктомия, терапия ¹³¹I). То есть у женщины уже нет ЩЖ, она получает заместительную терапию левотироксином, а у ее плода все равно сохраняется некий риск развития НТТ. Исходя из описанных патогенетических представлений, Международные клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности [5] следующим образом формулируют показания для определения уровня АТ-рТТГ у женщин с БГ на 22-й неделе беременности с целью отнесения новорожденного в группу повышенного риска развития НТТ:

1. Болезнь Грейвса с тиреотоксикозом во время беременности.
2. Болезнь Грейвса в анамнезе, по поводу которой до наступления беременности была предпринята тиреоидэктомия или терапия ¹³¹I.
3. Анамнез неонатального тиреотоксикоза при предшествовавших родах.
4. Повышение уровня АТ-рТТГ в прошлом.

В ситуации, когда у женщин с БГ не определяются АТ-рТТГ или когда им во время беременности на основании результатов гормонального исследования не требуется назначения тиреостатических препаратов, риск развития неонатальной дисфункции ЩЖ очень низок. ■

Список литературы

1. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А. и др. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба. Пробл. эндокринологии. 2005; 51(4): 10–18.
2. Adams D.D., Purves H.D. Abnormal responses in the assay of thyrotropin. Proc. Univ. Otago Med. Sch. 1956; 34: 11–12.
3. Ambesi-Impombato E.S., Parks L., Coon H.G. Culture of hormone dependent epithelial cells from rat thyroids. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1980; 77: 3455–3459.
4. Costagliola S., Morgenthaler N.G., Hoermann R. et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 90–97.
5. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(8): 2543–2565.
6. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H. et al. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2004; 61(5): 612–618.
7. Kamijo K., Murayama H., Uzu T. et al. A novel bioreporter assay for thyrotropin receptor antibodies using a chimeric thyrotropin receptor (mc4) is more useful in differentiation of Graves' disease from painless thyroiditis than conventional thyrotropin-stimulating anti-body assay using porcine thyroid cells. Thyroid. 2010; 20: 851–856.
8. Kaneko T., Zor U., Field J.B. Stimulation of thyroid adenyl cyclase activity and cyclic adenosine 3959-monophosphate by long-acting thyroid stimulator. Metabolism. 1970; 19: 430–438.
9. Kasagi K., Konishi J., Arai K. et al. A sensitive and practical assay for thyroid-stimulating antibodies using crude immunoglobulin fractions precipitated with polyethylene glycol. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 62: 855–862.
10. Lee J., Jang H., Kim S. et al. Diagnostic value of a chimeric TSH receptor (Mc4)-based bioassay for Graves' disease. Korean J. Intern. Med. 2011; 26: 179–186.
11. Leschik J.J., Diana T., Olivo P.D. et al. Analytical performance and clinical utility of a bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins. Am. J. Clin. Pathol. 2013; 139(2): 192–200.
12. Lytton S.D., Ponto K.A., Kanitz M. et al. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 95: 2123–2131.
13. Manley S.W., Bourke J.R., Hawker R.W. The thyrotrophin receptor in guinea-pig thyroid homogenate: Interaction with the long-acting thyroid stimulator. J. Endocrinol. 1974; 61: 437–445.
14. Meek J.C., Jones A.E., Lewis U.J., Vanderlaan W.P. Characterization of the long-acting thyroid stimulator of Graves' disease. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1964; 52: 342–349.
15. Michelangeli V., Poon C., Taft J. et al. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. Thyroid. 1998; 8: 119–124.
16. Nagayama Y., Wadsworth H.L., Russo D. et al. Binding domains of stimulatory and inhibitory thyrotropin (TSH) receptor autoantibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors. J. Clin. Invest. 1991; 88: 336–340.
17. Onaya T., Kotani K., Yamada T., Ochi Y. New in vitro tests to detect the thyroid stimulator in sera from hyperthyroid patients by measuring colloid droplet formation and cyclic AMP in human thyroid slices. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973; 36: 859–866.
18. Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 2000; 29: 339.
19. Orgiazzi J., Williams D.E., Chopra I.J., Solomon D.H. Human thyroid adenyl cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976; 42: 341–354.
20. Pastan I., Roth J., Macchia V. Binding of hormone to tissue: the first step in polypeptide hormone action. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1966; 56: 1802–1809.
21. Pedersen I.B., Handberg A., Knudsen N. et al. Assays for thyroid-stimulating hormone receptor antibodies employing different ligands and ligand partners may have similar sensitivity and specificity but are not interchangeable. Thyroid 2010; 20(2): 127–133.
22. Pedersen I.B., Knudsen N., Perrild H. et al. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2001; 55(3): 381–390.
23. Saravanan P., Dayan C.M. Thyroid autoantibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 30(2): 315–337.
24. Schott M., Hermesen D., Broecker-Preuss M. et al. Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves' disease: an international multicentre trial. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008; 71: 566–573.
25. Schott M., Morgenthaler N.G., Fritzen R. et al. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. Horm. Metab. Res. 2004; 36(2): 92–96.
26. Smith Rees B., Hall R. Measurement of thyrotropin receptor antibodies. Methods Enzymol. 1981; 74: 405–421.
27. Smith Rees B., Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Lancet 1974; 2: 427–431.
28. Tamaki H., Amino N., Kimura M. et al. Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 71: 1382.
29. Tozzoli R., Bagnasco M., Giavarina D., Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. Autoimmun. Rev. 2012; 12(2): 107–113.
30. Vitti P., Elisei R., Tonacchera M. et al. Detection of thyroid-stimulating antibody using Chinese hamster ovary cells transfected with cloned human thyrotropin receptor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993; 76: 499–503.
31. Watson P.F., Ajjan R.A., Phipps J. et al. A new chemiluminescent assay for the rapid detection of thyroid stimulating antibodies in Graves' disease. Clin. Endocrinol. 1998; 49: 577–581.
32. Zoephel K., Gruening T., Roggenbuck D. et al. On specificity of 2nd generation TSH receptor autoantibody measurements. Clin. Lab. 2008; 54: 243–249.

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреоидология», Том 9, №1, 2013, стр. 9–17.

Лечение сахарного диабета 2 типа: вопросы выбора сахароснижающего препарата



Бирюкова Е.В.

Московский медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, кафедра эндокринологии и диабетологии, г. Москва

Стремительный рост числа больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) – это одна из глобальных проблем мирового здравоохранения. Эффективное лечение гипергликемией является чрезвычайно важным вопросом, учитывая преждевременную инвалидизацию и высокую смертность пациентов с СД 2 из-за сосудистых осложнений, частоту которых можно существенно сократить за счет достижения гликемии, близкой к нормальному уровню [1, 23]. Медикаментозное снижение гипергликемии достигается назначением препаратов, влияющих на основные патогенетические механизмы этого нарушения. В развитии СД 2 имеют значение два фундаментальных механизма: прогрессирующее нарушение функции β -клеток поджелудочной железы и различной степени выраженности инсулинорезистентность [8, 26].

К настоящему времени была сформулирована концепция сниженного «эффекта инкретинов» при СД 2. Установлено, что именно инкретины ответственны за 50-70% постпрандиальной секреции инсулина [6-9]. Речь идет о гормонах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стимулирующих секрецию инсулина и подавляющих секрецию глюкагона в ответ на прием пищи, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП).

Инсулиотропный эффект инкретинов проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови. Считается, что пептиды активируют накопление запасов инсулина в β -клетках, стимулируя биосинтез инсулина, что обусловлено активацией транс-

крипции гена проинсулина и инсулина с последующим повышением биосинтеза и стабильности мРНК [9]. У больных СД 2 эффективность эндогенных инкретинов снижается, что может быть обусловлено нарушением процессов секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом ГПП-1 и ГИП или нечувствительностью клеточных рецепторов к инкретинам [6, 24].

Инкретин-направленная терапия заняла прочную позицию в оказании помощи больным СД 2, ее создание и внедрение в клиническую практику, по сути, стало поворотным моментом и перспективным направлением в лечении заболевания. Впервые появилась возможность обеспечить гликемический контроль, близкий к физиологическому без риска гипогликемии – выработку инсулина

и подавление секреции глюкагона исключительно в ответ на гипергликемию [23, 24]. К лекарственным средствам, действие которых основано на эффектах инкретинов относятся ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4), без которых уже невозможно представить лечение СД 2 [6, 7, 22].

Препараты этого ряда в рамках монотерапии снижают HbA_{1c} на 0,5-1,7%, характеризуются низким риском развития гипогликемических состояний и потенциально протективным эффектом в отношении β -клеток [6, 24, 29]. Их отличает нейтральный эффект в отношении массы тела, что немаловажно, поскольку контроль массы тела при СД 2 является вторым по важности параметром после HbA_{1c} [7, 8, 22]. В целом иДПП-4 рассматриваются в качестве препа-

ратов второй линии при неэффективности терапии метформином, однако их применение на ранних стадиях заболевания при наличии противопоказаний и/или непереносимости метформина приносит существенную пользу.

В связи с прогрессирующим характером СД 2 достигнуть необходимого терапевтического эффекта на монотерапии со временем становится более затруднительным, поэтому многие пациенты нуждаются в комбинированной сахароснижающей терапии. Рациональность комбинации препаратов является важнейшей составляющей успешного лечения СД 2. Традиционно в этом случае используется комбинация метформина и ПСМ, прием которых нередко ассоциирован с прибавкой массы тела и увеличением риска гипогликемии [8, 23]. Многообещающей альтернативой является комбинированная терапия метформином и иДПП-4 [21]. Механизм действия иДПП-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина, которые включают снижение эндогенной продукции глюкозы печенью и улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину. В то же время экспериментальные данные свидетельствуют о способности метформина усиливать секрецию ГПП-1, что является дополнительным аргументом в пользу применения комбинированной терапии метформином и иДПП-4 для лечения СД 2 [19].

Важно, что такая комбинация характеризуется низким риском гипогликемий [3, 7, 25, 30]. Уместно напомнить, что применение метформина непосредственно не вызывает высвобождение инсулина, а в свою очередь иДПП-4 обладают глюкозозависимым сахароснижающим эффектом (т.е. оказывают влияние на β -клетки только при повышенном уровне гликемии). Кроме того, метформин и иДПП-4 являются нейтральными по влиянию на массу тела, что также является суще-

ственным преимуществом этих препаратов и их комбинации [8, 26].

Сочетание линаглиптина и метформина – препаратов с наиболее безопасным профилем и с разным механизмом действия в выверенных дозах воплотилось в создании новой эффективной фиксированной комбинации (ФК) – Джентадуэто. Среди важных преимуществ данного подхода следует отметить потенциальное улучшение приверженности пациентов с СД 2 к лечению. Упрощение схемы фармакотерапии, простой и удобный режим дозирования представляет собой одну из эффективных стратегий лечения заболевания, ибо сокращает возможность отклонений от режима приема и соблюдения конкретных дозировок препаратов [28]. В настоящее время представлены две лекарственные формы Джентадуэто, содержащие в 1 таблетке линаглиптин и метформин в дозах 2,5 мг/850 мг или 2,5 мг/1000 мг. Важно, что каждый из компонентов в составе препарата Джентадуэто имеет широкую доказательную базу. Остановимся на них более детально.

Клинические возможности линаглиптина и метформина

Молекула линаглиптина (Тражента) имеет ксантиновую структуру, благодаря чему препарат активно связывается с ферментом ДПП-4 (связь обратимая), что вызывает устойчивое повышение концентрации инкретинов и длительное сохранение их активности в организме [10]. Особые фармакологические свойства линаглиптина отличают его от других представителей иДПП-4 и обуславливают хороший клинический эффект у пациентов с СД 2, в том числе и особых (определенных) категорий пациентов, у которых использование других сахароснижающих препаратов может быть ограничено [13, 14]. Все это позволяет применять ли-

наглиптин у гораздо большего числа больных СД 2 с осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Высокий профиль безопасности назначения линаглиптина больным СД 2, в том числе и с нарушением функции почек и печени, обусловлен рядом фармакокинетических особенностей [14, 20]. Так, для него характерно минимальное выведение через почки – лишь 5% принятого перорально линаглиптина экскретируется этим путем. Кроме того, данное лекарственное средство не подвергается печеночному метаболизму, что обуславливает низкий риск лекарственных взаимодействий с препаратами, метаболизируемыми в печени [4, 10].

За время, прошедшее с момента появления линаглиптина в клинической практике, накоплена мощная доказательная база, свидетельствующая о сахароснижающей эффективности и благоприятном профиле безопасности этого препарата при применении в разных режимах (монотерапии, двойной и тройной комбинированной терапии), в том числе в комбинации с базальным инсулином [11, 12, 15, 18, 30]. Причем наибольший терапевтический эффект наблюдался у пациентов, имевших высокие исходные значения HbA1c [29].

Ключевую роль в развитии СД 2 имеет инсулинорезистентность, поэтому неудивительно, что успехи, достигнутые в лечении заболевания, в значительной мере связаны с использованием лекарственных средств, улучшающих чувствительность к инсулину [8]. На основании результатов UKPDS, а потом и других КИ, во всех последних рекомендациях метформин рассматривается как средство первой линии в лечении СД 2 [1, 31]. Фармакологические эффекты препарата обусловлены несколькими механизмами действия, не связанными со стимуляцией секрецией инсулина β -клетками. Не оказывая прямых эффектов на β -клетки, метформин улучшает секрецию инсули-

на, способствует сохранению их функциональной активности. Антигипергликемические эффекты метформина – это результат воздействия лекарственного средства на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей. Хотя преобладающим является влияние метформина на гепатическую продукцию глюкозы, именно комбинация эффектов препарата на уровне всех трех тканей обеспечивает его благоприятный фармакологический профиль. Оказывая влияние на всасывание углеводов в ЖКТ, замедляя его скорость, а, также снижая аппетит, метформин способствует уменьшению постпрандиальной гликемии [26].

Чрезвычайно важными при выборе сахароснижающего средства являются и вопросы сердечно-сосудистой безопасности [2, 5, 17]. В отношении метформина еще в исследовании UKPDS была отмечена способность препарата предотвращать макроваскулярные осложнения СД 2, не повышая при

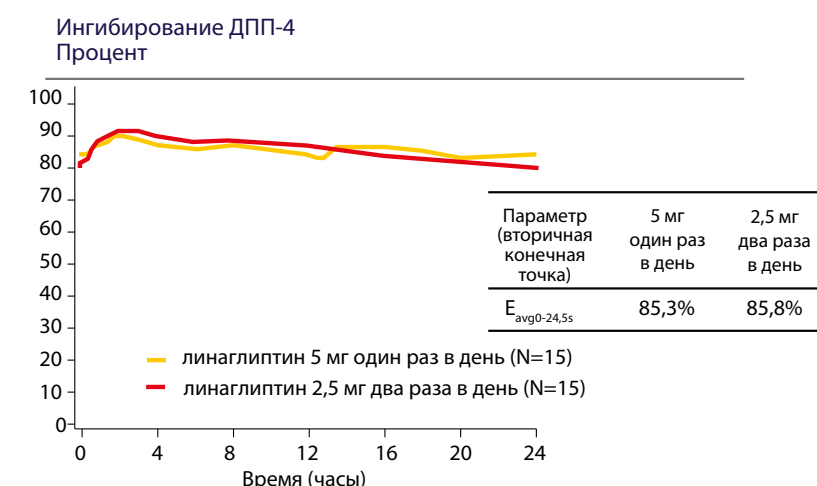


Рисунок 1. Сравнимое ингибирование ДПП-4 при приеме 5 мг один раз в день и 2,5 мг два раза в день; применение 5 мг один раз в день и 2,5 мг два раза в день биоэквивалентно

этом гипогликемических рисков и не оказывая влияния на массу тела [31]. Лечение метформином по сравнению с ПСМ и инсулином в большей степени улучшало прогноз больных СД 2, снижая на 36% риск смерти по любой причине, смертность от СД или инфаркта миокарда на 42 и 39% соответственно.

Принимая во внимание высокий сердечно-сосудистый риск у больных СД 2, уместно остановиться на данных объединенного анализа 8 проспективных КИ 3 фазы, включивших 5239 больных СД 2 (линаглиптин – n=3319, препарат сравнения – n=1920) [17]. Первичной конечной точкой исследования были: сердечно-со-

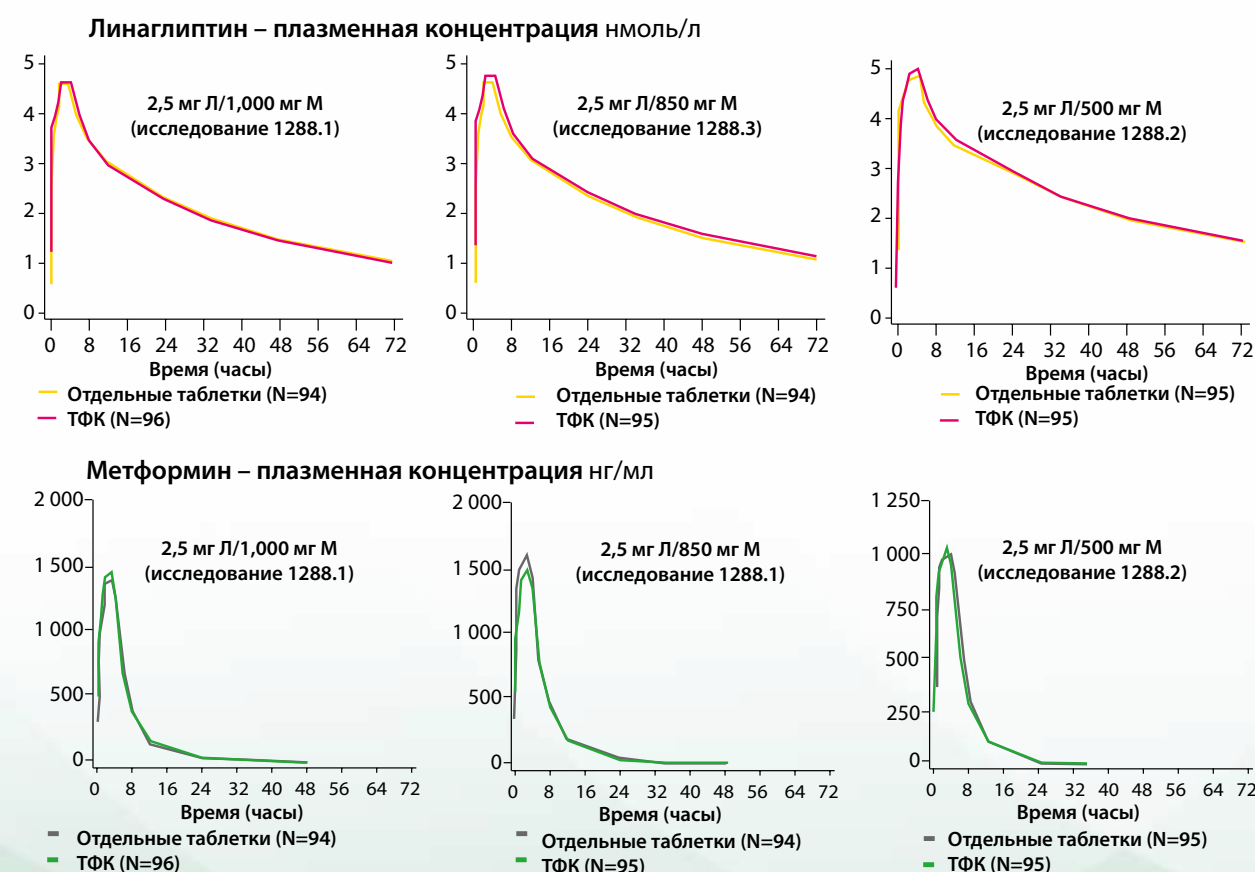


Рисунок 2. ФК и свободная комбинация линаглиптина (Л) / метформина (М) биоэквивалентны

судистая смерть или время до сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта миокарда и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. В мета-анализе было показано, что применение линаглиптина не ассоциировалось с повышением сердечно-сосудистого риска у больных СД 2. Отношение рисков (ОР) для первичной конечной точки продемонстрировало значительно более низкий риск развития сердечно-сосудистых событий на фоне приема линаглиптина по сравнению с другими препаратами для терапии СД 2 (ОР 0,34 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,16-0,70]).

Основные результаты применения ФК линаглиптина и метформина МВ у пациентов с СД 2

Создание новой ФК предварила серия фармакологических исследований, включавших исследования по биоэквивалентности. Напомним, что связь между новой ФК и ранее одобренными препаратами устанавливается путем демонстрации биоэквивалентности между ФК и отдельными таблетированными формами данных препаратов. Результаты испытаний продемонстрировали, что суточные дозы линаглиптина 2,5 мг и 5 мг имеют сходную экспозицию и ингибирование ДПП-4 (рис. 1). Кроме того, не было отмечено значимых различий в экспозиции линаглиптина и метформина при сравнении ФК и свободной комбинации изучаемых препаратов (рис. 2).

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании (КИ) Rafeiro и соавт. оценивали динамику HbA1c через 12 недель у пациентов с СД 2, которых рандомизировали на 3 группы, получавшие метформин или в комбинации с плацебо или с линаглиптином

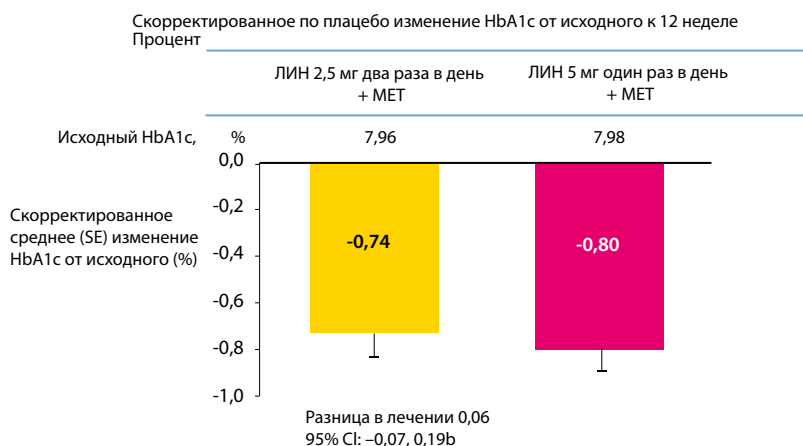


Рисунок 3. Лечение линаглиптином 5 мг один раз в день и 2,5 мг два раза в день эквивалентно и превосходит в снижении HbA1c от исходного

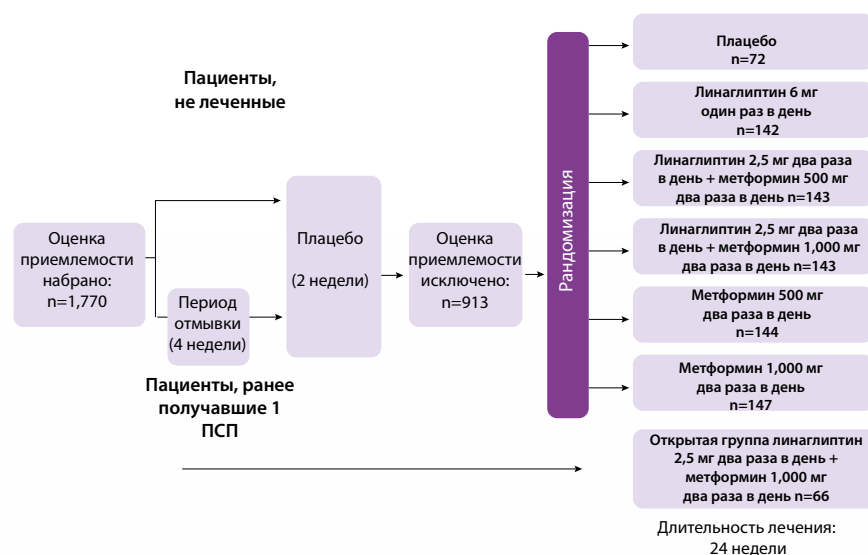


Рисунок 4. Дизайн исследования (рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования III фазы) по изучению эффективности и безопасности начальной комбинации линаглиптина с метформин



Рисунок 5. Начальная комбинация линаглиптина и метформина превосходит соответствующую монотерапию каждым из препаратов

5 мг в разных режимах дозирования (5 мг один раз в день и 2,5 мг два раза) [26]. В КИ приняли участие пациенты с недостаточным гликемическим контролем ($HbA_{1c} \geq 7,0$ и $\leq 10,0\%$) на метформине (доза $\geq 1,500$ мг/день, два раза в день или максимально переносимая доза). Результаты работы показали, что лечение линаглиптином 5 мг один раз в день и 2,5 мг два раза в день в комбинации с метформинном эквивалентно и превосходит плацебо в снижении HbA_{1c} от исходного. Причем в обеих группах линаглиптина независимо от режима применения лекарственного средства значение HbA_{1c} снизилось к 6 и 12 неделям терапии с превосходством над плацебо; для групп лечения разница против плацебо составила 0,74% и 0,80% соответственно (рис. 3). Иными словами оба режима дозирования линаглиптина 5 мг привели к клинически значимому снижению HbA_{1c} после 12 недель лечения. В отношении безопасности терапии стоит отметить, что линаглиптин 2,5 мг два раза в день и 5 мг один раз в день хорошо переносился. Причем частота гипогликемии была низкой в обеих группах: линаглиптин 5 мг один раз в день и 2,5 мг два раза в день; не было ни одного случая тяжелой гипогликемии.

В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом КИ III фазы Naak T. и соавт. с участием пациентов с СД 2, ранее получавших один пероральный сахароснижающий препарат (ПСП), изучали эффективность применения начальной комбинации линаглиптина с метформинном. После приема плацебо в течение двух недель 913 пациентов рандомизировали на несколько групп фармакотерапии, в которых оценивали динамику HbA_{1c} через 24 нед. (рис. 4) [15]. В КИ приняли участие как нелеченые, так и леченые пациенты с СД 2 (не

более одного ПСП, $ИМТ \leq 40$ кг/м²). Пациентов включали с учетом уровня HbA_{1c} , который составил для нелеченых пациентов $\geq 7,5$ до $< 11,0\%$, для леченых $\geq 7,0$ до $\leq 10,5\%$ (с периодом «отмывки») и $\geq 7,5$ до $< 11,0\%$ в начале, и $\geq 11\%$ для пациентов открытой группы. В ходе КИ было показано, что линаглиптин в начальной комбинации с метформинном обеспечивает клинически значимое, скорректированное по плацебо снижение HbA_{1c} $-1,3\%$ (низкая доза метформина) и $-1,7\%$ (высокая доза метформина). Интересно, что у пациентов с плохим гликемическим контролем ($HbA_{1c} \geq 11\%$) было достигнуто более значительное снижение $-3,7\%$. По эффективности начальная комбинация линаглиптина с метформинном превосходила соответствующую монотерапию (рис. 5). Кроме того, начальная комбинация линаглиптина (2,5 мг два раза в день) и метформина (500 мг два раза в день) достигала сопоставимой эффективности, как и метформин 1000 мг два раза в день. Не было отмечено клинически значимых изменений массы тела у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группой метформина. В частности, разница в массе тела после лечения линаглиптином 2,5 мг и метформинном 1000 мг по сравнению с метформинном 1000 мг составила $-0,23$ кг. Общее число гипогликемических эпизодов при комбинированной терапии было низким (всего 5 рандомизированных пациентов (1,8%), получавших линаглиптин 2,5 + метформин 500 или 1000 мг). Следует отметить, что частота нежелательных явлений была схожей во всех группах терапии. В целом комбинация линаглиптина с метформинном значительно улучшает гликемический контроль без увеличения массы тела, с очень низким риском гипогликемии при хорошей переносимости.

Исходя из прогрессирующего характера заболевания, получить терапевтический эффект становится со временем более затруднительным. В долгосрочном периоде наблюдение показало, что пациенты, завершившие 6-месячное КИ, поддерживались на улучшенных значениях HbA_{1c} в течение 1 года [17]. Начальная комбинация линаглиптина и метформина хорошо переносилась в течение длительного времени с низким риском гипогликемии.

Итак, одногодичное расширенное исследование линаглиптина с метформинном в начальной комбинации обеспечивает клинически значимое плацебо-скорректированное снижение HbA_{1c} $-1,3\%$ (низкая доза метформина) и $-1,6\%$ (высокая доза метформина), которое поддерживается в течение 1 года при низкой частоте гипогликемии; начальная комбинация превосходит монотерапию метформинном. При выборе стартовой фармакотерапии это важно учесть у пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} в пределах 7,5-9,0%. В этом случае для улучшения гликемического контроля можно эффективно применять препарат Джентадуэто – ФК линаглиптин/ метформин.

Заключение

Область диабетологии постоянно развивается и накопленные данные доказательной медицины указывают на то, что применение инновационной ФК линаглиптина и метформина – препарат Джентадуэто – дает новые возможности решения основной цели лечения заболевания – достижению и поддержанию безопасного долгосрочного гликемического контроля. Сочетание хорошей переносимости, низкого риска гипогликемий, нейтрального влияния на массу тела, отсутствие негативного воздействия на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и удобного режима приема и дозирования все чаще останавливает наш выбор на препарате Джентадуэто. ■

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 6-й выпуск, Москва 2013.
2. Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. *J Am Soc Hypertens.* 2009; 3: 245–259.
3. Barnett A. Patel S., Harper R. et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab* 2012, 14(12):1145–1154.
4. Blech S., Ludwig-Schwellinger E., Grafe-Mody E.U. et al. The metabolism and disposition of oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos* 2010;38:667–678.
5. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1260–1266.
6. Bohannon N. Overview of the gliptin class (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors) in clinical practice. *Postgraduate Medicine* 2009; 121 (1): 1-6
7. Deacon C. F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 7–18,
8. DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med.* 2010;123:S38–S48.
9. Drucker DJ. Biological action and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002; 122:531-44.
10. Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. et al. Linagliptin (BI 1256), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled type-2 diabetes. *Diabetic Med* 2010;27:1409–1419.
11. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T. et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380(9840):475–483.
12. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR. et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. *Int J Clin Pract.* 2012;66(8):731-740
13. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obesity Metab* 2011;13(10):939–946.
14. Graefe-Mody U., Rose P., Retlich S. et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic Impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2012. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04173.x
15. Haak T., Meinicke T., Jones R. et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 565-574.
16. Haak T., et al. AACE 2012
17. Johansen O.E., Neubacher D., von Eynatten M. et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 10;11:3.
18. Lewin A.J., Arvey L., Liu D. et al. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2012, 1909–1919:e1915.
19. Manucci E, Ognibene A, Cremasco F et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subject. *Diabetes Care* 2001; 4: 489–94.
20. McGill J.B., Sloan L., Newman J. et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013, 36(2):237–244.
21. Migoya EM, Bergeron R, Miller JL et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:801–808.
22. Neumiller J.J. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49 (Suppl. 1): S16–S29
23. Philippe J., Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agent? *Int J Clin Pract* 2009; 63: 321–32.
24. Pratley R.E., Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 919-931.
25. Rafeiro et al. *Diabetologia* 2011 Sep;54 Suppl 1:S338-339, и data on file
26. Scarpello J.H.B., Howlett H.C.S. Metformin therapy and clinical uses. *Vasc Dis Res* 2008;5:157–167
27. Scheen A.J. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): Focus on drug–drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2010;49: 573–588.
28. Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med* 2010;27(7):739–43.
29. Scherthaner G, Barnett AH, Emser A. et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012, 14(5):470–478.
30. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type-2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity Metab* 2011;13:65–74
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet.* 1998;352:854–865.

Стволовые клетки с позиции практического врача: у всех на слуху, но в руках у немногих



Лукьянчиков В.С.

Институт возрастной физиологии Российской академии образования,
г. Москва

Стволовые клетки (СК) и клеточная терапия в настоящее время представляют собой одну из наиболее передовых, перспективных и актуальных областей фундаментальных исследований и прикладных разработок в биологии и медицине. Не случайно два года подряд результаты научно-исследовательских работ, относящихся именно к этому разделу медико-биологической науки, отмечены Нобелевской премией в номинации «физиология и медицина». Так, в 2012 г. высшей научной награды мира удостоены исследователи СК, а в текущем, 2013 г., Нобелевскую премию получили ученые, раскрывшие механизмы внутриклеточной регуляции и межклеточного взаимодействия. Столь же закономерно, что в последние годы необычайно выросло число публикаций на эту тему, причем не только научно-исследовательского плана, но и научно-популярных и, к сожалению, откровенно оккультных.

Природа, назначение и свойства стволовых клеток

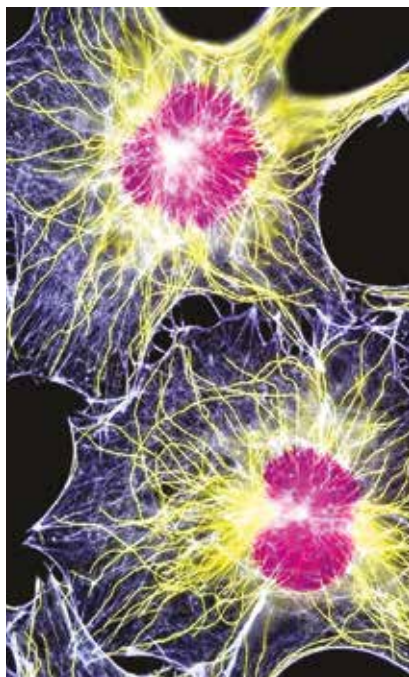
Автором термина «стволовая клетка»; является русский гистолог, профессор А. Максимов, предложивший в 1908 г. унитарную теорию кроветворения из единой лимфоцитоподобной СК. Позже отечественные ученые А. Фриденштейн и соавт. подтвердили эту теорию практически, выделив из костного мозга два вида СК: стволовые кроветворные и стволовые мезенхимальные [1]. Однако в современном виде теория, а точнее «эра стволовых клеток», началась в 1981 г. с выделения из зародыша мыши эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) [2].

Организм человека состоит из миллиардов клеток, которые по структуре и функции разделяются более чем на 200 типов. Но развитие многоклеточного организма на-

чинается с одной оплодотворенной яйцеклетки, так называемой зиготы, в ходе деления которой последовательно образуются бластомер, бластоциста, гастрюла, после чего на 6–7-й день происходит имплантация плодного яйца и формируется фетус. Применительно к СК ключевой стадией раннего эмбриогенеза является бластоциста. Наружный слой бластоцисты называется трофобластом, из нее образуется плацента. Внутренние клетки бластоцисты, или «внутреннюю клеточную массу», научились выделять в лабораторных условиях и назвали эмбриональными стволовыми клетками. Из этих клеток в ходе эмбриогенеза образуются все клетки и ткани организма, поэтому ЭСК еще называют плюрипотентными СК.

В процессе развития организма не все ЭСК превращаются в специфические клетки конкретных

тканей и органов. Часть остается в некотором промежуточном состоянии, из которого они могут переходить, т.е. дифференцироваться только в клетки той ткани, в которой локализуются. Эти региональные СК, сосредоточенные, как считают, в специальных тканевых нишах, служат резервом для обновления соответствующей ткани или органа. Такие СК называют стромальными, или резидентными, стволовыми клетками (ССК). В большинстве своем ССК являются унипотентными, т.е. имеется в виду, что они способны дифференцироваться только в одну тканеспецифическую линию. Вместе с тем ССК ряда тканей, например костного мозга, пуповины и пуповинной крови, плаценты, жировой клетчатки и некоторых других тканей при определенных условиях могут превращаться не только в клетки ткани, к которой принад-



лежат, но и в другие типы клеток – мышечные, костные, эндотелиальные, железистые и т.д. Такого рода ССК получили название «мезенхимальные мультипотентные стволовые клетки» (ММСК).

Следует заметить, что стромальные, они же резидентные, СК всех без исключения тканей и органов – это не просто пассивный биологический материал, т.е. резерв для восстановления и обновления определенного типа клеток на протяжении всей жизни. ССК активно участвуют в регуляции и осуществлении различных локальных и системных процессов и функций, таких как репарация конкретной ткани, ее сосудов и нервов, презентация антигенов, секреция факторов роста, цитокинов, хемокинов, других биоактивных субстанций и агентов. Таким образом, изначально в ССК заложен многоплановый функциональный и морфогенный потенциал, который реализуется под действием не только собственных внутриклеточных генетических и эпигенетических факторов, но и в результате межклеточного взаимодействия, имея в виду обмен информацией с близлежащими структурами и целым организмом посредством паракринных, эндокринных, нервных и других факторов и механизмов.

Технология получения мезенхимальных стволовых клеток и биоинженерия

Сразу нужно заметить, что процесс получения, типирования, культивирования и хранения ССК крайне сложен, трудоемок и, как следствие, очень дорог.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в настоящее время в нужном для экспериментов и клинических нужд количестве получают из костного мозга, жировой ткани и плаценты. Костный мозг, как источник СК, имеет то преимущество, что позволяет получить не только МСК, но и гемопоэтические стволовые клетки (ГСК). Подкожная жировая клетчатка в качестве источника МСК имеет такой несомненный приоритет, как простоту получения именно сегодня, иными словами практически неограниченное количество липосакционного материала.

Настоящим прорывом в исследовании СК и продвижении клеточных технологий стала разработка метода превращения соматических клеток в плюрипотентные СК. В 2006 г. японские ученые К. Takahashi и S. Yamanaka [3] осуществили генетическое перепрограммирование соматических клеток мыши и перевод этих клеток в плю-

рипотентное состояние. В 2008 г. американский генетик G. Tomson [4] выполнил такую же процедуру с фибробластами человека. В результате были получены аутологичные плюрипотентные СК, практически идентичные по свойствам ЭСК. Эти клетки были названы «индуцированными плюрипотентными СК» (ИПСК).

На основе этих открытий была создана первая биоинженерная СК-технология – метод избирательной экспрессии тканеспецифических генов, позволяющий получать ИПСК с направленной способностью к дифференцировке. Имеется в виду превращение ИПСК в конкретные соматические клетки: кардиомиоциты, гепатоциты, эндотелиальные, эндокринные клетки и т.д., с их последующей трансплантацией. Методика успешно апробирована в клинике при лечении сахарного диабета 1-го типа, СКВ, ретинопатии, нейродегенеративных, миопатических и многих других заболеваний [5–8].

Следующий шаг в развитии и продвижении прикладной клеточной биоинженерии состоял в том, что вместо введения в зону поражения готовых ИПСК исследователи, при помощи специальных медикаментов и генетических конструкций, научились активизировать

местные соматические СК. Очевидно, что с позиций клинициста этот метод предпочтительнее, чем трансплантация ИПСК, так как позволяет осуществлять ангиогенез и другие регенераторные процессы силами самой поврежденной ткани.

Дальнейшее развитие биоинженерии на основе СК привело к созданию клеточно-тканевых конструкций – скаффолдов. Речь идет о культивировании ИПСК на специальных матрицах из биodeградируемых полимеров. Метод показал высокую эффективность при лечении обширных ожогов и других массивных повреждений кожного покрова. Нужно заметить, что по этой технологии уже научились «выращивать» объемные костные, тканевые и органные трансплантаты. Возможно, именно на этом пути будет решена задача «выращивания» запасных органов и частей тела.

Но самые заманчивые перспективы открывает идея клеточной терапии многочисленных, тяжелых и, как правило, неизлечимых моногенных болезней и синдромов, связанных с мутацией определенного гена. Сегодня такие пациенты могут рассчитывать лишь на симптоматическую или заместительную терапию. Ожидается, что введение ИПСК с нормальным аллелем на место имеющегося у пациента мутантного гена может улучшить и даже радикально исправить патологический фенотип.

Клинические аспекты клеточной и биоинженерной терапии

Открытие и последующее практическое применение СК выглядит

своеобразным ремейком, точнее сиквелом знаменитой теории целлюлярной патологии Рудольфа Вирхова. Правда, здесь есть кардинальное отличие, которое состоит в том, что Вирхов связал с клетками универсальный механизм развития болезни, а концепция СК предполагает универсальный метод лечения.

В настоящее время перечисленные и другие методы получения СК, а также основанные на использовании СК биоинженерные технологии в той или иной степени уже нашли место в биологии и медицине. Сегодня наиболее востребованной сферой применения СК являются фундаментальные и прикладные биомедицинские исследования по разработке и изучению патогенетических моделей наследственно-генетических, онкологических, нейродегенеративных, аутоиммунных и других заболеваний.

Еще одной областью эффективного применения СК-технологий является фармакология, а именно процесс создания и доклинических испытаний новых лекарственных средств. Нужно признать, что в последние годы СК и клеточные технологии активно и вполне успешно используются в клинической практике. Вместе с тем, по ряду причин соответствующие приемы и методы по-прежнему остаются достаточно трудоемкими.

Традиционно и закономерно самой распространенной формой СК-технологии в клинической практике является трансплантация костного мозга, которая остается самым эффективным

способом лечения онкогематологии, особенно в педиатрии. Такой приоритет объясняется тем, что из всех методов аллотрансплантации пересадка костного мозга наиболее результативна как в плане хоуминга, т.е. вживления ГСК и МСК именно в костный мозг реципиента, так и в отношении последующего размножения и функционирования пересаженных клеток. Соответствующий эффект, по мнению исследователей, не в последней мере обусловлен или обеспечен нормальным клеточным окружением трансплантируемых костномозговых СК, поскольку пересаживаются все структуры и элементы костного мозга. Нормальное клеточное окружение образует своего рода индуктивный матрикс, наличие которого является одним из основных условий для развития СК и процесса регенерации [7, 8].

Большие надежды клиницисты связывают с новейшими клеточными и генно-инженерными технологиями, в которых используются аутологичные ИПСК. В известной мере эти ожидания оправдываются. Это уже упомянутые скаффолды со СК, а также довольно многочисленные сообщения об успешном применении ИПСК при остеоартропатиях, сахарном диабете 1-го типа, некурабельной или рецидивирующей СКВ, острой и хронической ИБС и другой патологии.

Очевидно, что на современном уровне освоения рассмотренной в этой статье проблемы возникает много вопросов. Несомненно, однако, что у СК-биоинженерии большое будущее. ■

Список литературы

1. Friedenstain A.J., Gorskaja J.E., Kalugina N.N. Fibroblast precursors in normal and irritated mouse hematopoietic organs // Exp. Hepatol. 1976. Vol. 4. №5. P. 267–274.
2. Стволовые клетки и регенерационная медицина; под ред. В.А. Ткачук. М.: МАКСПресс, 2012.
3. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adults fibroblast cultures by defined factors // Cell. 2006. Vol. 126. №4. P. 663–676.
4. Tomson G., 2008. Цит. по С.П. Медведев и соавт., 2011.
5. Медведев С.П., Шевченко А.И., Сухих Г.Т., Закиан С.М. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Новосибирск: СО РАН, 2011.
6. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине. Тула, 2011.
7. Репин В.С., Сабурова И.Н. Клеточная биология развития. М.: И.С.К.Ч., 2010.
8. Попов Б.В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток. СПб.: СпецЛит, 2010.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 28/2014.

Выбор сахароснижающего препарата с позиций эффективности и безопасности: возможности Сиофора в лечении сахарного диабета 2 типа



Бирюкова Е.В.

Московский медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, кафедра эндокринологии и диабетологии, г. Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) остается актуальной проблемой нашего времени, частота недуга непрерывно растет. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения заболевания, хронические осложнения диабета до сих пор остаются главной проблемой для большинства пациентов. К моменту диагностики СД 2 у половины пациентов уже присутствуют диабетические осложнения, которые приводят к ухудшению качества жизни ранней инвалидизации и преждевременной смертности.

В настоящее время для лечения СД 2 применяется широкий арсенал сахароснижающих средств [2]. Однако подбор терапии остается проблемой, что в ряде случаев связано с риском гипогликемических состояний. Еще одним препятствием к эффективному лечению заболевания является и то обстоятельство, что большинство пациентов с СД 2 имеют избыточную массу; с годами она зачастую увеличивается, особенно при применении препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [4, 10, 12]. К тому же ожирение, особенно его висцеральная форма, является значимым фактором риска ССЗ, и увеличивает вероятность развития осложнений СД 2 [3].

Выбор инсулинорезистентности (ИР) в качестве терапевтической мишени позволяет улучшить чувствительность к инсулину и дополнительно воздействовать на метаболические и другие на-

рушения [4, 5, 14]. Масштабные научные исследования продемонстрировали существенную роль ИР в преждевременном развитии и ускоренном прогрессировании ССЗ, связанных с атеросклерозом, а также повышении риска острых макроваскулярных осложнений

(рис. 1) [1, 13]. Даже при нормальных показателях гликемии ИР приводит к развитию целого ряда патологических сдвигов, включая эндотелиальную дисфункцию, типичную атерогенную дислипидемию, нарушение процесса фибринолиза.

**Инсулинорезистентность (ИР) –
фактор риска сердечно-сосудистых
заболеваний**

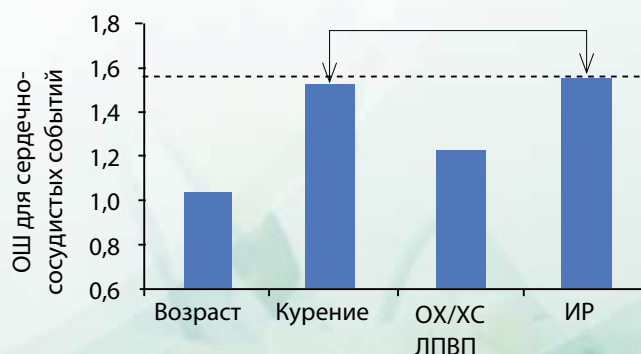


Рисунок 1. Инсулинорезистентность – ведущий фактор риска развития ССЗ

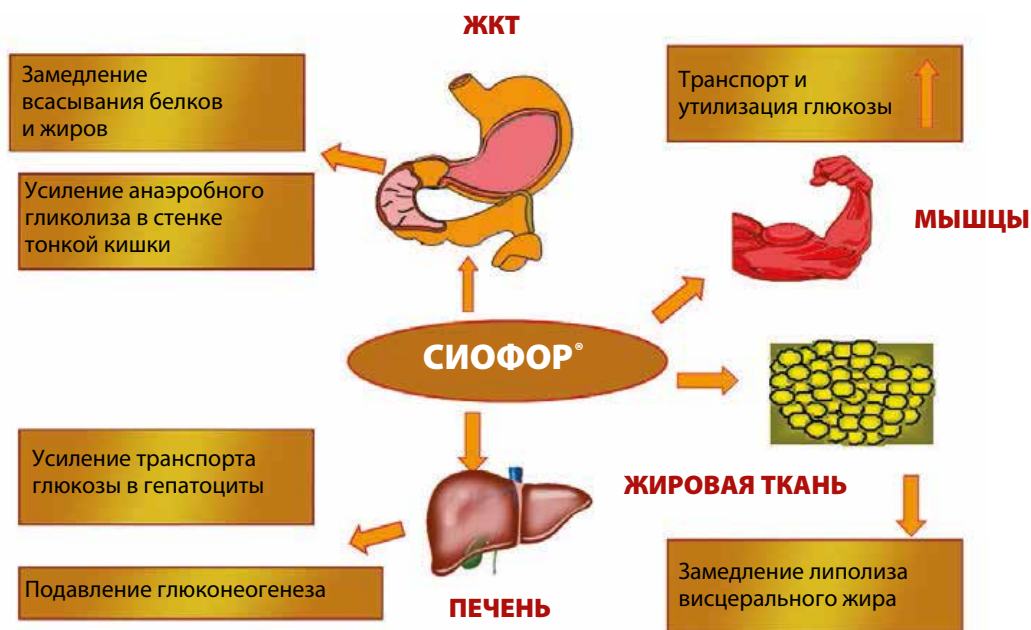


Рисунок 2. Точки приложения и механизм действия метформина (Синофор)

Какие терапевтические эффекты присущи метформину и делают это средство препаратом первой линии в лечении СД 2?

В настоящее время во всех алгоритмах и рекомендациях по фармакотерапии СД 2 (РАЭ, ADA/EASD, NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, Великобритания, CDA, Canadian Diabetes Association и др.) метформин рассматривается как средство первой линии в лечении СД 2. Терапевтические эффекты метформина являются результатом его воздействия на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей (рис. 2) [9, 14, 15]. У большинства больных СД 2 в ночные часы наблюдается избыточная продукция глюкозы печенью, следствием которой является гипергликемия натощак, ухудшение чувствительности к инсулину в течение дня. Метформин снижает гепатическую продукцию глюкозы (в основном подавляя глюконеогенез), тем самым уменьшая уровень гликемии натощак на 25–30% [4, 17]. Важно, что существует прямая связь между развитием ССЗ и не только постпрандиальной гипергликемией, но и гликемией натощак (рис. 3). Так,

Высокий уровень глюкозы плазмы крови натощак связан с высоким риском развития ишемической болезни сердца

Мета-анализ 102 проспективных исследований 700 000 участников, ранее не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями

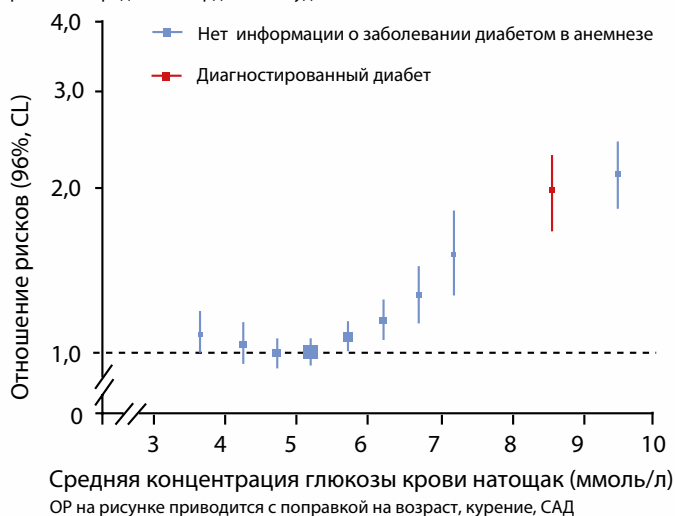


Рисунок 3. Гликемия натощак и риск развития ИБС

при уровне гликемии натощак, превышающем 6,1 ммоль/л, риск развития сердечно-сосудистых событий в последующие 12,4 года повышался в 1,33 раза [6].

Кроме того, на фоне терапии метформином происходит увеличение поглощения глюкозы печенью, возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что приводит к повышению тканевой чувствительности к инсулину на 18–50% [4, 5]. Под влиянием метформина происходит стимуляция экспрес-

сии и активности транспортеров глюкозы, увеличение их количества и транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану [17, 18]. Кроме того, метформин способствует уменьшению постпрандиальной гликемии, поскольку замедляет всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте. Благодаря всем указанным эффектам метформина происходит улучшение углеводного обмена без риска гипогликемических состояний, что является неоспоримым достоинством препарата [15].

Итак, сочетанное воздействие на различные патофизиологические нарушения при СД 2 обеспечивает хороший сахароснижающий потенциал метформина (табл. 1).

Таблица 1. Эффекты терапии метформином на показатели углеводного обмена у больных СД 2

Показатель	
Гликемия натощак, ммоль/л	Снижение на 2,8–3,9
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	Снижение на 3,0–6,0
HbA _{1c} , %	Снижение на 1,5–2,0

СД 2 является хроническим прогрессирующим заболеванием, и ответ на неинсулиновые препараты напрямую связан с сохранением функциональной активности β -клеточного аппарата поджелудочной железы [11]. С практических позиций важно, что метформин не оказывает прямых эффектов на клетки, более того его применение приводит к закономерному уменьшению гиперинсулинемии, что способствует сохранению секреторного потенциала клеток и является важным преимуществом препарата [13, 18]. На фоне уменьшения ИР базальный уровень инсулина в сыворотке крови снижается в среднем на 30%.

Проблемой лечения СД 2 нередко является повышение массы тела пациентов. На фоне терапии метформином у тучных пациентов с СД 2 часто наблюдается уменьшение массы тела либо отсутствует ее увеличение [2, 5]. Примечательно, что применение метформина сопровождается подавлением выработки орексигенного пептида грелина, и напротив, повышением концентрации глюкагоно-подобного пептида-1 (ГПП-1), обладающего анорексигенным действием, что отчасти объясняет некоторые метаболические эффекты препарата [8].

В настоящее время СД 2 рассматривается как эквивалент наличия

Таблица 2. Кардиопротективные эффекты метформина

Снижение гипергликемии
Улучшение диастолической функции миокарда
Снижение уровня общего холестерина, триглицеридов (10–20%)
Снижение уровня холестерина ЛПОНП (10%)
Снижение уровня холестерина ЛПНП (10%)
Повышение уровня холестерина ЛПВП (10–20%)
Подавление окислительного стресса
Снижение пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов
Улучшение релаксации сосудов
Усиление капиллярного кровотока
Снижение проницаемости сосудов, неоангиогенеза
Подавление активности ингибитора активатора плазминогена-1
Повышение уровня тканевого активатора плазминогена
Снижение агрегации и адгезии тромбоцитов

у больного клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), что выдвигает серьезные требования к долгосрочной кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов [1, 2, 12]. Оценивая эффективность метформина, традиционно обращаются к контролю гликемии, однако отдельного внимания заслуживают его положительное воздействие на липидный профиль, гемостаз и реологию крови, на эндотелиальную функцию и др., не связанное с антигипергликемическим действием [1, 9, 10] (табл. 2).

Хорошая иллюстрация сказанного – это результаты UKPDS, касающиеся общих и сердечно-сосудистых исходов. Вспомним, что лечение метформином в течение 12 лет по сравнению с терапией ПСМ и инсулином в большей степени улучшало прогноз больных СД 2, снижая на 32% риск развития любых осложнений СД, на 36% – риск смерти по любой причине, а риск смерти, связанный с осложнениями СД и риск инфаркта миокарда – на 42 и 39% соответственно [19].

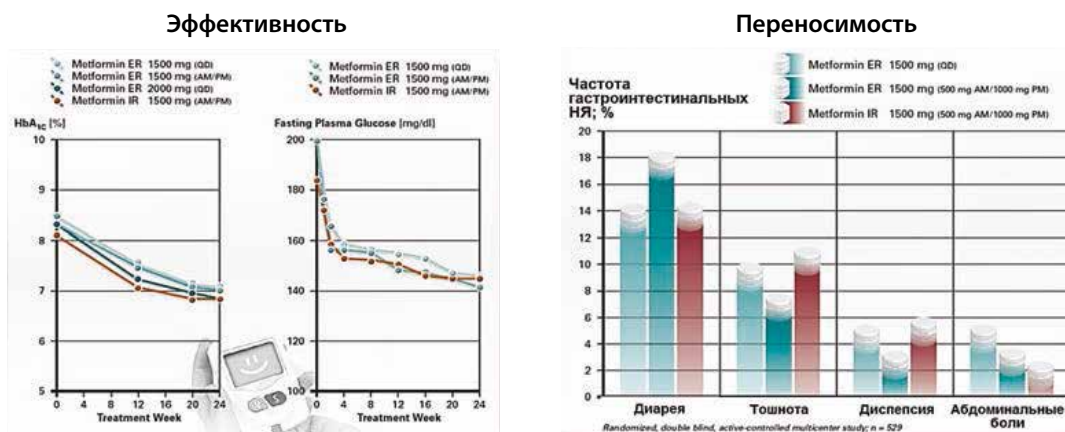
Примерно половина пациентов с СД 2 имеют нарушения липид-

ного обмена. В клиническом плане важны эффекты метформина, направленные на уменьшение липотоксичности. В целом лечение метформином сопровождается благоприятными изменениями в липидном профиле крови: снижением концентрации триглицеридов на 10–20%, ХС ЛПНП – на 10% и повышением концентрации ХС ЛПВП на 10–20% [1, 14, 15].

Метформин пролонгированного высвобождения (ER) в сравнении с обычной формой (IR)

В сравнительном исследовании Schwartz S. и соавт. [16] наряду с сахароснижающей эффективностью и безопасностью оценивали динамику показателей липидного профиля крови при применении лекарственных форм метформина с быстрым высвобождением (500 мг утром и 1000 мг вечером) и медленным высвобождением, назначенных в следующих дозах и режимах: 1500 мг/сут., 1500 мг/сут., разделенных на 2 приема – 500 мг утром и 1000 мг вечером и 2000 мг/сут. у пациентов с СД 2. При анализе динамики показате-

Метформин пролонгированного высвобождения (ER) в сравнении с обычной формой (IR)



Эффективность и переносимость сопоставимы

Рисунок 4. Эффективность и безопасность различных лекарственных форм метформина

лей углеводного обмена можно отметить, что уже через 1 мес. средний уровень глюкозы натощак достоверно снизился во всех группах, при этом более выраженное снижение показателя наблюдалось через 8 мес. лечения (рис. 4). Достигнутый уровень гликемии натощак сохранялся до конца исследования; достоверные различия на всех этапах исследования между группами отсутствовали. Результаты по снижению HbA_{1c} были сопоставимы в группах терапии, получавших метформин быстрого и медленного высвобождения в одинаковой дозе. Несколько большее снижение HbA_{1c} к концу исследования было отмечено в группе терапии, получавшей 2000 мг/сут. метформина медленного высвобождения.

К концу исследования только в группе, получавшей метформин с медленным высвобождением, наблюдалась тенденция к росту уровня триглицеридов, что было отмечено и в другом исследовании [7]. По мнению авторов, прием метформина быстрого высвобождения с едой положительно воздействует на постпрандиальную гипертриглицеридемию и увеличенный поток СЖК (результат повышения циркулирующих липидов за счет жиров пищи), подобный эффект

не свойствен форме с медленным высвобождением. Конечно, данные этого исследования тяжело экстраполировать на длительный период лечения препаратом у пациентов с СД 2, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Подавляя повышенную адгезию моноцитов к эндотелию сосудов, липоидоз, метформин влияет на пусковые механизмы развития атеросклеротического поражения. Примечательно, что метформин снижает экспрессию рецепторов, которые вовлечены в процессы внутриклеточного накопления липидов [1, 5, 10]. Кроме того, под влиянием метформина ускоряется катаболизм ЛПНП, что способствует их конверсии в ЛПВП, снижается аккумуляция эфиров холестерина в аорте. Наряду с этим метформин уменьшает пролиферацию ГМК сосудов, подавляет процессы дифференциации моноцитов в макрофаги, активно секретирующие проатерогенные факторы, уменьшает экспрессию на поверхности эндотелия таких молекул адгезии, как внутриклеточная молекула адгезии 1, сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 и Е-селектин [5, 9, 14].

Не последнюю роль в кардиоваскулярных эффектах метформина играет влияние препарата

на систему гемостаза и реологию крови [4]. Результаты исследований свидетельствуют об улучшении процессов фибринолиза под влиянием терапии метформином, что обусловлено снижением уровня и активности ингибитора активатора плазминогена, инактивирующего тканевый активатор плазминогена [43].

Лечение метформином (например, препаратом Сиофор®) обычно инициируют с 500–850 мг, принимаемых во время ужина или на ночь. Во избежание нежелательных явлений метформина (диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, металлический вкус во рту) необходима титрация дозы препарата, которую следует постепенно увеличивать на 500–850 мг каждую 1–2 недели. При правильном назначении метформин вызывает мало побочных эффектов. Максимальная целесообразная доза составляет 2500 мг/сут. в режиме 2–3 приемов, назначение больших доз препарата не приводит к дальнейшему улучшению гликемического контроля, и может сопровождаться увеличением частоты побочных гастроинтестинальных эффектов. Так, в уже цитируемом выше исследовании Schwartz S. и соавт. [16] частота побочных эффектов со стороны ЖКТ, за исключе-

нием тошноты, лекарственных форм метформина с быстрым высвобождением и медленным высвобождением была невысока и сопоставима.

Стоит еще раз отметить, что риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует продукцию инсулина β -клетками.

Противопоказаниями к назначению метформина являются нарушения функций почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин.), острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных

средств), состояния гипоксии любой природы, декомпенсация СД, а также злоупотребление алкоголем.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что метформин снижает HbA_{1c} на 0,6–2,4% [2, 5, 11]. Такая вариабельность степени снижения гликемии связана с исходным уровнем гликемии до инициации лечения метформином. Отсутствие достижения целевого уровня HbA_{1c} на фоне монотерапии метформином свидетельствует о значительном нарушении секреторной активности β -клеток. В этих случаях необходимо применение комбинации метформина с сахароснижающим препаратом иного механизма действия.

При комбинированной терапии метформин назначают с сульфонилмочевинами, меглитинидами, тиазолидиндионами, агонистами ГПП-1, ингибиторами ДПП-4, что повышает общую терапевтическую эффективность и значительно улучшает контроль гликемии [13, 14]. Отдельно следует отметить, что эффективной терапевтической схемой является комбинация метформина и инсулина, при таком варианте значительно улучшается чувствительность тканей к инсулину, как результат, суточная доза инсулина снижается в среднем на 17–30%, уменьшается риск гипогликемий, не увеличивается риск прибавки массы тела [14, 15]. ■

Список литературы

1. Abbasi F., Chu J.W., McLaughlin T. et al. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2004; 53 (2): 159–164.
2. Aijan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. *Diab Vasc Dis Res*. 2006; 3 (3): 147–158.
3. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 233 (1): 104–112.
4. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574–579.
5. Cicero A.F., Tartagni E., Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *AMS* 2012; 8 (5): 907–17.
6. Coutinho M., Gerstein H., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events, a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240.
7. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I. et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:28–39.
8. Gagnon J., Sheppard E., Anin Y.I. Metformin directly inhibits ghrelin secretion through AMP-activated protein kinase in rat primary gastric cells. *Diab., Obes and Metab* 2012; 153 (8): 3646–356.
9. Grand P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab* 2003; 29: 6S45–6S52.
10. Isoda K., Young J.L., Zirlik A. et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear Factor- κ B in human vascular wall cells. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (3): 611–617.
11. Malesker M.A. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (2): 193–206.
12. Meier M., Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:859–871.
13. Ouslimani N., Mahrouf M., Peynet J. et al. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1. *Metabolism* 2007; 56 (3): 308–313.
14. Scarpello J.H.B., Howlett H.C.S. Metformin therapy and clinical uses. *Vasc Dis Res* 2008; 5:157–167.
15. Scheen A.J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013; 39 (3): 179–90.
16. Schwartz S. et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:759–764.
17. Viollet B., Guigas B., Garcia N.S. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122 (6): 253–270.
18. Viollet B., Foretz M. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. *Ann Endocrinol* 2013; 74 (2): 123–9.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet*. 1998; 352:854–8.

Впервые опубликовано в журнале «Поликлиника», 1/2014, стр. 16–20.

Диабетическая ретинопатия.

Клиника, диагностика, классификация, лечение



Ермакова Н.А.
Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения
г. Москвы

Описаны стадии, классификация, проявления, осложнения и методы лечения диабетической ретинопатии (ДР). Приведены примеры тактики лечения при различных стадиях ДР и принципы лечения сахарного диабета.

Диабетическая ретинопатия (ДР) проявляется геморрагиями, микроаневризмами, неравномерностью калибра сосудов сетчатки, отеком сетчатки, твердым экссудатом, мягким экссудатом («ватные» очаги), ишемическими зонами, неоваскуляризацией сетчатки и/или ДЗН, неоваскулярной глаукомой, гемофтальмами, разрастанием соединительной ткани, отслойкой сетчатки [1, 2].

Микроаневризмы (МА) представляют собой локальное расширение стенок ретинальных капилляров вследствие потери ими эндотелиальных клеток и перicyтов. Выглядят они как точечные образования красного цвета различного диаметра, обычно до 100 мкм. По мере прогрессирования ДР численность их увеличивается. При офтальмоскопии МА можно принять за точечные геморрагии. Различия четко видны при проведении флуоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД):

МА флуоресцируют, геморрагии имеют вид темных точек или пятен, которые экранируют подлежащую хориоидальную флуоресценцию. ФАГД выявляет большее количество МА, чем офтальмоскопия.

Твердый экссудат является результатом экстравазального выхода липидов и отражает нарушение липидного обмена у больного. Накапливаются липиды в наружном плексиформном слое. При большом объеме липиды могут истончать над собой сетчатку и создавать впечатление, что они находятся во внутренних слоях сетчатки. Нормализация липидного обмена способствует резорбции этого экссудата.

Мягкий экссудат («ватные» очаги) представляет собой некроз или некробиоз нервных волокон вследствие окклюзии прекапиллярных артериол и свидетельствует о более серьезных нарушениях в сетчатке.

Ретинальные геморрагии имеют различную форму в зависимости от того, в каком слое сетчатки находятся. Геморрагии присутствуют при всех стадиях ДР. В пролиферативной стадии у них, как правило, большой размер вследствие повышенной проницаемости неоваскулярных сосудов. Неоваскуляризация в большинстве случаев является причиной и гемофтальмов, поэтому появление гемофтальма, особенно рецидивирующего, можно рассматривать как один из симптомов пролиферативной ДР.

Прогрессирование поражения сосудов сетчатки приводит к их окклюзии и появлению неперфузируемых (ишемических) зон сетчатки. Ишемические зоны вырабатывают факторы ангиогенеза, привлекающие в них новообразованные сосуды. Неоваскуляризация может возникнуть в любом отделе сетчатки (в том числе и на периферии), откуда направляется в угол передней камеры (УПК). Так развивается неоваскулярная глаукома. Вот почему следует тщательно осматривать радужку и УПК у больных с СД. Неоваскуля-



ризация радужки (рубхоз) и УПК свидетельствуют о существовании неоваскуляризации на периферии сетчатки.

Вслед за неоваскуляризацией появляется пролиферация соединительной ткани. Тракции приводят к отслойке сетчатки (тракционной и/или регматогенной).

Поражение центральной зоны глазного дна (диабетическая макулопатия) протекает в виде макулярного отека (ДМО) и ишемии макулы. ДМО является следствием и показателем степени нарушения гемоофтальмического барьера. В зависимости от его размера различают фокальный и распространенный ДМО. Помимо площади отека имеет значение и его высота. Естественно, чем распространеннее и выше отек, тем хуже прогноз для зрительных функций.

Одним из самых плохих прогностических признаков при ДР является появление ишемических зон в фовеа. Ишемия может охватывать 90, 180, 270, редко 360 градусов парафовеолярной зоны или фовеа.

При обследовании больных с ДР используют достаточно широкий спектр методик: визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию, фоторегистрацию глазного дна, биомикроскопию глазного дна с помощью бесконтактных и контактных линз, эхографические исследования.

Основными методиками, которые представляют объективные данные для определения тактики лечения больных, являются оптическая когерентная томография (ОКТ) и ФАГД.

Офтальмоскопия или биомикроскопия макулярной зоны с бесконтактными и контактными линзами, конечно, позволяют определить наличие отека и даже его распространенность. Однако точную карту локализации отека и его высоту дает возможность получить именно ОКТ. Она помогает проводить дифференциальную диагностику между ДМО и ВМД у больных СД 2-го типа.

ФАГД выявляет на глазном дне те изменения, которые не обнаруживаются никакими другими методиками. На ФАГД хорошо видны проницаемость сосудов, окклюзия ретинальных сосудов, ишемические зоны сетчатки. ФАГД помогает отличить микроаневризмы от геморрагий, достоверно определяет неоваскуляризацию сетчатки и/или ДЗН. При проведении ФАГД обязательно выведение всех зон сетчатки: ДЗН, макулярной зоны и периферических отделов во всех отведениях.

Таким образом, для решения вопроса о выполнении панретинальной лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) следует проводить ФАГД, для решения вопроса о лазеркоагуляции макулярного отека – ОКТ и ФАГД.

К настоящему моменту имеется несколько классификаций ДР. Американская диабетическая ассоциация (АДА, 2000) классифицирует состояние сетчатки при СД как:

- ДР 0 – на глазном дне нет признаков поражения;
- НПДР а (начальная стадия непролиферативной ДР) – наличие микроаневризм и точечных геморрагий;
- НПДР б (средняя степень непролиферативной ДР) – наличие на сетчатке микроаневризм более чем в 2 квадрантах, точечных и штрихообразных микрогеморрагий;
- НПДР с (тяжелая степень непролиферативной ДР) – наличие более 20 геморрагий в каждом из 4 квадрантов, четкообразование, интратетинальные микрососудистые аномалии, отложение экссудата;
- ПДР (пролиферативная ДР) – новообразованные сосуды с возможными пре- или интратетинальными геморрагиями.

Отдельно выделяют осложнения ДР: отек макулярной зоны сетчатки, гемофтальм, глиоз, неоваскулярную глаукому, тракци-

онную отслойку сетчатки.

Хотя классификация АДА разработана для удобства определения стадии заболевания, требующей проведения панретинальной лазерной коагуляции, непонятно, что в ней является показанием для ЛКС, кроме пролиферативной ДР. Коагулировать геморрагии, интратетинальные микрососудистые аномалии и твердый экссудат нелогично.

От классификации ДР АДА мало отличается классификация ETDRS [4]. В ней только пролиферативная ДР подразделяется на 2 подстадии.

Классификация, представленная в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова и М.В. Шестаковой (5-й выпуск, 2011) [3] выделяет 4 стадии ДР:

1. Непролиферативная ДР (микроаневризмы, мелкие интратетинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые экссудаты, мягкие экссудаты, ишемическая или отечная макулопатия).
2. Препролиферативная ДР (присоединение венозных аномалий – четкообразность и извитость, колебания калибра; множество мягких и твердых экссудатов; интратетинальные микрососудистые аномалии – ИРМА; более крупные ретинальные кровоизлияния).
3. Пропролиферативная ДР (неоваскуляризация ДЗН и/или других отделов сетчатки, ретинальные и прететинальные и интратетинальные кровоизлияния, гемофтальм, образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации).
4. Терминальная ДР (неоваскуляризация угла передней камеры глаза, ведущая к возникновению вторичной рубцовой глаукомы. Образование витреоретинальных шварт с тракционным синдромом, приводящим к отслойке сетчатки).

Макулопатия может быть на любой стадии ДР.

В этой классификации непонятным остается, по каким критериям оценить более крупные или мелкие геморрагии, количество мягких и твердых экссудатов. В ней нет главного фактора, определяющего препролиферативную стадию – наличие ишемических зон. Если учесть, что нарушение гематофтальмического барьера начинается с посткапиллярных венул в начальной фазе ДР, то непонятно, почему венозные аномалии относятся к препролиферативной стадии. Искусственно разобщены симптомы, относящиеся к пролиферативной и терминальной стадиям. Неоваскулярная глаукома – это проявление неоваскуляризации, а образование шварт – это событие, сопровождающее любой ангиогенез. Сама по себе пролиферативная ДР – это уже терминальная стадия.

Классификация ВОЗ делит ДР на 3 стадии:

- непролиферативная (микроаневризмы, кровоизлияния, экссудативные очаги, отек сетчатки);
- препролиферативная (венозные аномалии – четкообразность, извитость, наличие петель, удвоение; большое количество твердых и «ватных» экссудатов, интравитреальные микрососудистые аномалии, множество крупных ретинальных геморрагий);

- пролиферативная (неоваскуляризация ДЗН и/или других отделов сетчатки. Кровоизлияния в стекловидное тело, образование фиброзной ткани в области преретинальных кровоизлияний, вторичная рубцовая глаукома).

Все представленные классификации составлены без учета ангиографического исследования глазного дна, но именно ФАГД выявляет те изменения, которые не видны при использовании других методов. Ни в одной из классификаций не упоминается об ишемических зонах, а ведь они являются главной характеристикой препролиферативной ДР и первым показанием для проведения ЛКС.

В таблице 1 представлены главные характеристики стадий ДР и тактика ведения больных (Н.А. Ермакова, 2012).

При наблюдении больных с ДР следует помнить о «точке невозвращения». Такой точкой является наступление препролиферативной стадии ДР. С этого момента процесс в глазу развивается уже по своим законам, часто не зависящим от компенсации метаболических нарушений СД. Течение СД, начиная с этой стадии, мало влияет на данный процесс, как ранее влияло на появление непролиферативной ДР (тогда процесс еще мог быть обратимым). Ишемические зоны сетчатки выделяют факторы, вы-

зывающие ангиогенез, что никакой компенсацией СД уже не остановить.

Одним из главных инициаторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), хотя в этом участвуют и другие ростовые факторы. В последнее время стало известно о целом ряде провоспалительных агентов, вызывающих неоваскуляризацию, таких как:

- компоненты альтернативного пути комплемента (факторы Н и В);
- моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1);
- молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1);
- интерлейкины IL12p40, IL1a2, IL3, IL6, IL8, IL17, IL22;
- металлопротеиназа 9 (MMP 9);
- монокин, индуцированный интерфероном гамма (MIG).

Эти факторы обязательно следует принимать во внимание, поскольку провоспалительный (аутоиммунный) компонент присутствует при любом процессе, протекающем с нарушением гематофтальмического барьера. Нарушение гематофтальмического барьера «вскрывает» аутоантигены сетчатки, к которым нет иммунной толерантности, поскольку барьер образуется раньше, чем формируется центральная толерантность в тимусе.

В комплекс лечебных мероприятий при СД входят: компенсация

Таблица 1. Главные характеристики стадий ДР и лечебные мероприятия при каждой из них

Стадия ДР	Главные характеристики	Тактика ведения больных
Непролиферативная ДР	Геморрагии сетчатки, микроаневризмы, экссудаты, сосудистые аномалии при отсутствии ишемических зон и неоваскуляризации	Наблюдение
Препролиферативная ДР	Наличие ишемических зон при отсутствии неоваскуляризации сетчатки и/или ДЗН, и/или УПК	Лазеркоагуляция ишемических зон
Пролиферативная ДР	Неоваскуляризация сетчатки и/или ДЗН, и/или УПК Пролиферация соединительной ткани (глиоз I–IV степени, витреоретинальные тракции, отслойки сетчатки)	Лазеркоагуляция сетчатки Введение ингибиторов ФРЭС Витрэктомия (операции на задней гиаловидной мембране, внутренней пограничной мембране, введение газов и жидкостей в полость стекловидного тела и др.) Эндолазеркоагуляция



СД, лазеркоагуляция сетчатки, интравитреальное введение ингибиторов ФРЭС, витрэктомия, операции на задней гиалоидной мембране, внутренней пограничной мембране, введение газов и жидкостей в полость стекловидного тела, эндолазерная коагуляция и др.

Целями при компенсации СД являются не только достижение должного уровня гликемии, но и нормализация липидного обмена, АД, снижение массы тела у тучных больных. Таким образом, должны быть ликвидированы или, по крайней мере, минимизированы все факторы риска развития микро- и макроангиопатий при СД.

Особо следует подчеркнуть необходимость самоконтроля гликемии, чему больной может научиться в школе диабета.

Большое внимание при СД 2-го типа уделяется дозированной физической нагрузке, поскольку она способствует снижению инсулиновой резистентности. Физическая нагрузка снижает потребность в инсулине, поэтому при планировании каких-либо физических упражнений или работ у больных, получающих инсулин, следует пересматривать дозу вводимого препарата (больной должен научиться делать это сам).

Компенсация СД, выявление ДР на ранних стадиях и своевременное проведение терапии дают возможность остановить прогрессирование ДР. Поэтому важно скорректировать метаболические нарушения до наступления «точки невозвращения».

Основным методом лечения ДР, обладающим длительным действием, является лазеркоагуляция сетчатки. Медикаментозная терапия (за исключением ингибиторов ФРЭС) не дает эффекта при ДР.

Показаниями для ЛКС являются:

- препролиферативная ДР;
- пролиферативная ДР;
- отечная макулопатия (высота отека менее 400 мк).

Лазеркоагуляцию следует начинать при появлении ишемических зон (препролиферативная стадия) до развития неоваскуляризации.

Таблица 2. Частота офтальмологического осмотра в зависимости от стадий ДР

Стадия ДР	Частота осмотра
Нет ДР	Не менее 1 раза в год
Непролиферативная ДР	Не менее 2 раз в год
Непролиферативная ДР + макулопатия	По показаниям, но не менее 3 раз в год
Препролиферативная ДР	3–4 раза в год
Пролиферативная ДР	По показаниям, но не менее 3–4 раз в год
Терминальная ДР	По показаниям

В этой стадии ЛКС проходит практически без осложнений.

Если провести ЛКС своевременно и в полном объеме в препролиферативную стадию, то, как правило, других более трудоемких и дорогих методов лечения не требуется. Но что же понимать под полным объемом ЛКС?

Известно, что пролиферативная стадия требует проведения панретиальной ЛКС. А что делать, когда появляется небольшое количество ишемических зон? Коагулировать только эти зоны или проводить панретиальную ЛКС?

Не надо забывать, что появление ишемических зон знаменует собой переход ДР в «точку невозвращения». Процесс будет прогрессировать, поэтому лучше в плановом порядке провести панретиальную ЛКС. При отсутствии неоваскуляризации ЛКС проводить намного легче.

Для того чтобы не упустить время начала ЛКС, т.е. провести ее своевременно, необходимо динамическое наблюдение больных.

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [3] предлагается следующая частота офтальмологического осмотра в зависимости от стадии ДР (табл. 2).

Смысл проведения ЛКС заключается в «выведении из употребления» части сетчатки, уменьшении ишемии, а следовательно, подавлении продукции факторов ангиогенеза. Доказано, что правильно

проведенная ЛКС у больных с ишемическими зонами препятствует переходу ДР в пролиферативную стадию. ЛКС способствует регрессу и уже имеющейся неоваскуляризации.

Лазеркоагуляция проводится при диаметре коагулята 200–500 мк, степени коагулята 2, расстоянии между коагулятами, равном $\frac{1}{2}$ диаметра коагулята. Для предотвращения чрезмерного ожога сетчатки панретиальную ЛКС следует осуществлять за 8–10 сеансов, что в среднем занимает 2–3 мес. (препролиферативная ДР). Пролиферативная ДР требует более быстрого проведения ЛКС.

В понятие панретиальной ЛКС входит лазеркоагуляция всей сетчатки до зубчатой линии. Именно такая коагуляция предотвращает развитие неоваскуляризации сетчатки, УПК и радужки.

Лазеркоагуляция не должна проводиться по геморрагиям сетчатки, поскольку гемоглобин поглощает лазерную энергию, что может привести к тракциям стекловидного тела, сморщиванию передней пограничной мембраны и поражению слоя нервных волокон. Совершенно бесполезно коагулировать твердый экссудат – он не поглощает лазерную энергию. Не следует проводить ЛКС и в зоне хориоретинальных рубцов во избежание хориоидальной неоваскуляризации (особенно в макулярной зоне).

В случае неудачной ЛКС следует обратить внимание на неадекват-

ность терапии (недостаточность количества коагулятов).

Правильно проведенная ЛКС не дает ни снижения зрительных функций, ни появления скотом, ни сужения полей зрения.

Экссудативные отслойки сетчатки, экссудация в стекловидное тело, увеличение отека сетчатки, повышение ВГД, субретинальный и эпиретинальный фиброз являются симптомами гиперкоагуляции (интенсивность ЛКС, размер коагулятов, количество, частота сеансов). Следует помнить, что площадь лазерных коагулятов со временем расширяется.

Введение ингибиторов ФРЭС перед ЛКС при пролиферативной ДР позволяет провести ЛКС с меньшим количеством осложнений.

При ДМО применяют фокальную ЛКС или лазеркоагуляцию в виде «решетки», но она осуществима только при высоте отека не более 400 мк, иначе лазеркоагуляты не проявляются. Уменьшить отек можно интравитреальным введением ингибиторов ФРЭС, а затем уже на меньшей высоте отека провести лазеркоагуляцию.

В последнее время появились призывы лечить ДМО постоянным введением ингибиторов ФРЭС. Это представляется не совсем обоснованным.

Для получения должного эффекта интравитреальные инъекции должны проводиться 1 раз в каждые первые 3 нед. ежемесячно первые 3 мес., а затем 1 раз в 2–3 мес. Это следует делать в течение всей жизни больного, потому что по мере увеличения длительности СД патофизиологические про-

цессы в сетчатке не улучшатся и сам по себе отек макулярной зоны не разрешится.

На мой взгляд, при высоком отеке целесообразно с помощью ингибиторов ФРЭС его уменьшить (динамика хорошо отслеживается на ОКТ), а затем провести ЛКС, которая обладает длительным эффектом.

При лечении ДМО следует помнить, что ни ЛКС, ни ИФРЭС не смогут в полной мере разрешить проблему, если не скорректированы метаболические нарушения, в частности содержание липидов в крови. Хорошо известно, что отек сетчатки чаще появляется рядом с твердыми экссудатами. Офтальмолог может уже по главному дну определить повышенное содержание липидов крови. А ведь липидемия является независимым фактором риска развития ДР, в том числе и ДМО. Нормализация липидного обмена при коррекции других метаболических нарушений способствует разрешению отека.

Вопросы эти надо решать до возникновения дистрофических процессов в сетчатке, иначе эффекта не будет.

Противопоказания к проведению ЛКС:

- фиброваскулярная пролиферация;
- тракционный синдром;
- тракционная или регматогенная отслойка сетчатки.

Эти осложнения являются показаниями для витрэктомии. Рецидивирующие гемофтальмы не дают возможности провести ЛКС в полном объеме, поэтому тоже считаются показанием для витрэктомии.

Показания для интравитреаль-

ного введения ингибиторов ФРЭС:

- пролиферативная ДР (перед ЛКС или витрэктомией);
- отечная макулопатия с высотой отека более 400 мк (перед ЛКС);
- неоваскулярная глаукома (с последующей витрэктомией, эндолазерной коагуляцией и др.);
- неоваскуляризация + тракционная отслойка сетчатки (с последующим оперативным вмешательством).

Большое значение в последнее время придается операциям на задней гиалоидной мембране и внутренней пограничной мембране.

Особо следует обратить внимание на оперативное вмешательство при наличии катаракты у больных с СД. Одномоментно с экстракцией катаракты следует проводить эндолазерную коагуляцию периферии сетчатки, используя склеральное вдавление. Если этого не сделать, то впоследствии в силу развития вторичной катаракты будет сложно или даже невозможно провести адекватную ЛКС в периферических отделах сетчатки.

В заключение следует отметить, что понимание течения различных форм СД, выявление и нивелирование факторов риска развития осложнений СД, раннее выявление ДР, диспансерное наблюдение, своевременное лечение ДР позволяют длительно сохранять зрительные функции. Однако это требует не только знаний и умений эндокринологов и офтальмологов, но и активного участия самого пациента в процессе лечения. Именно тогда СД становится не заболеванием, а образом жизни. ■

Список литературы

1. Diabetic retinopathy, edited by Elia J. Duh. // Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, LLC, 2008. 500 p.
2. Diabetic retinopathy // volume editor, Gabriele E. Lang – (Developments in ophthalmology, ISSN 0250–3751. Vol. 39) // Copyright 2007 by S. Karger AG, P.O. Box, CH-4009 Basel (Switzerland). 169 p.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 5-й выпуск. М., 2011. 115 с.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10 // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. P. 786–806.

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая офтальмология», Том 13, №1, 2013, стр. 33–36.



Применение препарата Танакан в комплексном лечении диабетической ретинопатии



Шилкин Г.А., Колединцев М.Н., Верзин Р.А., Юханова О.А.
МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва

Согласно данным ВОЗ, диабетическая ретинопатия является одной из основных причин слепоты и слабовидения в развитых странах [2, 5, 7].
Диабетическая ретинопатия (ДР) выявляется у 50–90% больных сахарным диабетом (в зависимости от длительности заболевания) и характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, часто приводя к необратимой слепоте и инвалидности по зрению [2, 4–6]. Патогенетические механизмы ДР многообразны и изучены далеко не полностью. Тем не менее, большинство авторов [2, 5, 6] выделяют широкий спектр обменных нарушений, обусловленных гипергликемией, насыщением клеток глюкозой и преобладанием полиолового пути ее расщепления. Эти нарушения приводят к нарушению энергетического обмена, клеточному и внеклеточному ацидозу, активации перекисного окисления липидов.

Помимо перечисленного, можно выделить повреждение сосудистой стенки, расстройства микроциркуляции и, как следствие – гипоксию и ишемию.

Современное лечение ДР включает хирургическое и консервативное направление. Хирургическое лечение направлено на профилактику и лечение тех проявлений и осложнений ДР, которые служат основными причинами снижения зрения или слепоты, и включает фото- и криокоагуляцию сетчатки, витрэктомию и др.

Консервативное лечение направлено на коррекцию метаболических и гемодинамических нарушений и включает следующие основные группы препаратов: ангиопротекторы (аскорутин, доксиум), антиоксиданты (эмоксипин), препараты, нормализующие гемостаз и реологию крови (гепарин, ацетилсалициловая кислота), средства, улучшающие метаболизм (витамины, винпоцетин, цитохром С, миртиллене форте).

Приоритетными направлениями в консервативном лечении ДР является коррекция метаболических нарушений, в первую очередь окислительного стресса, и компенсация нарушений микроциркуляции сетчатки.

В связи с этим наше внимание привлеч препарат комплексного действия Танакан.

Согласно данным литературы [1, 3, 4, 8, 9], Танакан оказывает на нервную ткань, производной которой является сетчатка, четыре основных действия:

- гемодинамическое (улучшение микроциркуляции за счет расширения микрососудов, стабилизация проницаемости сосудистой стенки и др.);
- реологическое (снижение избыточной агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение скорости тромбообразования, повышение резистентности мембран эритроцитов и др.);

- влияние на метаболизм клеток (повышение захвата и утилизации клетками кислорода и глюкозы, повышение аэробного гликолиза и синтеза АТФ и др.);
- антиоксидантное (участие в захвате свободных радикалов, образование хелатных комплексов с железом, торможение распада гиалуроновой кислоты, активация супероксиддисмутазы – основного антиоксиданта организма и др.).

Такой комплекс эффектов чрезвычайно актуален для лечения диабетической ретинопатии, поскольку охватывает все основные патогенетические механизмы этого заболевания. Имеются данные о положительном опыте применения Танакана при ДР [2, 5, 8].

В связи с этим основная цель работы заключалась в оценке эффективности препарата Танакан в комплексном лечении диабетиче-

ской ретинопатии по данным клинических и лабораторных исследований.

Материал и методы

Работа базировалась на обследовании 40 пациентов (80 глаз) с диабетической ретинопатией, которые были разделены на 2 группы.

Основную группу составили 20 пациентов (40 глаз) с диабетической ретинопатией непролиферативной и препролиферативной стадии.

Всем пациентам основной группы дополнительно к стандартному лечению (ангиопротекторы, антиоксиданты, препараты, нормализующие гемостаз и реологию крови, улучшающие метаболизм) был назначен Танакан по 40 мг внутрь 3 раза в сутки в течение месяца.

Возраст пациентов (7 мужчин, 13 женщин) составил от 48 до 60 лет.

Длительность сахарного диабета варьировала от 5 до 12 лет (в среднем $7,11 \pm 1,65$ лет).

Контрольную группу составили 20 пациентов (40 глаз) с диабетической ретинопатией непролиферативной и препролиферативной стадии в возрасте от 44 до 63 лет.

Лечение в контрольной группе проводилось по стандартным схемам, описанным выше, без добавления Танакана.

Длительность сахарного диабета варьировала от 4 до 12 лет (в среднем $6,59 \pm 1,37$ лет).

Всем пациентам было проведено полное офтальмологическое обследование, включающее офтальмоскопию, флюоресцентную ангиографию, компьютерную периметрию.

Дополнительно были проведены лабораторные исследования, включавшие определение содержания в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА, основной продукт перекисного окисления липидов) и активности супероксиддисмутазы (СОД, ключевой фермент антиоксидантной защиты). Содержание МДА определяли калориметрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Активность СОД определяли спектрофотометрически по степени торможения реакции автоокисления кверцетина.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования в основной и контрольной группах оценивали после

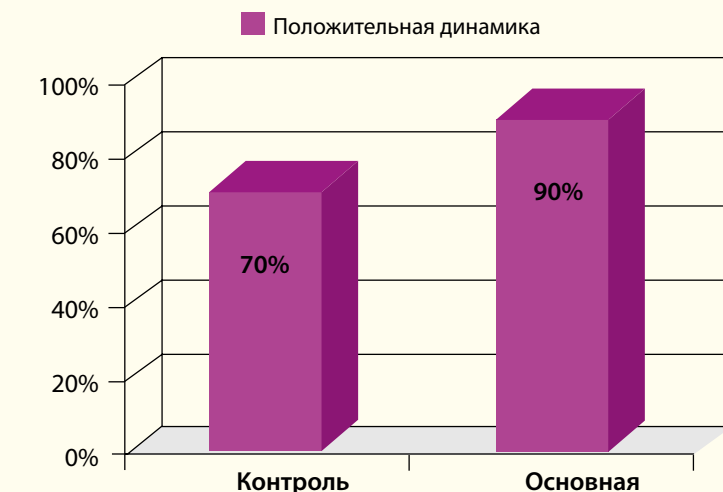


Рисунок 1. Динамика изменений на сетчатке

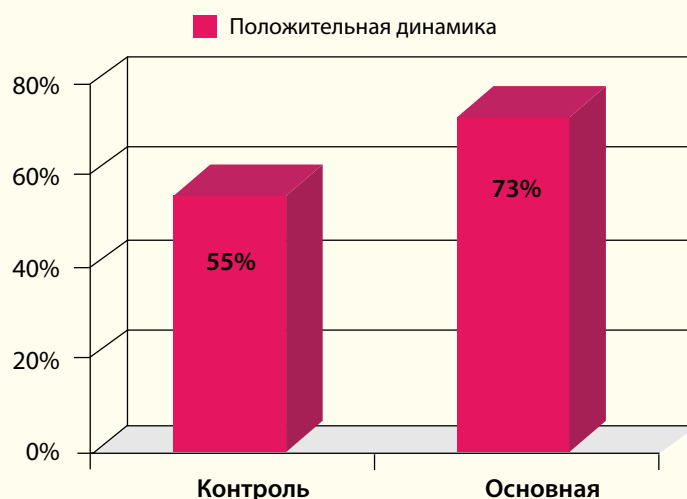


Рисунок 2. Динамика данных компьютерной периметрии

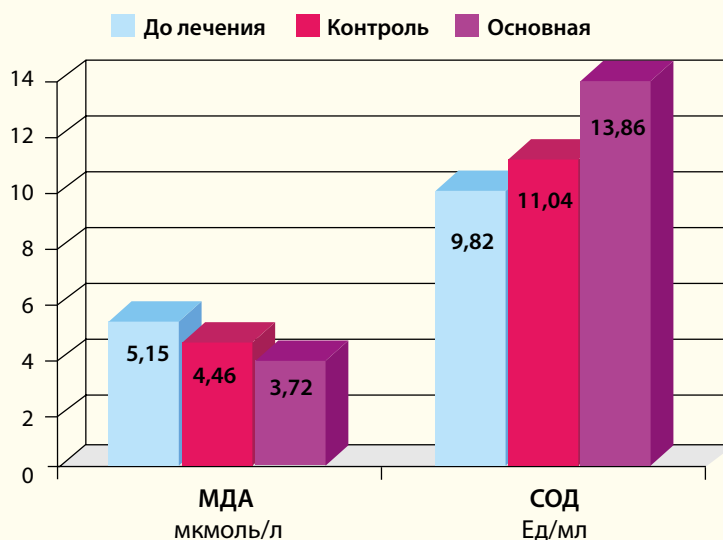


Рисунок 3. Динамика данных ПОЛ и антиоксидантной защиты

проведения курса лечения (30 дней).

Анализ клинических данных показал, что в обеих груп-

пах через 30 дней лечения была отмечена положительная динамика всех изученных клинических показателей, однако в



Таблица 1. Расчет содержания суммы антоцианиновых пигментов в образцах №1–4 методом рН-дифференциальной спектрофотометрии

№ образца	С образца, г/л	A510 рН 1	A700 рН 1	A510 рН 4,5	A700 рН 4,5	Суммарная концентрация антоцианиновых пигментов, %	Масса капсулы (таблетки), г	Масса пустой капсулы	Масса суммы антоцианиновых пигментов в капсуле (таблетке)
1	3	0,554762	–0,00225	0,080601	0,001067	6,64	0,375	0,0989	18,35
		0,558839	0,003507	0,090212	0,004634	6,54	0,3883		18,92
2	8	0,24594	–0,00042	0,036075	0,0009	1,10	0,3947	0,1664	2,52
		0,207617	0,001367	0,033897	0,005028	0,93	0,3928		2,10
3	1	0,071133	–0,00247	0,007532	0,000727	2,79	0,4657	0	12,99
		0,076465	0,000487	0,004033	0,00013	3,00	0,4767		14,29
4	10	0,12381	–0,00353	0,014415	0,001045	0,48	0,2429	0	1,16
		0,123191	0,000397	0,010996		0,47	0,2434		1,14

Таблица 2. Времена удерживания и площади хроматографических пиков, полученных при ВЭЖХ анализе образцов №1–4

№ пика	Название компонента	Время удерживания, мин.	Площадь пика при 520 нм			
			№1 v=1 мкл C=6 г/л	№2 v=10 мкл C=8 г/л	№3 v=10 мкл C=10 г/л	№4 v=10 мкл C=10 г/л
1.	Delphinidin 3–Glucoside	4,817	1,33E+05	2,64E+05	7,08E+05	1,31E+05
		4,821	1,24E+05	3,14E+05	7,25E+04	1,32E+05
2.	Delphinidin 3–Galactoside	4,99	1,18E+05	2,75E+05	7,83E+05	1,30E+05
		4,994	1,17E+05	3,24E+05	8,07E+04	1,32E+05
3.	Cyanidin 3–Galactoside + Delphinidin 3–Arabinoside	5,323	2,12E+05	4,20E+05	1,28E+06	2,24E+05
		5,334	2,00E+05	4,90E+05	1,32E+05	2,21E+05
4.	Cyanidin 3–Glucoside	5,503	1,47E+05	3,00E+05	9,65E+05	1,60E+05
		5,508	1,37E+05	3,50E+05	9,65E+04	1,53E+05
5.	Cyanidin 3–Arabinoside	5,663	7,08E+04	1,55E+05	4,88E+05	8,08E+04
		5,668	7,50E+04	1,81E+05	5,13E+04	8,34E+04
6.	Petunidin 3–Galactoside	5,837	7,96E+04	1,58E+05	5,57E+05	8,43E+04
		5,841	7,39E+04	1,87E+05	5,51E+04	8,01E+04
7.	Petunidin 3–Glucoside	5,997	3,96E+04	6,64E+04	2,76E+05	4,43E+04
		6,001	3,90E+04	7,61E+04	2,69E+04	4,32E+04
8.	Peonidin 3–Glucoside	6,21	6,96E+04	1,34E+05	5,03E+05	7,97E+04
		6,214	7,02E+04	1,52E+05	5,16E+04	7,53E+04
9.	Malvidin 3–Glucoside	6,297	7,55E+04	1,73E+05	4,90E+05	7,47E+04
		6,294	7,17E+04	2,11E+05	5,04E+04	7,81E+04

Примечания: v – объем аликвоты раствора образца, использованной для анализа; C – концентрация раствора образца.

группе пациентов, принимавших Танакан, положительные сдвиги были значительно более выраженными.

Так, по данным офтальмоскопии и флюоресцентной ангиографии положительная динамика в виде уменьшения отека сетчатки, частичного или полного рассасывания ретинальных кровоизлияний и экссудативных очагов в контрольной группе наблюдалась на 28 глазах из 40 (70%), в то время как в основной – на 36 глазах из 40 (90%) (рис. 1).

По данным компьютерной периметрии положительная динамика (уменьшение площади абсолютных и относительных скотом, переход абсолютных скотом в относительные) в контрольной группе наблюдалась на 22 глазах из 40 (55%), в то время как в основной – на 29 глазах из 40 (72,5%) (рис. 2).

Лабораторные исследования показателей ПОЛ и антиоксидантной системы также показали более выраженный положительный эффект в группе пациентов, принимавших Танакан (рис. 3).

После проведенного лечения содержание МДА, отражающее активность оксидантного стресса, в контрольной группе снизилось примерно на 10% и составило $4,46 \pm 0,6$ мкмоль/л (разница статистически недостоверна, $p > 0,1$), а в основной группе снизилось на 25% и составило $3,72 \pm 0,4$ мкмоль/л (разница статистически достоверна, $p < 0,05$), практически достигнув при этом нормальных значений.

Еще более показательной явилась динамика СОД – ключевого фермента антиоксидантной защиты.

Активность СОД в контрольной группе повысилась примерно на 10–15% и составила $11,04 \pm 1,5$ Ед/мл (разница статистически недостоверна, $p > 0,1$), а в основной группе повысилась на 30–40% и составила

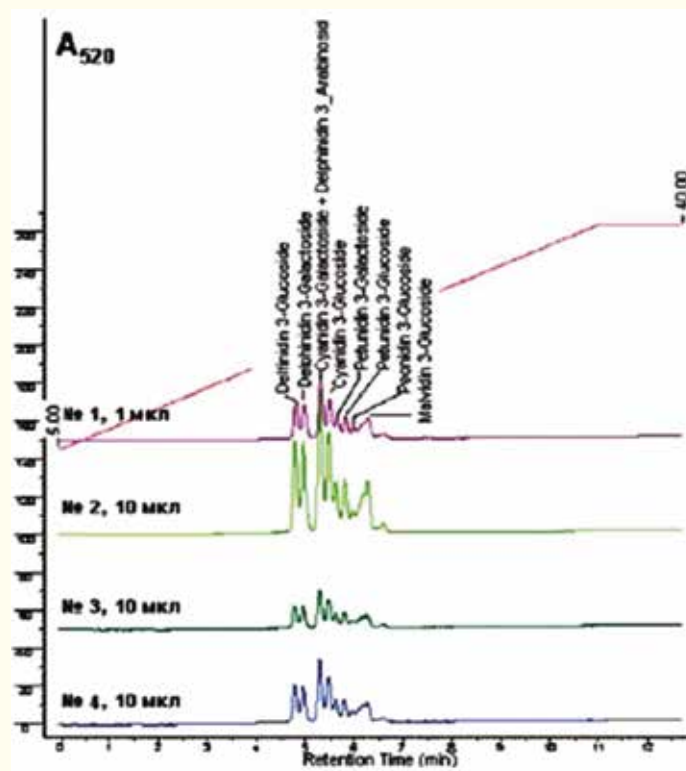


Рисунок 4. Хроматограммы экстрактов образцов №1–4, полученные градиентным методом оф-ВЭЖХ с детекцией при 520 нм

$13,86 \pm 1,2$ Ед/мл (разница статистически достоверна, $p < 0,05$), достигнув при этом нормальных значений.

Таким образом, проведенные исследования показали высокую эффективность Танакана при лечении диабетической ретинопатии по данным клинических и лабораторных исследований. Танакан уменьшает выраженность оксидант-

ного стресса, улучшает микроциркуляцию и функциональное состояние сетчатки. Все это позволяет рекомендовать Танакан для лечения диабетической ретинопатии.

Данная работа является первым этапом исследования, в котором изучается длительное применение Танакана на более обширной группе пациентов. ■

Список литературы

1. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Применение Танакана при нарушении мозгового и периферического кровообращения // Русск. мед. журн. 2001. Т. 9. С. 3–9.
2. Мошетьова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Строков И.А. и др. Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология. 2006. Т. 7. С. 2–3.
3. Наумов С.С. Танакан: опыт применения в медицинской практике в странах СНГ. М., 2001. С. 73–74.
4. Приступок А.М. Применение Танакана в комплексном восстановительном лечении больных инсулинозависимым сахарным диабетом // В сбор. «Танакан: опыт применения в медицинской практике в странах СНГ». М., 2001. С. 73–74.
5. Строков И.А., Лаврова И.Н., Моргоева Ф.Э. Антиоксидантная терапия полиневропатии и ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Русск. мед. журн. 2004. Т. 12. С. 585–589.
6. Baudouin C., Pisella P.J., Ettaiche M. et al. // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1999. Vol. 237. P. 58–66.
7. Doly M., Bonhomme B., Cluzel J. et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994. Vol. 35. P. 1587.
8. Szabo M.E., Dray-Lefaux M.T., Doly M. // Ophthal Res. 1995. Vol. 27. P. 102–109.
9. Quaranta L., Bettelli S., Uva M.G., Semeraro F., Turano R., Gandolfo E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma // Ophthalmology. 2003. Feb; 110(2): 359–62.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 3/2007.

танакан EGb 761

энергия мозга



Торговое название
Танакан® Egb761

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые оболочкой 40 мг
Раствор для приема внутрь 40 мг/мл

Состав
Одна таблетка и 1 мл раствора содержат активное вещество: экстракт Гинкго Билоба стандартизованный EGb 761 – 0,040 г, содержащий 24 % гинкго гликозидов и 6 % гинкголидов-билобалидов

Фармакотерапевтическая группа
Другие препараты для лечения деменций
Код АТХ N06DX02

Фармакологические свойства
Стандартизованный и титрованный растительный препарат, действие которого обусловлено влиянием на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови и микроциркуляцию, а так же вазомоторные реакции кровеносных сосудов. Препарат улучшает мозговое кровообращение и снабжение мозга кислородом и глюкозой. Обладает вазорегулирующим действием на всю сосудистую систему: артерии, вены, капилляры. Способствует улучшению кровотока, препятствует агрегации эритроцитов (anti – sludge effect). Оказывает тормозящее влияние на фактор активации тромбоцитов (anti – PAF effect). Нормализует метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие на ткани. Препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран. Оказывает выраженное противоотечное действие, как на уровне головного мозга, так и на периферии. Воздействует на высвобождение, обратный захват и катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, ацетилхолина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами.

Показания к применению
- когнитивный и нейросенсорный дефицит различного генеза (за исключением болезни Альцгеймера и деменции различной этиологии)
- перемежающаяся хромота при хронических облитерирующих артериопатиях нижних конечностей (2 степень по Фонтейну)
- нарушения зрения сосудистого генеза, снижение его остроты
- нарушения слуха, звон в ушах, головокружение и расстройства координации преимущественно сосудистого генеза
- болезнь и синдром Рейно

Способ применения и дозы
- Таблетки покрытые оболочкой: внутрь, по 1 таблетке 3 раза в сутки во время еды, запивая ½ стакана воды.

- Раствор для приема внутрь: по 1 дозе (1 мл) раствора для приема внутрь 3 раза в сутки во время еды, предварительно растворив в ½ стакана воды. Используйте прилагаемую пипетку-дозатор: 1 доза – 1 мл раствора. Продолжительность курса лечения составляет от 1 до 3 месяцев. В педиатрической практике раствор применяется с 6 лет.

Побочные действия

Редко
- расстройства пищеварения
- кожные аллергические реакции
- головные боли

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- беременность и период лактации (в связи с отсутствием клинических данных)
- детский возраст до 6 лет (для раствора)

Особые указания

Первые признаки улучшения состояния проявляются через 1 месяц после начала лечения.

Таблетки покрытые оболочкой: поскольку препарат содержит лактозу, он противопоказан лицам с врожденной галактоземией, синдромом глюкозной или галактозной мальабсорбции или с лактазной недостаточностью.

Раствор для приема внутрь: спирт, содержащийся в данном препарате, составляет 57 объемных %, т.е. 0,45 г спирта в каждой принимаемой дозе (на 1 дозу)

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 или 6 упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку. По 30 мл во флаконе из темного стекла с навинчивающейся пластиковой крышкой белого цвета.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Бофур Ипсен Индастри, Франция
Beaufour Ipsen Industrie – 28100 Dreux (France)

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Ipsen Pharma SAS, Франция
Имеются противопоказания.
Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией!

Регистрационный номер: РК-ЛС-5-№ 003278 от 10.08.2011

Регистрационный номер: РК-ЛС-5-№003277 от 10.08.2011

Разрешение «№ 3494 от 10.08.2012»

Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее



Титович Е.В.¹, Кураева Т.Л.^{1,2}, Иванова О.Н.¹,
Степанова С.М.¹, Петеркова В.А.^{1,2}, Дедов И.И.¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

В течение 40 лет, с тех пор как была доказана аутоиммунная природа заболевания, продолжают исследования по совершенствованию методов прогнозирования и разработки эффективных и безопасных методов профилактики сахарного диабета 1 типа (СД1).

Заболеваемость сахарным диабетом 1 типа (СД1) увеличивается во многих странах мира: так, за последние 40 лет ежегодный прирост в мире – 3–5%, в Российской Федерации – 2,8%. По данным Государственного регистра больных СД, на 01.01.2013 г. в России по обращаемости зарегистрировано 19 548 детей и 9942 подростка с СД1, по оценке IDF (International Diabetes Federation) заболеваемость за 2013 г. составила 12,1 слу-

чаев на 100 тыс. детского населения [1, 2]. Обращает на себя внимание не только увеличение заболеваемости, но и «омоложение» СД. В последние 10 лет (2001–2011 гг.) максимальный прирост заболеваемости отмечался в младшей и средней возрастных группах: 0–4 года – 8,15% и 5–9 лет – 10,3% по сравнению с группой подростков: 10–14 лет – 4,7% (Ширяева Т.Ю., 2013). По данным зарубежных авторов, именно в младшей воз-

растной группе прогнозируется увеличение заболеваемости в 2 раза к 2020 г. в Европе [3, 4]. В связи с таким ростом заболеваемости проблема прогнозирования, профилактики СД1 не теряет своей актуальности и в настоящее время.

Кроме того, на протяжении ряда лет известная схема патогенеза развития СД1 Джорджа Айзенбарта постоянно дополняется новыми данными (рис. 1). Известно,

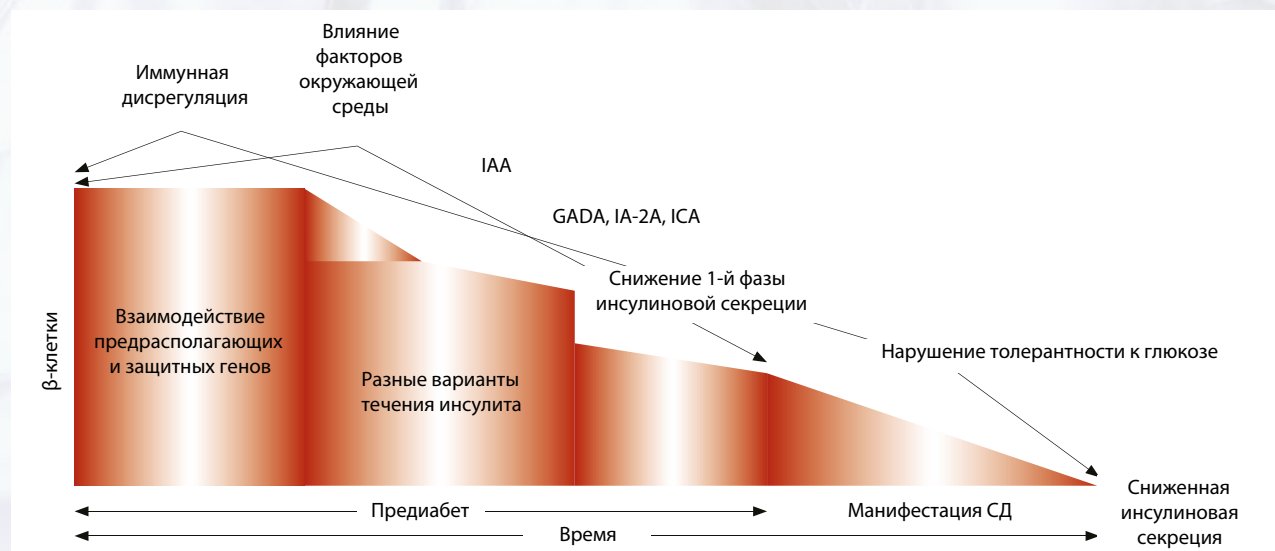


Рисунок 1. Модель патогенеза развития СД1

что примерно до 50–60% случаев СД1 обусловлено генами *HLA-2* класса; другие 40% – связаны с другими генами (инсулина, гены *CTLA-4*, *PTPN-22* и т.д.), выполняющими различные роли в координации иммунного ответа. Генетические факторы участвуют в развитии СД1 не только в процессе аутоиммунной индукции, а весь период до возникновения заболевания. При этом происходит взаимное влияние предрасполагающих и резистентных генов к развитию СД1. Факторы окружающей среды оказывают свое действие от самого рождения до начала заболевания. И не один фактор, важно количественное и качественное воздействие ряда факторов внешней среды. Разрушение β -клеток происходит волнообразно и зависит от активности инсулита и способности β -клеток к регенерации [5].

Есть предположение, что нарастающая заболеваемость СД1, наблюдающаяся в последние десятилетия, может быть обусловлена неблагоприятным «пресингом» факторов окружающей среды и возможным изменением с течением времени вклада генетических факторов в развитие СД1.

Цель

Проспективное наблюдение и прогнозирование развития СД1 в семьях больных.

Материалы и методы

В 224 конкордантных/дискордантных семьях больных СД1 у здоровых сибсов (брат/сестра больного СД1; N=223; средний возраст $10,9 \pm 5,9$ лет) проведено исследование предрасполагающих и протективных гаплотипов (*HLA-DRB1*, *DQ*-генов) в комбинации с иммунологическими маркерами (ICA – аутоантитела (а/т) к цитоплазматическим структурам β -клеток, IAA – а/т к инсулину, GADA – а/т к глутаматдекарбоксилазе). Молекулярно-генетические исследования

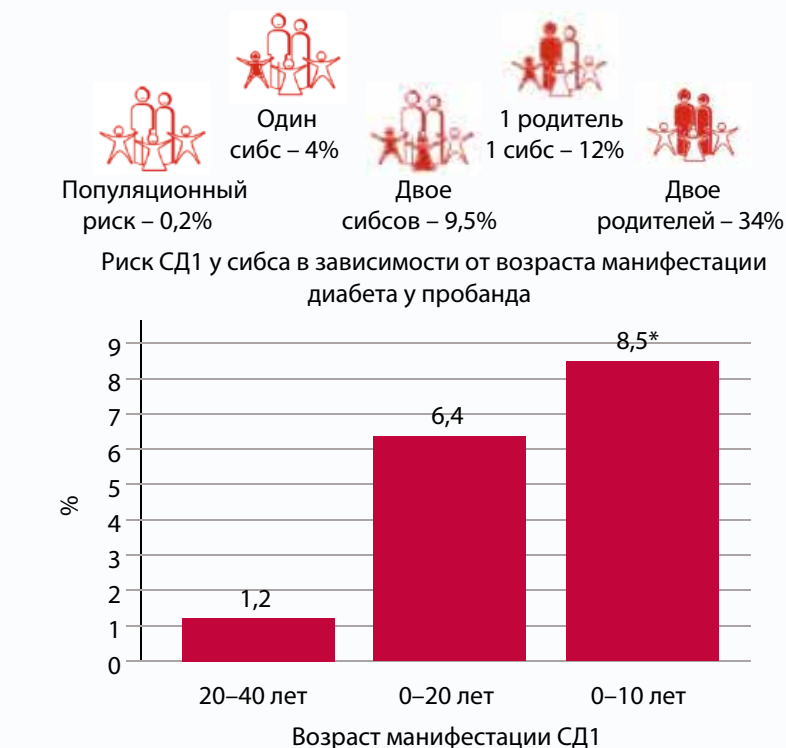


Рисунок 2. Риск развития СД1 в РФ

(изучение *HLA-DRB1*, *DQ*-генов) проведены у 649 больных СД1 случайной выборки (средний возраст $7,8 \pm 6,2$ лет), проживающих в Российской Федерации. Контрольная группа составила 300 здоровых лиц, проживающих в Москве и Московской области и не имеющих отягощенного анамнеза по СД1 и другим аутоиммунным заболеваниям. Выборки были этнически однородны, составлены из русских (на основании паспортных данных), которые не являлись родственниками.

Все пациенты давали информированное согласие на проведение обследования в рамках стационарного обследования.

HLA-генотипирование проводили в лаборатории иммунологии и генетики (заведующая – к.м.н. О.Н. Иванова) методом мультипраймерной аллель-специфической полимеразной цепной реакции (тест-наборы ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Россия). Иммунологическое исследование (определение ICA, GADA, IAA в сыворотке крови) осуществляли методом иммуно-

ферментного анализа с использованием наборов Isletest-ICA, GADA, IAA (Biomerica, Германия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ StatSoft, Inc. (2001), STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com; Microsoft Office Excel-2003. Статистический анализ распределения частот и генотипов – с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность использовали для оценки достоверности различий (p) в распределении частот признака. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Относительный риск заболевания (OR) вычислен по формуле Bland J.M. (2000).

Результаты и обсуждение

Многолетние проспективные 16-летние исследования по прогнозированию развития СД1 в ядерных семьях (семьи с одним или несколькими больными СД1) в детском эндокринологическом

отделении ФГБУ ЭНЦ позволили на основе популяционно-генетических подходов рассчитать риски развития СД1 в РФ: популяционные и семейные [6].

Так, популяционный риск составляет 0,2% (рис. 2). Чем больше случаев СД1 в семье, тем риск заболеть выше для родственников. Риск развития диабета для членов семей, имеющих больных СД1, в среднем составляет 5%. Если в семье больны два ребенка, то риск для третьего составляет 9,5%. Если больны двое родителей, то риск развития СД1 для ребенка уже увеличивается до 34%. Кроме того, риск развития СД1 зависит от возраста манифестации заболевания у пробанда (заболевший в семье СД1). Чем раньше заболел ребенок в семье, тем риск для sibса выше. Так, если манифестация заболевания произошла у пробанда до 20 лет, то риск для sibса – 6,4%, а если манифестация заболевания – старше 20 лет, то риск для sibса – 1,2%. Полученные нами данные сопоставимы с зарубежными [7].

Первый этап в прогнозировании развития СД1 – определение генетического риска у обследуемого, где на сегодняшний день важная роль отводится генам HLA 2 класса (выделение HLA гаплотипов, генотипов), определяющим до 60% генетической предрасположенности [8, 9]. У больных СД1 детей и подростков русской популяции выделены

пять предрасполагающих и три защитных гаплотипа.

- На первом месте по силе риска определен гаплотип $DQ8 - DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302$ (OR=4,7), характерный для северной Европы.
- На втором – специфический гаплотип для российской популяции – $DRB1*4-DQA1*301-DQB1*304$ (OR=4).
- На третьем – гаплотип $DQ2$, типичный для южной Европы $DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201$ (OR=2,7).
- На четвертом – специфический для российской популяции $DRB1*16-DQA1*102-DQB1*502/4$ (OR=2,4).
- На пятом месте – тоже предрасполагающий гаплотип, типичный для российской популяции и Европы $DRB1*-DQA1*101-DQB1*501$ (OR=1,9).

Защитные гаплотипы в российской и европейской популяциях совпадают [10]:

- $DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602/8$ (OR=0,16);
- $DRB1*11-DQA1*501-DQB1*301$ (OR=0,14);
- $DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602/8$ (OR=0,08).

При анализе распространенности HLA-генотипов у пациентов с СД1 выявлено, что гаплотипы высокого риска в составе генотипа $DQ2$ и/или $DQ8$ в со-

четании с другими встречались в 78% случаев; из них генотипы $DQ2/DQ8$, $DQ2/DQ2$, $DQ8/DQ8$ – в 35%; $DQ2/X^*$ и $DQ8/X^*$ – в 43%; а генотип низкого риска X^*/X^* – в 22% случаях. При этом генотип X/X состоял из более слабых предрасполагающих гаплотипов, специфических для русской популяции, в сочетании с нейтральными, или только из нейтральных гаплотипов.

Полученные данные по частоте выявления предрасполагающих и защитных HLA гаплотипов/генотипов у больных СД1 необходимо учитывать при формировании групп риска у здоровых братьев/сестер в семьях больных. Наиболее высокий генетический риск развития СД1 определяется гетерозиготным генотипом $DQA1*0501-DQB1*0201/DQA1*0301-DQB1*0302 - DQ2/DQ8$. Средний или умеренный риск определяется сочетанием гаплотипа высокого риска с другими гаплотипами ($DQ2$; $DQ8$). Низкий генетический риск (X/X) определяется у тех лиц, которые не имеют гаплотипов высокого риска и у которых отмечается наличие защитных, нейтральных гаплотипов или гаплотипов низкого риска [6, 10]. На основании индивидуальной оценки генетического риска в семьях больных СД1 sibсов были сформированы группы риска по развитию заболевания:



Рисунок 3. Динамика частоты развития СД у sibсов из групп разного риска в зависимости от длительности наблюдения (манифестация СД1 у sibсов за 16-летний период – 8,4%)

- группа высокого риска – 15% (N= 33 (11,5±6,0 лет));
- среднего риска – 50% (N=114 (11,6±5,6 лет));
- низкого – 35% (N=76 (12,5±5,9)).

В течение 16-летнего периода проспективного наблюдения за ядерными семьями манифестация заболевания произошла у 8,4% родственников 1-й степени родства (брат/или сестра больного СД1), что превышает рассчитанный эмпирически 20 лет назад риск для sibсов – 6,4%. Обращает на себя внимание (рис. 3), что по мере увеличения срока наблюдения остается высоким и увеличивается число заболевших из группы высокого риска (13%–19%–21%), и практически не меняется из групп среднего и низкого риска (7%–9%–9% и 3,2%–2,6%–2,6% соответственно). При анализе заболевших sibсов отмечено, что 90% – носители гаплотипов высокого риска. У остальных 10% заболевших генотип был представлен слабо предрасполагающими и нейтральными гаплотипами.

При анализе повторных случаев развития СД1 в семьях больных выявлены следующие корреляции: положительная корреляция возраста манифестации СД1 у sibсы и у пробанда ($R=0,33$, $p<0,05$); и отрицательная корреляция возраста манифестации СД1 у sibсы со степенью генетического риска ($R=-0,34$, $p<0,05$).

На сегодняшний день известно, что очень высокий риск развития СД1 определяется не только наличием высокопредрасполагающих HLA-гаплотипов, генотипов, но и присутствием множественных а/т, выявляемых у ребенка раннего возраста, достигая 90% в течение 10-летнего наблюдения [5]. В нашем исследовании при анализе частоты встречаемости а/т получено, что а/т достоверно чаще определялись у заболевших sibсов до манифестации заболевания, чем у больных СД1 в начальном периоде и у здоровых sibсов (sibсы, не развившие заболевание в течение всего периода наблюдения): 90%, 48,6% и 31% соответственно ($p<0,05$). Такая же закономерность наблюдалась при анализе нескольких видов а/т у заболевших и здоровых sibсов по сравнению с пациентами в начальном периоде СД1, у которых инсулит уже мог затихнуть в силу времени (средняя длительность заболевания на период забора крови на антитела у них составила 3 месяца): 74%, 14,6% и 8,1% соответственно ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствовали об аутоиммунном процессе, происходящем более активно на доклинической стадии у заболевших sibсов до манифестации СД и подтвердили важность иммунологических маркеров в прогнозировании СД1 (рис. 4).

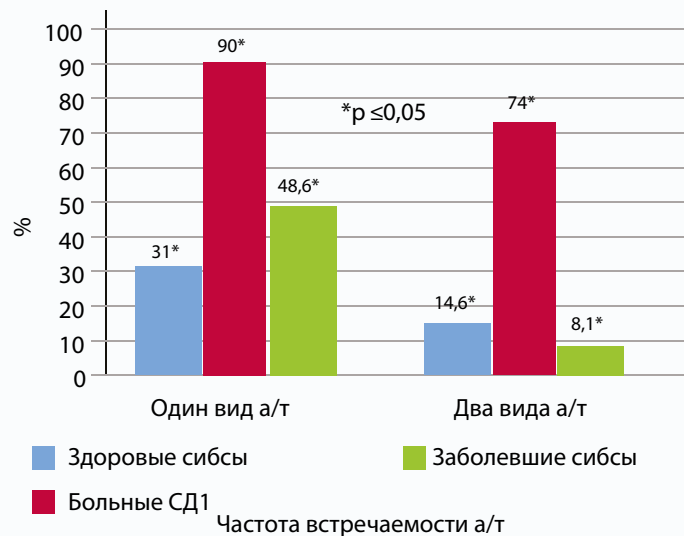


Рисунок 4. Аутоиммунитет среди заболевших в сравнении со здоровыми sibсами

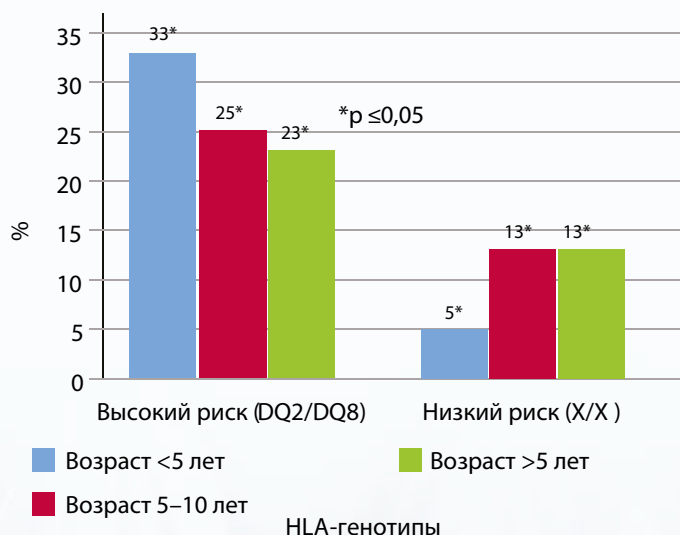


Рисунок 5. Частота встречаемости HLA-генотипов у больных СД1 в зависимости от возраста манифестации заболевания у больного СД1

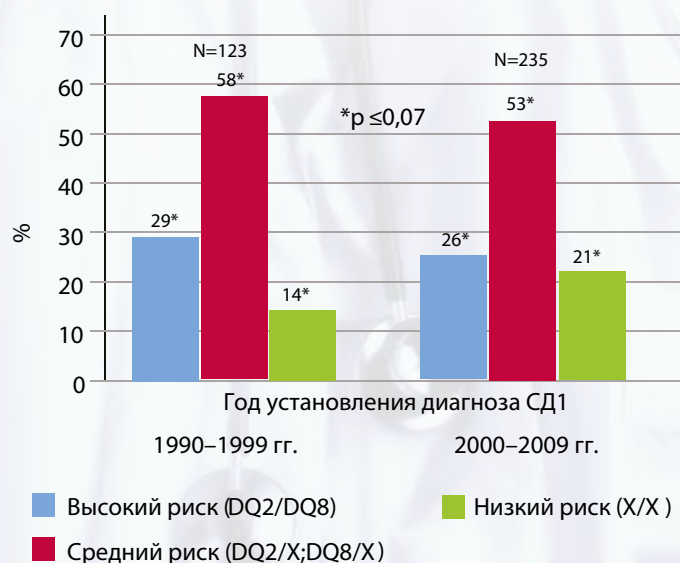


Рисунок 6. Частота встречаемости HLA-генотипов у больных СД1 в зависимости от года установления диагноза

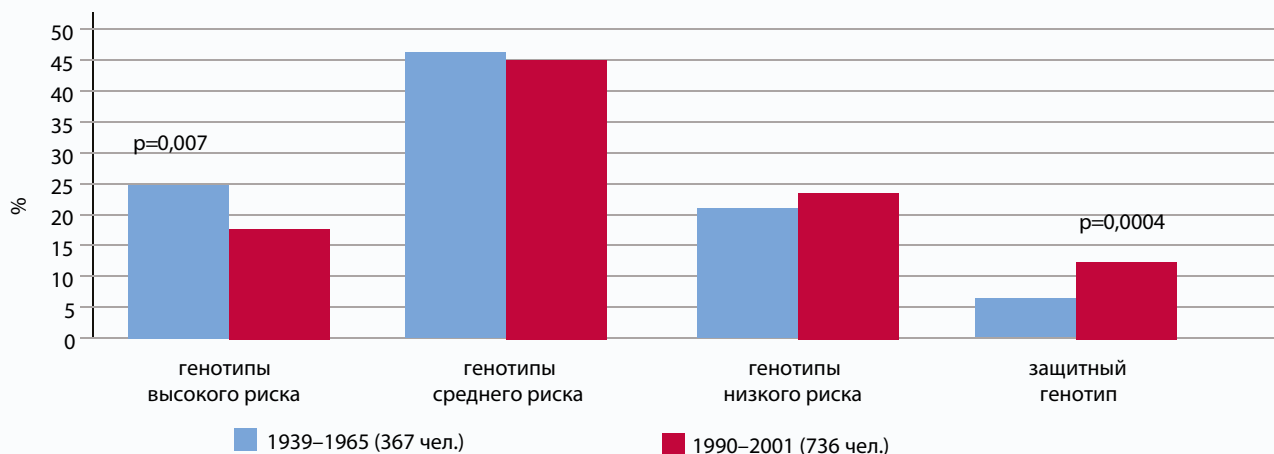


Рисунок 7. Распределение HLA DR-DQ генотипов у пациентов с СД1

Учитывая возрастающее количество случаев манифестации СД1 у детей младшей возрастной группы и то, что у 10% заболевших sibсов отсутствуют в генотипе высокопредрасполагающие HLA-гаплотипы, было решено проанализировать частоту встречаемости маркеров различного генетического риска в зависимости от возраста пациента, года установления диагноза.

При анализе встречаемости HLA-генотипов у больных СД1 русской популяции отмечено (рис. 5), что генотипы высокого риска (DQ2/DQ8) достоверно чаще встречались у детей, заболевших до 5-летнего возраста – 33%, по сравнению с детьми, у которых СД1 манифестировал старше 10 лет – 23% (p=0,05). А генотипы низкого риска, наоборот, у детей, заболевших до 5 лет, выявлены достоверно реже по сравнению с заболевшими после 10 лет – 5% и 13% соответственно (p<0,05). Это согласуется с большой наследственной отягощенностью развившегося СД у детей младшего возраста и согласуется с представленными выше данными.

Далее мы проанализировали частоту встречаемости HLA-генотипов у больных СД1 в зависимости от года установления диагноза в течение последних 20 лет (рис. 6). Получено, что у заболевших в 2000–2009 гг. отмечалась тенденция к снижению частоты встречаемости генотипов высоко-

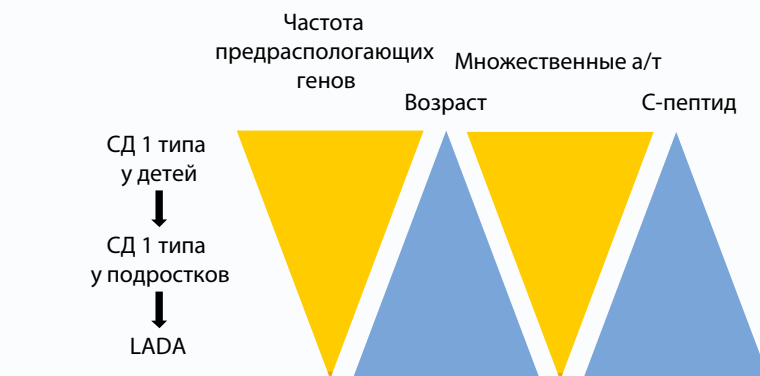


Рисунок 8. Аутоиммунный СД

го риска DQ2/DQ8; DQ2/X и DQ8/X по сравнению с заболевшими в 1990–1999 гг.: 28,5% по сравнению с 26%; 57,7% по сравнению с 53% соответственно (p>0,05).

Однако при анализе генотипов низкого риска X/X выявлена отчетливая тенденция к увеличению частоты генотипов низкого риска у тех пациентов, у которых СД1 диагностирован в 2000–2009 гг., по сравнению с 1990–1999 гг.: 21,5% и 13,8% (p=0,07) соответственно. Полученные данные требуют дополнительного изучения на большей выборке пациентов.

Подобные исследования были проведены в Финляндии, потом в Австралии, но на большей выборке пациентов (рис. 7). Получено, что у пациентов, у которых диагноз был установлен в 2000 гг., генотипы высокого, среднего риска стали встречаться реже по сравнению с теми, у которых манифестация СД произошла до 1970 гг. (18% и 25% соответственно, p=0,07).

И наоборот, генотипы низкого риска, а особенно защитные генотипы стали встречаться чаще у больных СД1 по сравнению с теми, у которых диагноз был установлен ранее (13% и 6% соответственно, p=0,0004) [11, 12].

Таким образом, увеличение частоты встречаемости лиц с генетически низким риском среди больных за последние 20 лет может быть косвенным свидетельством возрастающей роли окружающей среды в развитии СД1. Развитие заболевания у 22% больных, не имеющих гаплотипов высокого риска, может быть обусловлено влиянием других генетических систем, вклад которых в развитие СД1 изучается в настоящее время. Другой момент – возможное наличие инсулинорезистентности у детей на фоне ожирения/избыточного веса, отмечаемого все чаще в последнее время, что может являться пусковым механизмом в развитии островковой аутоиммунной под

влиянием факторов окружающей среды у пациентов с СД1 с низким генетическим риском. «Стабильность» генотипа высокого риска (DQ2/DQ8) в течение многих лет предполагает, что он устойчив к влиянию окружающей среды и формирует аутоиммунный ответ в развитии СД1.

Таким образом, развитие аутоиммунного СД можно представить в виде известной схемы (рис. 8) – чем меньше возраст пациента, тем большую роль играют предрасполагающие генотипы, множественные а/т, определяя более агрессивное течение заболевания и более низкий уровень инсулиновой секреции при манифестации [13].

Заключение

- 16-летний период проспективного наблюдения в ядерных семьях больных СД1 показал, что частота повторных случаев диабета составила 8,4%, что превышает рассчитанный эмпирически 20 лет назад риск для sibсов – 6,4%. Это может быть связано с увеличением заболеваемости СД1 в популяции, а также с разными методическими подходами (одномоментный скрининг и проспективное наблюдение).
- 90% заболевших sibсов являются носителями гаплотипов высокого риска (DQ2 и/

или DQ8) и иммунологических нарушений (персистенция положительных а/т), что подтверждает их высокую прогностическую значимость.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование исследования осуществлялось в рамках реализации НИР, утвержденной ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. ■

Список литературы

1. Дедов ИИ. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет. 2013;(3):4–10. [Dedov II. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. Diabetes mellitus. 2013;(3):4–10.] doi: 10.14341/2072-0351-811
2. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. Lancet. 2009;373(9680):2027–2033. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7
4. Dabelea D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. Lancet. 2009;373(9680):1999–2000. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60874-6
5. Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2(11):1–19. doi: 10.1101/cshperspect.a007641
6. Кураева ТЛ, Титович ЕВ, Прокофьев СА, Петеркова ВА. Генетические и иммунологические технологии определения риска развития сахарного диабета 1 типа. Перспективы предупреждения болезни. Пособие для врачей. Под редакцией академика РАН и РАМН И.И.Дедова. Москва 2011. 24 с. [Kuraeva TL, Titovich EV, Prokofev SA, Peterkova VA. Geneticheskie i immunologicheskie tekhnologii opredeleniya riska razvitiya sakharnogo diabeta 1 tipa. Perspektivy preduprezhdeniya bolezni [Handbook for doctors]. Edited by I.I. Dedov. Moscow; 2011. 24 p.]
7. Chern MM, Anderson VE, Barbosa J. Empirical risk for insulindependent diabetes (IDD) in sibs. Further definition of genetic heterogeneity. Diabetes. 1982;31(12):1115–1118.
8. Дедов ИИ, Кураева ТЛ, Титович ЕВ. Медико-генетическое консультирование и профилактика сахарного диабета 1 типа. Глава в книге: Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией Дедова ИИ, Шестаковой МВ. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011. С. 281–307. [Dedov II, Kuraeva TL, Titovich EV. Medikogeneticheskoe konsul'tirovanie i profilaktika sakharnogo diabeta 1 tipa. In: Dedov II, Shestakova MV, editors. Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. P. 281–307.]
9. Fakhfakh R. Genetic Markers, Serological Auto Antibodies and Prediction of Type 1 Diabetes. In: Edited by Wagner D. Type 1 Diabetes – Pathogenesis, Genetics and Immunotherapy. InTech; 2011. doi: 10.5772/23889
10. Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. Mt Sinai J Med. 2008;75(4):314–327. doi: 10.1002/msj.20052
11. Hermann R, Knip M, Veijola R, Simell O, Laine AP, Akerblom HK, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes-indication of an increased environmental pressure? Diabetologia. 2003;46(3):420–425. PMID:12687342
12. Furlan S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008;15(4):321–325. doi: 10.1097/MED.0b013e3283073a5a
13. Leslie RD. Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity. Diabetes. 2010;59(2):330–331. doi: 10.2337/db09-1620

Применение лозартана у больных подагрой



Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л.
ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют об увеличении распространенности болезни [2]. В ряде работ показано, что заболеваемость подагрой удвоилась за последние 10–20 лет [3, 4]. Считается, что не менее 1% мужчин в странах Запада страдают подагрой [5–8], которая является одной из самых частых причин воспаления суставов у мужчин среднего возраста [3, 9].

В настоящее время доказано, что ГУ ассоциирована с дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, ожирением и связанными с атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [10–19]. Ведущей причиной смерти больных подагрой являются кардиоваскулярные нарушения, обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов [20, 22]. Известно, что ГУ и АГ тесно связаны между собой [28–31]. Хотя патогенетические механизмы, с помощью которых мочевая кислота (МК) может участвовать в развитии ССЗ, до конца не ясны, известно, что ГУ оказывает неблагоприятное влияние на эндотелиальную функцию, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов [30], может приводить к увеличению уровня воспалительных медиаторов, индуцировать пролиферацию сосудистых

гладкомышечных клеток *in vitro* [42], активируя факторы транскрипции и сигнальные молекулы, вызывая гиперэкспрессию циклооксигеназы, тромбоцитарного фактора роста и моноцитарного хемоаттрактантного белка. Показано, что больные АГ и ГУ имеют в 3–5 раз больший риск развития ишемической болезни сердца или цереброваскулярных болезней по сравнению с пациентами с нормоурикемией [34]. Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) продемонстрировало уменьшение кардиоваскулярного риска у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) при медикаментозном снижении содержания МК в сыворотке крови [35].

По данным литературы, частота АГ у больных подагрой колеблется от 36% до 41%, а в сочетании с метаболическим синдромом (МС) увеличивается до 72% [22–

26]. По данным Института ревматологии РАМН, АГ страдают >80% пациентов с подагрой [18, 27]. В связи с этим контроль АГ является важной частью терапии больных подагрой. Учитывая высокое распространение метаболических нарушений у этой группы пациентов, важно отсутствие негативного влияния лекарств на углеводный, липидный и другие виды обмена. Перспективным является поиск препаратов, обладающих дополнительным урикозурическим эффектом. В этом отношении особый интерес представляет антагонист ангиотензина II (АТ II) лозартан. Способность лозартана усиливать экскрецию МК впервые была описана в 1992 г. [33]. Исследования показали, что урикозурическая активность лозартана – следствие особенностей молекулярной структуры исходной молекулы, а не механизма его действия (блокады АТ₁-рецептора) [32]. Дру-

гие блокаторы AT_1 -рецепторов, так же как и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), не обладают урикозурическим эффектом. Лозартан вызывает умеренное повышение экскреции МК, составляющее, по данным разных авторов, от 3% до 30% [36–39]. Снижение уровня МК происходит медленно, что предотвращает возможное развитие обострений суставного синдрома у больных подагрой [40]. Применение лозартана вызывает увеличение рН мочи, что может предотвращать осаждение МК и камнеобразование в почках и мочевых путях [38]. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости монотерапии лозартаном больных подагрой.

Материал и методы

Обследованы 30 мужчин с достоверным диагнозом подагры по критериям Wallace S.L. 1977 [40], страдающих АГ. Возраст больных составил 32–70 лет (средний возраст $49,8 \pm 10,5$), продолжительность болезни (медиана и интерквартильный размах) – 6,5 (3,0;16) года. 43% пациентов имели внутрикостные и подкожные тофусы. У 70% пациентов диагноз подтвержден обнаружением кристаллов МУН. На момент исследования больные находились в межприступном периоде (>2 недель после купирования артрита). В исследование включали пациентов, ранее не принимавших антигипертензивные и антигиперурикемические препараты. У 60% больных имела место АГ I, у 33% – II и у 7% – III степени (ст.) тяжести согласно классификации по уровню АД, принятой ВОЗ/МОАГ 1999 [41]. Среднее по группе систолическое артериальное давление клиническое (САД кл.) составило $154,2 \pm 11,2$ мм рт.ст., диастолическое (ДАД кл.) – $95,6 \pm 7,4$ мм рт.ст. Пациентам назначали лозартан (Лозап, ЗЕНТИВА, Чешская Республика) в дозе 50 мг/сут. однократно утром. Если через 2 недели терапии снижение АД оказыва-

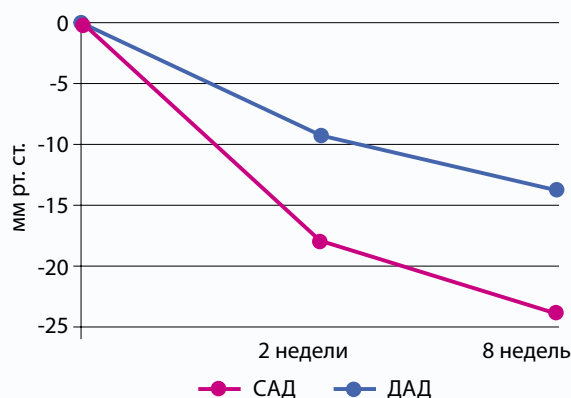


Рисунок 1. Динамика АД на фоне лечения

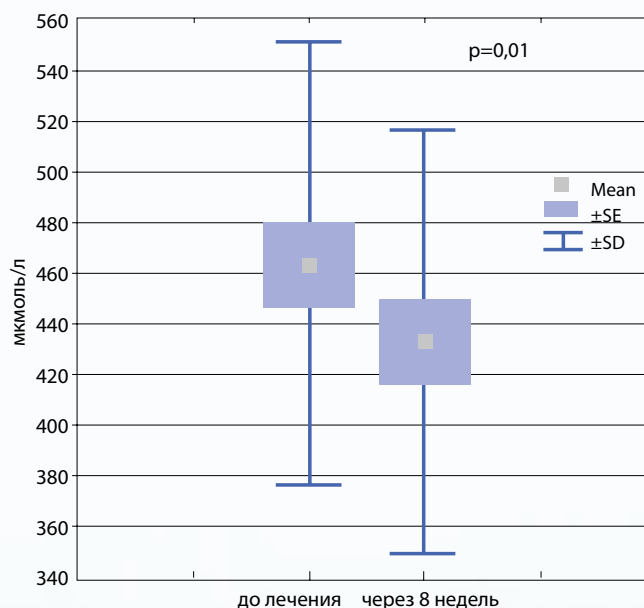


Рисунок 2. Динамика уровня МК в сыворотке крови

лось недостаточным, доза удваивалась. Длительность наблюдения – 8 недель. Исходно и через 8 недель терапии всем больным выполняли биохимическое исследование крови с определением: глюкозы, холестерина (ХС), креатинина, мочевины, МК, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) и анализ суточной урикозурии. Врачом во время визитов больного (исходно, через 2, 4 и 8 недель лечения) измерялось АД кл., оценивалось состояние больного (наличие артритов) и регистрировались побочные явления. АД кл. определяли как среднее 3 измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха. На протяжении всего исследования паци-

енты осуществляли самоконтроль АД. За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД кл. принимали снижение ДАД кл. на 10% или на 10 мм рт.ст. и САД кл. – на 15 мм рт.ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД кл. на фоне терапии считали АД $<140/90$ мм рт.ст.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). Рассчитывались описательные статистики; для оценки динамики показателей на фоне лечения применялся парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Результаты представлены в виде средней (М) и стандартного отклонения (SD). За статистически значимые принимались отличия на уровне $p < 0,05$.

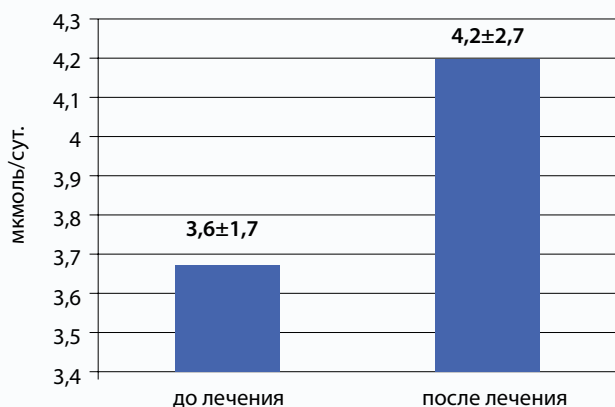


Рисунок 3. Динамика уровня урикозурии

Таблица 1. Динамика показателей биохимического анализа крови

Показатель	До назначения препарата	Через 8 недель лечения
Креатинин, мкмоль/л	99,0±15,7	94,6±13,7
Мочевина, ммоль/л	4,3±1,3	4,2±1,3
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,6	5,4±0,4
ОХС, ммоль/л	7,2±1,5	6,9±1,6
ТГ, ммоль/л	1,5±0,6	1,3±1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,5±0,3
АЛТ, ед.	34,0±15,7	37,9±24,9
АСТ, ед.	24,3±10,8	22,4±7,8
γ-ГТП, ед.	87,7±91,3	88,9±108,6

Результаты и обсуждение

За время исследования побочных эффектов препарата зарегистрировано не было. У пациентов не отмечалось развития артрита. Через 2 недели терапии Лозапом® в дозе 50 мг/сут. АД кл. снизилось со 154,2±11,2/ 95,6±7,4 до 136,3±11,9/ 86,3±7,4 мм рт.ст. – ДАД кл. = –17,9±8,3/ –9,2±8,1 мм рт.ст. (p<0,001). К 8 неделе лечения произошло дополнительное снижение АД кл. со 136,3±11,9/ 86,3±7,4

до 130,5±10,4/ 81,9±5,7 мм рт.ст. – ДАД кл. = –5,8±9,2/ –4,4±5,9 мм рт.ст. (p<0,01) (рис. 1). Средний уровень МК сыворотки крови до начала терапии составил 471,6±85,3, к концу исследования – 428,5±85,4 мкмоль/л; в целом по группе произошло снижение МК сыворотки на 9% (рис. 2). Средняя концентрация МК в моче за время исследования возросла на 14% – с 3,6±1,7 мкмоль/л до 4,2±2,7 мкмоль/л (рис. 3). В табли-

це 1 приведены результаты биохимического анализа крови до и после приема лозартана. За время приема препарата уровень глюкозы крови не менялся. Появилась тенденция к улучшению показателей липидного обмена – некоторое снижение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и повышение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). За время исследования не выявлено существенных изменений показателей, отражающих функцию печени и почек.

Таким образом, поскольку АГ встречается у большинства больных подагрой, коррекция АД является важным компонентом терапии. При этом предпочтение отдается метаболически нейтральным и снижающим МК препаратам. По данным литературы, лозартан способен повышать экскрецию МК на 3%–30% [36–39], что согласуется с результатами настоящего исследования. Следует отметить, что лозартан предложен экспертами Европейской лиги ревматологов в качестве препарата выбора в лечении больных подагрой благодаря своему гипоурикемическому эффекту [41]. Урикозурическое действие лозартана может помочь уменьшить дозу аллопуринола или избежать его назначения у ряда больных, а также снизить количество назначаемых препаратов и увеличить приверженность пациентов лечению. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о хорошей переносимости препарата и отсутствии обострения суставного синдрома. Таким образом, лозартан может быть рекомендован для лечения АГ у больных подагрой. ■

Список литературы

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология 2004; 1: 5–7.
2. Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S., et al. Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? J Rheumatol 2002; 29: 2403–6.
3. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N., Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population. J Rheumatol 2004; 31: 1582–7.
4. Adams P.F., Hendershot G.E., Marano M.A. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. Vital Health Stat 10 1999; 200 p.
5. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C., et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 1998; 41: 778–99.

Лозап ПЛЮС

Антигипертензивное средство

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Лозап Плюс

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с диуретиками

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

► Артериальная гипертензия.

Препарат предназначен только для взрослых. Данная фиксированная комбинация не должна применяться для начальной терапии артериальной гипертензии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутри независимо от приема пищи.

Начальная и поддерживающая доза Лозап Плюс (лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг) обычно составляет одну таблетку в день. Для тех пациентов, у которых при этой дозировке не удается добиться адекватного контроля АД, доза препарата может быть увеличена до 2-х таблеток 1 раз в день. Максимальная доза составляет 2 таблетки 1 раз в день. Максимальный гипотензивный эффект достигается в течение 3-х недель после начала лечения. Нет необходимости в специальном подборе начальной дозы пациентам пожилого возраста.

Лечение Лозап Плюс не должно начинаться у пациентов, со сниженным ОЦК (например, пациенты, принимающие высокие дозы диуретических лекарств).

Применение у детей: безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

В контролируемых клинических испытаниях у пациентов с эссенциальной гипертензией, единственной побочной реакцией, связанной с приемом лекарства, было головокружение, которое возникало чаще, чем при назначении плацебо и возникало у 1% или более пациентов, получавших лечение лозартаном калия и гидрохлоротиазидом. В контролируемых клинических испытаниях у пациентов с гипертензией и гипертрофией левого желудочка сердца, наиболее общими, лекарственно зависимыми побочными реакциями были: Часто: головокружение, астения/слабость. В постмаркетинговых исследованиях были зарегистрированы следующие побочные реакции (точно определить частоту их возникновения не представилось возможным).

Часто: расстройства иммунной системы, кашель. **Редко:** анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани и голосовой щели, ведущее к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка, васкулит, включая пурпуру Шенлейн-Геноха, тошнота, боль в животе, диспепсия, диарея.

В контролируемых клинических испытаниях, у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией клинически важные изменения стандартных лабораторных показателей редко были связаны с введением лозартана калия/гидрохлоротиазида. Гиперкалиемия (сывороточный калий более 5,5 ммоль/л) возникала у 0,7% пациентов, но не приводила к необходимости отмены препарата. Повышение уровня АЛТ возникало редко, и обычно, возвращалось к норме после отмены препарата. Лозартан: нарушения функции печени, анемия. **Часто:** мигрень, головокружение, кожная сыпь, крапивница, дозозависимые ортостатические эффекты. **Редко:** — миалгия, боль в костях, мышечный спазм. Гидрохлоротиазид: воспаление слюнных желез, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, пурпура, анорексия, гипергликемия,

глюкозурия, гиперурикемия, дисбаланс электролитов (включая гипонатриемию и гипокалиемию), беспокойство, бессонница, парестезия, головная боль, транзиторное помутнение зрения, ксантопсия (видение в желтом цвете), слуховые и вестибулярные расстройства: головокружение, некротизирующий ангиит (васкулит, подкожный васкулит), нарушения со стороны дыхательной системы (включая пневмонию и отек легких), раздражение желудка, панкреатит, тошнота, рвота, спазмы, диарея, запор, желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха), фотосенсибилизация, токсический эпидермальный некроз, мышечные судороги, нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, лихорадка, слабость.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активным и вспомогательным компонентам препарата
- повышенная чувствительность к другим препаратам — производным сульфамидов
- анурия
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Лозартан

В клинико-фармакокинетических исследованиях клинически выраженного взаимодействия не было установлено для: гидрохлоротиазида, дигоксина, варфарина, циметидина, фенобарбитала (смотри ниже параграфы Гидрохлоротиазид, Алкоголь, Барбитураты, или Общие Анестетики), кетоконазола и эритромицина. Рифампицин и флуконазол уменьшают концентрацию активного метаболита. Клинические последствия этих взаимодействий не были изучены. Как и другие лекарства, блокирующие ангиотензин II и его эффекты, совместное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена, амилорида), добавок калия или калийсодержащих заменителей соли, приводит к повышению концентрации калия в сыворотке крови.

Аналогично другим антигипертензивным лекарствам, антигипертензивный эффект лозартана может уменьшаться при совместном применении с нестероидным противовоспалительным препаратом — индометацином.

Гидрохлоротиазид

Следующие лекарственные средства могут проявлять взаимодействие с одновременно введенными тиазидами:

- Алкоголь, барбитураты или общие анестетики — могут усиливать существующую ортостатическую гипотензию.
- Антидиабетические препараты (оральные или инсулин) — может возникнуть необходимость в регулировке дозы антидиабетических препаратов.
- Другие антигипертензивные средства — могут дать дополнительный антигипертензивный эффект.
- Смолы хolestирамина и хolestипола — ослабление абсорбции гидрохлоротиазида в присутствии исонообменной смолы. Однократная доза хolestирамина или хolestипола способна связывать гидрохлоротиазид, и в результате, на 43–85% уменьшать абсорбцию в желудочно-кишечном тракте.
- Кортикостероиды, АКГГ — повышают дефицит электролитов, особенно, в условиях гипокалиемии.
- Прессорные амины (например, адреналин) — эффект прессорных аминов может уменьшаться, однако, не в такой степени, чтобы потребовалась их отмена.
- Недеполяризующие мышечные релаксанты (например, тубокурарин) — потенциальное повышение чувствительности к миорелаксантам.



Лозап ПЛЮС

Антигипертензивное средство

- ▶ Литий-диуретические препараты снижают почечный клиренс лития, что ведет к повышению риска интоксикации литием. Совместное введение этих препаратов не рекомендуется.
- ▶ Нестероидные противовоспалительные препараты — у некоторых пациентов применения НПВП может уменьшить диуретический, натрийуретический и гипотензивные эффекты диуретиков.
- ▶ Соли кальция: тиазидные диуретики могут повышать концентрацию кальция в сыворотке, вследствие уменьшения его выведения. При необходимости назначения кальциевых добавок, следует постоянно контролировать сывороточную концентрацию кальция и, соответственно, регулировать дозу кальция.

Влияние на лабораторные показатели.

Тиазиды могут влиять на результаты анализа функции паратиреоидных желез, вследствие их воздействия на метаболизм кальция.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лозартан — Гидрохлоротиазид

Возможно проявление гиперчувствительности в виде ангионевротического отека, функциональные расстройства печени и почек.

Лозап Плюс не рекомендуется пациентам с нарушением функции печени или с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина $< \approx 30$ мл/мин).

Лозартан

Функциональные расстройства почек

Нарушение функции почек может возникать, как следствие подавления ренин-ангиотензиновой системы. Эти нарушения могут быть обратимыми после прекращения лечения.

Лозартан, как и другие препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, может повышать концентрации мочевины и креатинина в сыворотке у пациентов с билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Эти изменения нарушения функции почек могут быть обратимыми после прекращения приема препарата.

У пациентов, у которых функция почек может зависеть от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (у пациентов с низким почечным кровотоком, например, при выраженной застойной сердечной недостаточности), лечение ингибиторами АПФ сопровождалось олигурией и/или прогрессирующей азотемией и острой почечной недостаточностью (редко) и/или состоянием с летальным исходом. Такие же случаи имели место и при лечении лозартаном.

Гидрохлоротиазид

Гипотензия и водно-солевой дисбаланс.

Как и при любой антигипертензивной терапии, у некоторых пациентов может возникать симптоматическая гипотензия. Гидрохлоротиазид может усилить нарушения со стороны водно-солевого баланса, например, симптомы гиповолемии, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомagneмизма или гипокалиемии, которые могут развиться при сопутствующей диарее или рвоте. Каждый пациент, принимающий диуретики, нуждается в регулярном мониторинге концентраций электролитов в сыворотке крови, через соот-

ветствующие временные интервалы.

Метаболические и эндокринные эффекты

Лечение тиазидами может приводить к снижению толерантности к глюкозе и, следовательно, приводить к необходимости регулировать дозы антидиабетических препаратов, включая инсулин.

Тиазиды могут понижать элиминацию кальция с мочой, тем самым, повышая содержание кальция в сыворотке. Достоверная гиперкальциемия может быть признаком латентного повышения функции паращитовидных желез. Прием тиазидов должен быть прекращен перед проведением тестов на оценку функции паращитовидных желез.

Тиазидные диуретики могут повышать уровни холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

У некоторых пациентов, лечение тиазидами может приводить к внезапной гиперурикемии и/или подагре. Поскольку, лозартан уменьшает урикемию, комбинация гидрохлоротиазида с лозартаном уменьшает гиперурикемию, индуцированную диуретиками.

Разное

У пациентов, получающих лечение тиазидами, реакции гиперчувствительности, включая бронхальную астму, могут возникать и при положительном, и при отрицательном аллергическом анамнезе. Известны случаи обострения или возникновения системной красной волчанки после введения тиазидов.

Препарат содержит краситель Ponceau 4R, который может вызывать аллергическую реакцию.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат может оказывать небольшое или умеренное влияние на деятельность, требующую повышенного внимания, координации движений и срочных действий, например, при вождении авто- и мотосредств, управлении механизмами, высотных работах и т.д.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗЕНТИВА к.с., Прага, Чешская Республика.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с текстом инструкции по медицинскому применению

РК-ЛС-5-№ 018191 от 19.09.2011

Разрешение на рекламу №3336 от 19.03.2012 г.



SANOFI 

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21 Б
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96
www.sanofi-aventis.kz – www.sanofi.com

ZENTIVA
компания группы санofi

6. Saag K.G., Mikuls T.R. Recent advances in the epidemiology of gout. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 235–41.
7. Terkeltaub R.A. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003; 349: 1647–55.
8. Roubenoff R., Klag M.J., Mead L.A., et al. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA* 1991; 266: 3004–7.
9. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Москва 1950.
10. Гудцент Ф. (Gudzent F.) Подагра и ревматизм. Пер. с нем. М.–Л. 1931.
11. Мясников А.Л. Атеросклероз. Москва 1960.
12. Тареев Е.М. Внутренние болезни. Москва 1956.
13. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. Москва 1948.
14. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4(2): 2034.
15. Myers A., Epstein F.H., Dodge H.J., et al. The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am J Med* 1968; 45: 520–8.
16. Camus J.P. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrom metabolique. *Rev Rhumatol* 1966; 33: 10–4.
17. Барскова В.Г. Метаболический синдром и кардиоваскулярные нарушения при подагре. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва 2006.
18. Vazquez-Mellado J., Garsia C.G., Vazquez S.G., et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol* 2004; 10(3): 105–9.
19. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971. *J Bone Joint Surg* 1972; 54A: 357–72.
20. Radic M.T., Valkenburg H.A., Davidson R.T., et al. Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families. *Am J Med* 1964; 37: 862–71.
21. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D-H. Hyperuricemia Causes Glomerular Hypertrophy in the Rat. *Am J Nephrol* 2003; 23(1): 2–7.
22. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G., et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101–6.
23. Alderman M., Aiyer K.J.V. Uric acid: role in CVD and effects of losartan. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(3): 369–79.
24. Johnson R.J., Kang D-N., Feig D., et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183–90.
25. Leyva F., Anker S., Godsland I.F., et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19: 1814–22.
26. Rao G.N., Corson M.A., Berk B.C. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991; 266: 8604–8.
27. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1966; 1: 15–8.
28. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
29. Weiss T.E., Segaloff A. Gouty Arthritis and Gout. Springfield, III, Thomas 1959; 7 p.
30. Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and hyperuricemia. New York 1976; 512 p.
31. Kuzell W.C., Schaffarzik R.W., Naugler W.E., et al. Some observations on 520 gouty patients. *J Chronic Dis* 1995; 2: 645–69.
32. Ильиных Е.В. Факторы риска развития кардиоваскулярных заболеваний у больных подагрой. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва 2006.
33. Nakashima M., Uematsu T., Kosuge K. Pilot study of the uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(3): 333–5.
34. Sweet C.S., Bradstreet D.C., Berman R.S., et al. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7(12): 1035–40.
35. Burnier M., Roch-Ramel F., Brunner H.R. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996; 49: 1787–90.
36. Grossman E., Peleg E., Caroll J., et al. Hemodynamic and humoral effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 1041–4.
37. Shaninfar S., Simpson R.L., Carides A.D., et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide induced hyperuricemia. *Kidney Int* 1999; 56: 1879–95.
38. Bardin T. Fenofibrate and losartan. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 497–8.
39. Liberopoulos E., Christed D., Elisaf M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2002; 20(2): 347.
40. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895–900.
41. Артериальная гипертония (Рекомендации ВОЗ и МОАГ). Москва 1999; 18 с.
42. Zhang W., Doherty M., Bardin T., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 65(10): 1312–24. Комментарии к статье Г.Г. Еремушкина «Терминологические аспекты оценки артериального давления».

Впервые опубликовано в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 7(2), 2008, стр. 51–54.

Клинический случай симметричной проксимальной моторной полиневропатии на фоне сахарного диабета второго типа



Кушнир Г.М., Иошина Н.Н., Самохвалова В.В.,
Цветков В.А., Лось А.М., Крылова А.Н.
ГУ «Крымский государственный медицинский университет
имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

В статье приводится описание редкого варианта симметричной проксимальной моторной полиневропатии у пациентки на фоне сахарного диабета второго типа. Обсуждаются клинические варианты диабетической полиневропатии с вовлечением проксимальных мышечных групп и вопросы дифференциальной диагностики.

В последние годы значительно возрос интерес неврологов к проблеме сахарного диабета (СД), что связано с рядом причин. Увеличилось число больных с поражением как центральной, так и периферической нервной системы, обусловленным СД. Это связано со стремительным ростом заболеваемости СД в мире и превращением ее в глобальную эпидемию.

Так, согласно данным ВОЗ, в 1985 году во всем мире насчитывалось около 30 млн. человек, страдающих СД, десять лет спустя – 135 млн., в настоящее время – более 180 млн. человек, к 2025–2030 годам эта цифра может удвоиться и составить 300–400 млн. В среднем от 1,2 до 13,3% населения планеты страдает СД. При этом около 90–95% всех случаев приходится на СД II типа. Почти 2/3 всех больных проживает в развитых странах. Около 4 млн. смертей ежегодно во всем мире происходят по причине СД. Причем за последние 10 лет заболеваемость СД среди молодых лиц в возрасте 30–39 лет возросла на 70% [1, 5, 8, 13, 14].

СД – одна из основных причин поражения периферической нервной системы и черепных нервов. Диабе-

тическая периферическая невропатия (ДПН) является одним из наиболее частых микроваскулярных и метаболических осложнений СД. Медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы ДПН трудно переоценить, учитывая снижение качества жизни и социальной активности больных, а также колоссальные материальные затраты на их лечение и социальное обеспечение [2–4, 6, 7].

Признаки ДПН являются предикторами самого СД и диагностируются у больных задолго до развития болезни [10].

Распространенность ДПН варьирует в зависимости от диагностических критериев, используемых в различных популяционных исследованиях. Анализ эпидемиологических исследований позволяет предположить, что частота выявляемой при клиническом обследовании периферической невропатии составляет около 50%, а при проведении электромиографического исследования обнаруживается практически у 100% больных сахарным диабетом. В целом распространенность диабетической полиневропатии варьирует, по данным разных авторов, от 200 до 371 на

100 000 населения [2, 3, 7, 9, 10].

Диабетическая периферическая невропатия – это наличие симптомов и/или признаков нарушения функции периферического нерва у больных сахарным диабетом после исключения других причин (Международное руководство по амбулаторному ведению диабетической периферической невропатии, 1995) [2].

Патогенез диабетической невропатии представляется следующим образом (рис. 1).

В его основе лежит высокое поступление глюкозы в нервную клетку по концентрационному градиенту, прогрессивная потеря миелинизированных волокон – сегментарная демиелинизация и аксональная дегенерация и как следствие – замедление проведения нервного импульса. Диабетические поражения периферических нервов и микрососудистого русла патогенетически неразделимы по причине своей тесной физиологической взаимосвязи, а функциональное состояние нейрона во многом определяется адекватностью поступления необходимых нутриентов из системы капилляров. Взаимоусиливающий характер микрососудистой и

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ная ретинопатия, нефроангиопатия IV (протеинурической) стадии; ИБС: диффузный кардиосклероз, симптоматическая артериальная гипертензия II стадии, 2-й степени, СН IIa степени с сохраненной систолической функцией левого желудочка, II функционального класса, где и была консультирована невропатологом.

На момент осмотра предъявляла жалобы на затруднения при ходьбе из-за «слабости в ногах», а именно: крайне тяжело подниматься по ступенькам, садиться и вставать с кровати, стула, походка стала «как бы переваливающейся», кроме того, беспокоили периодические боли и «ощущение ползания мурашек» в стопах, снижение чувствительности в них, судороги в икроножных мышцах.

Из анамнеза известно, что больная страдает СД II типа в течение 10 лет, однако за медицинской помощью не обращалась, уровень гликемии не контролировала и сахароснижающих препаратов систематически не принимала (с ее слов, максимальный уровень гликемии составлял 25–27 мм/л). В течение последних 6 месяцев–1 года стали беспокоить вышеописанные жалобы, что и явилось предметом обращения к невропатологу.

Характер течения заболевания – прогрессирующий, в течение последнего года могла передвигаться только на близкие расстояния (в пределах квартиры).

В неврологическом статусе: сознание ясное; общемозговых и менингеальных симптомов нет; амблиопия; черепная иннервация – без патологии; сила мышц верхних конечностей – 5 баллов, D=S; сила мышц проксимальных отделов нижних конечностей – 3 балла, D=S; выраженная гипотрофия ягодичных мышц, гипотрофия мышц бедер; фасцикуляции в мышцах отсутствуют; не может самостоятельно присесть на корточки, встает «лесенкой» (прием Говерса); сухожильные рефлексы с верхних конечностей живые, D=S, коленные рефлексы – резко снижены, ахилловы – не вызываются с 2 сторон; патологических знаков нет; гипестезия по типу «высоких носков»; походка утиная (рис. 2).

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: ОАК – без патологиче-



Рисунок 2. Гипотрофия ягодичных мышц у больной с симметричной проксимальной моторной полиневропатией на фоне сахарного диабета II типа

ских изменений; ОАМ – протеинурия; гликемия колебалась в пределах 10–14 мм/л; гликозилированный гемоглобин составил 8,36%; величина суточной экскреции белка – 1,45 г/л; уровень креатинфосфокиназы (КФК) – 26,3 мЕ/мл (N 10–110); консультация офтальмолога – диабетическая препролиферативная ретинопатия обоих глаз; консультация гинеколога – здорова; флюорография органов грудной клетки – без патологии; МРТ нижнегрудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника и спинного мозга: признаки остеохондроза, деформирующего спондилеза пояснично-крестцового отдела позвоночника; деформирующий спондилоартроз пояснично-крестцового отдела позвоночника; патологических изменений спинного мозга не выявлено; ЭНМГ нервов нижних конечностей – снижение скорости проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам нервов, амплитуда М-ответа не нарушена.

Учитывая наличие у пациентки инсулинонезависимого сахарного диабета в течение 10 лет в анамнезе без должного контроля гликемии и лечения, постепенное развитие симметричной проксимальной мышечной слабости в нижних конечностях с выраженными атрофиями ягодичных и бедренных мышц, отсутствие болевого синдрома, а также данные ЭНМГ и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, была диагностирована симметричная проксимальная моторная полиневропатия на фоне сахарного диабета II типа, инсулинонезависимого, тяжелой степени, субкомпенсированной стадии.

Проведено лечение: инсулинотерапия, сосудистая, метаболическая терапия, препараты α-липоевой кислоты, витаминотерапия.

Обсуждение

Нами проводилась дифференциальная диагностика с рядом заболеваний.

Симметричную проксимальную моторную невропатию при сахарном диабете необходимо дифференцировать с первичным мышечным поражением (мышечной дистрофией) и миелопатией. Ошибки помогает избежать тщательный осмотр, выявляющий нарушение чувствительности и выпадение рефлексов на верхних и нижних конечностях, отсутствие проводниковых нарушений и нарушений функции тазовых органов, данные МРТ спинного мозга, ЭНМГ, а также отсутствие повышенной концентрации в крови КФК, характерной для миопатии.

У нашей пациентки представляет интерес достаточно высокий уровень поражения моторных волокон периферических нервов нижних конечностей с наличием резко выраженной атрофии ягодичных мышц при весьма умеренной атрофии бедренных мышц. Использование больной приемов Говерса при вставании также является неспецифичным для диабетической полиневропатии, даже при ее проксимальном моторном варианте.

В связи с этим нами проводилась дифференциальная диагностика с конечностно-поясной формой прогрессирующей мышечной дистрофии с поздним началом (тазово-бедренный тип Лейдена-Мебиуса). Для данной формы мышечной дистрофии характерны рецессивный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования, дебют заболевания в возрасте 20–60 лет, мышечная слабость и атрофии мышц тазового пояса, бедер (по мере прогрессирования вовлечение мышц плечевого пояса, лопаток и верхних конечностей), первично-мышечный характер изменений при проведении ЭНМГ, медленно прогрессирующее течение.

Однако имеющиеся изменения на ЭНМГ, говорящие в пользу невральное поражения, а также явная положительная динамика после проводимого лечения и в какой-то мере

возраст больной ставят под сомнение данный диагноз.

Также развитие симметричной проксимальной мышечной слабости в верхних и нижних конечностях имеет место при полимиозите. Однако сухожильные рефлексы при полимиозите практически никогда не исчезают полностью. Атрофии мышц лишь очень легкие или отсутствуют. Также типичными являются сердечно-легочные осложнения. Незначительного повышения уровня КФК не наблюдается, тогда как на ЭНМГ практически всегда выявляются признаки и миопатического, и неврогенного процессов.

В отличие от симптомов, характерных для полимиозита, у нашей пациентки наблюдались вовлечение только нижних конечностей, выраженные проксимальные атрофии с отсутствием сухожильных рефлексов. Отсутствовали воспалительные изменения крови и сердечно-легочные осложнения.

Учитывая частоту сопутствующих полимиозиту неопластических процессов (5–65%), а также сходную клиническую картину, рациональным было проведение

дифференциальной диагностики с паранеопластической полиневропатией (подострой моторной невропатией). В патогенезе данного синдрома присутствует дегенерация мотонейронов передних рогов спинного мозга, демиелинизация передних корешков и нейрогенная атрофия мышц. Подострая моторная невропатия характеризуется вялым тетрапарезом, более выраженным в ногах, развитием амиотрофий, фасцикуляций и отсутствием чувствительных расстройств. На ЭНМГ выявляются признаки денервации. Протекает с периодами ремиссии. Данному диагнозу у нашей больной противоречит отсутствие вовлечения в процесс верхних конечностей и фасцикуляций, а также клинических и параклинических данных о текущем неопластическом процессе. Однако онкологическая настороженность у клинициста в подобных случаях должна всегда присутствовать.

Следует подчеркнуть, что отсутствие проксимальных чувствительных расстройств и болевого синдрома у пациентки являются достаточно специфичными для симметричной проксимальной моторной невропатии.

При проксимальных моторных невропатиях, даже в тяжелых случаях, прогноз благоприятен, но восстановление может занять от нескольких месяцев до нескольких лет, а у части больных сохраняется резидуальный дефект.

В нашем случае у пациентки наблюдалась положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в проксимальных отделах нижних конечностей и уменьшения гипотрофии ягодичных мышц после проведения сосудистой, метаболической (с использованием препаратов α-липоевой кислоты, витаминов группы В) терапии, коррекции уровня сахара крови.

Таким образом, несмотря на значительное превалирование в структуре диабетических невропатий типичной симметричной дистальной полиневропатии, не следует забывать о возможности развития у пациентов и более редких их форм, которые могут быть диагностированы на основании клиники, результатов соответствующих обследований и с учетом данных проведенной дифференциальной диагностики. Это позволяет назначить пациентам адекватное лечение и прогнозировать благоприятный исход. ■

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей) / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. М.: Медицина, 2005. 511 с.
2. Галиева О.Р. Лечение диабетической нейропатии / О.Р. Галиева, П.Х. Джанашия, Е.Ю. Мирина // Международный неврологический журнал. 2008. №1. С. 77–81.
3. Дзяк Л.А. Диабетическая полинейропатия (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение) / Л.А. Дзяк, О.А. Зозуля // Международный неврологический журнал. 2008. №4. С. 61–71.
4. Корпачев В.В. Мильгамма®: комбинированные препараты нейротропных витаминов группы В в лечении диабетической невропатии / В.В. Корпачев, Н.М. Гурина // Международный неврологический журнал. 2008. №5. С. 74–78.
5. Литвинова Л.О. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн світу та Європейського регіону (до Всесвітнього дня боротьби з цукровим діабетом 14 листопада 2008) / Л.О. Литвинова, О.Б. Тонковид // Східно-європейський журнал громадського здоров'я. 2008. №3. С. 93–96.
6. Лихоносова А.П. Гликозилированный гемоглобин в диагностике осложнений сахарного диабета / А.П. Лихоносова, Н.П. Лихоносов, О.Г. Кузнецова // Международный неврологический журнал. 2010. №2. С. 128–130.
7. Новикова О.В. Эффективность Мильгамма® драже в терапии диабетической полинейропатии / О.В. Новикова // Международный неврологический журнал. 2007. №2. С. 139–141.
8. Сахарный диабет: от ребенка до взрослого / [Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А. и др.] Х.: Изд-во ХНМУ, 2009. 260 с.
9. Шилов А.М. Препарат с метаболическим действием (Мильгамма®) в комплексном лечении осложнений сахарного диабета (полинейро- и ангиопатии) / А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов // Международный эндокринологический журнал. 2010. № 2. С. 55–61.
10. Шнайдер Н.А. Диабетическая невропатия / Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, Г.А. Кирилкова // Международный неврологический журнал. 2008. №3. С. 115–119.
11. Штульман Д.Р. Неврология. Справочник практического врача / Д.Р. Штульман, О.С. Левин. М.: МЕДпресс, 2002. 784 с.
12. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2 т. / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. 3-е изд. М.: Медицина, 2003. Т. 1. 744 с.
13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group / H.C. Gerstein, M.E. Miller, R.P. Byington [et al.] // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, №24. P. 2545–2559.
14. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, №24. P. 2560–2572.

Впервые опубликовано в «Международном неврологическом журнале», №5(51), 2012, стр. 138–142.

Партнеры

В гликемическом контроле



АПИДРА® СолоСТАР®
инсулин глужизин

Пострандиальный контроль гликемии

Апидра® СолоСтар®

Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Торговое название препарата: Апидра® СолоСтар®. Международное непатентованное наименование: Инсулин глужизин. Лекарственная форма: Раствор для инъекций 100 ЕД/мл, шприц-ручка 3 мл № 5. Показания к применению: лечение сахарного диабета у взрослых, подростков и детей 6 лет и старше, когда необходима инсулинотерапия. Способ применения и дозы: Апидру следует вводить подкожно (0-15 мин) до или вскоре после приема пищи. Апидру необходимо использовать в режимах, содержащих инсулин среднего или длительного действия или аналог базального инсулина, его можно использовать вместе с oralными средствами гипогликемического действия. Дозу Апидры подбирают в индивидуальном порядке. Фармакокинетические свойства инсулина глужизина, обычно сохраняются у больных с нарушением почечной функции. Однако, потребность в инсулине при нарушении почечной функции может снижаться. Фармакокинетические свойства инсулина глужизина у больных с нарушением функции печени не изучались. У больных с нарушением почечной функции потребность в инсулине может снижаться ввиду сниженной способности к глюконеогенезу и снижению метаболизма инсулина. Данные о фармакокинетике в организме больных пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом, недостаточны. Нарушение почечной функции может привести к снижению потребности в инсулине. Побочные действия: гипогликемия, реакция на месте введения инъекции и местные реакции повышенной чувствительности: покраснение, отечность и зуд на месте инъекции; системные реакции повышенной чувствительности: крапивница, чувство стеснения в груди, одышка, аллергический дерматит и зуд, лихорадка. Противопоказания: гипогликемия; гиперчувствительность к инсулину глужизину или любому компоненту препарата. Лекарственное взаимодействие: К веществам, способным усиливать гипогликемизирующий эффект в крови и повышать склонность к гипогликемии, относятся пероральные антидиабетические средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропиксифен, салицилаты и сульфаниламидные препараты. К веществам, способным снижать гипогликемизирующий эффект в крови, относятся глюкокортикоидные гормоны, даназол, диазоксид, диуретики, глюкоза, изониазид, эстрогены и прогестагены, производные фенотиазина, соматотропин, симпатомиметики (например, эпинефрин (адреналин), сальбутамол, тербуталин), гормоны щитовидной железы, атипичные антипсихотические лекарственные препараты (например, клоzapин и оланzapин) и ингибиторы протеазы. Особые указания: Клиническая информация по назначению Апидры детям младше 6 лет ограничена. Беременность и лактация: Соответствующих данных о применении инсулина глужизина беременными женщинами нет. Женщинам, кормящим грудью, может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты. Форма выпуска: По 3 мл препарата помещают в картридж из бесцветного стекла (тип I). Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку SoloStar®. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Производитель: Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

PK-PC-SN014329 от 03.06.2014



ЛАНТУС® СолоСТАР®
инсулин гларгин

Контроль уровня глюкозы – на протяжении 24 часов, день за днем

Лантус® СолоСтар®

Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Торговое название: Лантус® СолоСтар®. Международное непатентованное наименование: Инсулин гларгин. Лекарственная форма: раствор для инъекций 100 ЕД/мл. Показания к применению: лечение сахарного диабета у взрослых, подростков и детей от 2-х лет и старше. Способ применения и дозы: Лантус® следует применять один раз в день, в любое время суток, но в одно и то же время, ежедневно. Режим дозирования (доза и время введения) Лантуса следует подбирать в индивидуальном порядке. Больным, страдающим 2 типом сахарного диабета, Лантус® можно применять вместе с пероральными противодиабетическими лекарственными препаратами. У больных пожилого возраста (≥ 65 лет) прогрессирующее снижение функции почек может привести к устойчивому снижению потребности в инсулине. У больных со сниженной функцией почек потребность в инсулине может уменьшаться из-за сниженного метаболизма инсулина. У больных с нарушением функции печени потребность в инсулине может снижаться вследствие сниженной способности к глюконеогенезу и снижению метаболизма инсулина. Побочные действия: гипогликемия; гипогликемические реакции на месте инъекции: покраснение, зуд, крапивница, отек или воспаление, липодистрофия, аллергические реакции немедленного типа; выработка антител к инсулину; нарушение зрения; ретинопатия; отек диссезия; миалгия. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ. Лекарственные взаимодействия: К веществам, способным усиливать гипогликемизирующий эффект в крови и повышать предрасположенность к гипогликемии, относятся пероральные противодиабетические средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), пентоксифиллин, пропиксифен, салицилаты и сульфаниламидные препараты. К веществам, способным ослабить гипогликемизирующий эффект в крови, относятся глюкокортикоидные гормоны, даназол, диазоксид, диуретики, глюкоза, изониазид, эстрогены и прогестагены, производные фенотиазина, соматотропин, симпатомиметики (например, эпинефрин (адреналин), сальбутамол, тербуталин), гормоны щитовидной железы, атипичные антипсихотические лекарственные препараты (например, клоzapин и оланzapин) и ингибиторы протеазы. Особые указания: Педиатрическая популяция: Безопасность и эффективность применения препарата Лантус® доказаны у подростков и детей от 2 лет и старше. Лантус® не был изучен у детей младше 2 лет. Беременность и лактация: Во время беременности, в случае необходимости, применение Лантуса возможно. Женщинам, кормящим грудью, может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты. Форма выпуска: По 3 мл препарата в картридже из прозрачного, бесцветного стекла (тип I). Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку SoloStar®. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Производитель: Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

PK-PC-SN014303 от 28.01.2014
Разрешение №КЗ94ВВ00000527 от 28.10.2014

ТОО «Санофи-Авентис Казахстан», 050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21Б
Тел.: +7 727 244 50 96. Факс: +7 727 258 25 96
E-mail: quality.info@sanofi.com

SANOFI

Комплексный подход в лечении сахарного диабета 1-го типа в условиях современного стационара (клинический случай)



Коржов Д.В., Аметов А.С., Доскина Е.С., Пашкова Е.Ю.
Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО, г. Москва

По данным статистических исследований [1, 2], число пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1-го типа) составляет 12–15% от общего числа больных с СД. В основном это молодые люди, которые стараются вести активный образ жизни и стремятся быть полноценными членами общества. При лечении данной категории пациентов в стационаре возникает ряд проблем и трудностей.

Индивидуальный подход к каждому пациенту является залогом успешной компенсации СД. Лечащий врач-эндокринолог должен стать для пациента не только специалистом, подбирающим дозировку сахароснижающих препаратов. Он должен быть одновременно и стратегическим партнером, и психологом, способным оценить как физическое, так и психологическое состояние пациента, для того чтобы оказать комплексную помощь, добившись комплаентности, с учетом всех нозологических, индивидуально-психологических, социально-экономических и социально-психологических факторов.

В условиях современной системы здравоохранения врачи первичного звена поставлены в рамки жесткого лимита времени. Но часто многие проблемы обнаруживаются в ходе беседы с пациен-

том. Еще одна проблема, с которой сталкиваются врачи на всех этапах, – недостаточная техническая оснащенность.

Хорошо известно, что для успешной компенсации пациента с СД 1-го типа нужно подобрать гибкую систему ввода инсулина и добиться от пациента понимания того, как ему жить со своим диагнозом. На современном этапе развития диабетологии можно с уверенностью сказать, что «диабет – это не только диагноз, диабет – это образ жизни». Хорошая компенсация, а следовательно, хорошее самочувствие и трудоспособность достигаются не только подбором лекарственных средств, но и путем длительного, комплексного обучения [3, 4] как в группе, так и индивидуально. Еще одна немаловажная проблема – развитие поздних осложнений при декомпенсированном СД 1-го типа, кото-

рые не всегда имеют ярковыраженную симптоматику.

Мы наблюдали пациентку с СД 1-го типа тяжелого течения, которая до этого проходила обследование во множестве различных стационаров г. Москвы. Клиническая картина этой больной уже при первом контакте позволила нам заподозрить множество проблем, на которые никто не обращал внимания на амбулаторном этапе.

Больная А., 1987 г. р., поступила в НКЦ ОАО «РЖД» 13 января 2014 г. с жалобами на сухость во рту, жажду, снижение остроты зрения, онемение, судороги в икроножных мышцах преимущественно в ночное время суток, перебои в работе сердца в виде эпизодов тахикардии, периодические боли в области поясницы преимущественно справа, общую слабость, сонливость, повышенную утомляемость.

Из анамнеза известно, что СД 1-го типа был диагностирован в 2002 г. (на фоне жалоб на сухость во рту, полидипсию, полиурию, полифагию отмечалось повышение сахара до 18,0–20,0 ммоль/л). В настоящее время течение диабета тяжелое, удовлетворительная компенсация краткосрочная. Пациентка неоднократно проходила стационарное лечение в детском эндокринологическом отделении ЦКБ МПС, где была назначена инсулиноterapia, и эндокринологическом отделении НУЗ ЦКБ №1 ОАО «РЖД». В 2008 г. во время госпитализации в эндокринологическое отделение была переведена на инсулин Детемир по 34 ед./сут. и инсулин Аспарт из расчета 2 ед. на 1 ХЕ. В 2013 г. находилась на лечении в эндокринологическом отделении МОНИКИ, где проведена коррекция дозы инсулина, поставлен диагноз реактивной депрессии. Учитывая склонность пациентки к эмоциогенному пищевому поведению на фоне пониженного настроения, а также формальное отношение к лечению, была начата терапия антидепрессантом из группы ИОЗС флуоксетином в дозе 40 мг/сут. На фоне терапии отмечено исчезновение эпизодов спонтанного приема пищи, уменьшение суточной калорийности рациона, существенное улучшение настроения, снижение веса на 15 кг за 2 мес. Таким образом, при нормализации психоэмоционального поведения пациентки удалось снизить массу тела, что способствовало уменьшению дозы инсулина, а также избежать суточных колебаний гликемии.

Настоящая госпитализация была предпринята с целью подбора сахароснижающей терапии, повторного обучения в Школе диабета, а также коррекции пищевого поведения. Сложностями ведения пациентки в условиях специализированного эндокринологического отделения явились – низкие комплаентность и мотивация, отсутствие регулярного гликемического контроля и

выполнения плана индивидуального питания. Также наблюдалась эмоциональная лабильность и сниженная критика к собственному состоянию и тяжести заболевания.

Помимо этого, в течение последних трех лет отмечает судороги икроножных мышц, онемение ног, преимущественно в ночное время суток. На фоне декомпенсации СД и гипергликемии отмечается снижение остроты зрения.

Также вызывали трудности сопутствующие патологии. Так, в течение длительного времени – хронический пиелонефрит с периодами обострения 2–3 раза в год. Последнее обострение было зарегистрировано в марте 2013 г. во время госпитализации в МОНИКИ, в связи с чем, она получала антибактериальную терапию препаратами широкого спектра. Из сопутствующих заболеваний – WPW-синдром, в предыдущую госпитализацию консультирована кардиологом, была рекомендована консультация в НЦССХ им. А.Н. Бакулева. На момент поступления синусовый ритм с ЧСС 68 уд./мин.

В анамнезе – многочисленные переломы лучевой кости в типичном месте при падениях, переломы голени, также беспокоят боли в спине, снижение роста на 3 см. Обследований по поводу остеопороза не проводилось.

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Рост – 178 см, масса тела – 72 кг; индекс массы тела – 23 кг/м², объем талии – 81 см. Кожные покровы и слизистые оболочки обычного цвета, умеренной влажности, чистые. Высыпаний нет. Костно-мышечная система без видимой патологии. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет; тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов не выслушивается. Пульсация на артериях тыла стоп сохранена. Язык сухой, не обложен. Живот безболезненный симметричный,

при пальпации мягкий. Печень не пальпируется. Стул ежедневный, оформленный. Поясничная область не изменена. Почки не пальпируются. При поколачивании безболезненная с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, не учащенное, безболезненное. Сознание ясное. Память сохранена. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, подвижная, не спаяна с окружающими тканями, узлов пальпаторно не определяется. Тактильная чувствительность сохранена, температурная снижена, вибрационная справа – 5 баллов, слева – 5 баллов (норма 6–8 баллов).

По данным лабораторных исследований, в клиническом анализе крови обращает на себя внимание повышение лейкоцитов – $10,4 \times 10^9/\text{л}$ (норма 3,5–10,0); тромбоцитов – 448 тыс. (норма 150–390 тыс.) и СОЭ – 23 (норма 2–15) мм/ч. В биохимическом анализе крови гликированный гемоглобин – 10,61 (норма 4–6,2%) (можно констатировать выраженную декомпенсацию углеводного обмена) и нормальный уровень кальция общего – 2,24 (норма 2,15–2,75) ммоль/л.

В общем анализе мочи: цвет – соломенно-желтая, прозрачность – мутная; удельный вес – 1015; реакция – 7,0; сахар – нет; кетоны – нет; эпителий плоский – немного; эритроциты измененные – 1–2 в п/зр; лейкоциты – сплошь в поле зрения; бактерии +++++. Был проведен бактериологический анализ мочи. Выделены микроорганизмы: *Escherichia coli* (1×10^6 КОЕ/мл). Флора чувствительна к препарату имипенем. Умеренно чувствительна к фуразидину, цефепиму, цефтазидиму.

В ходе госпитализации исследован полный гликемический профиль. Проведено суточное мониторирование глюкозы аппаратом iPro2, по результатам которого отмечаются регулярные эпизоды гипергликемии в промежутке между 9:00 и 11:00 (до

20 ммоль/л), связанные с низким уровнем физической активности в данный период времени. За период мониторинга отмечался один эпизод ночной гипогликемии в 4:00 с понижением уровня сахара крови ниже 2,2 ммоль/л. Пациентка не распознает гипогликемию, меры для коррекции уровня сахара не принимает. Уровень гликемии днем – от 5 до 11 ммоль/л.

В ходе сбора анамнеза и детального физикального обследования были обнаружены многочисленные косвенные признаки вторичного остеопороза (частые переломы в типичных местах – известно о трех переломах лучевых костей и одного перелома малоберцовой кости за минувшие 6 лет, снижение роста на 3 см за минувшие 4 года). Был проведен комплекс специализированных обследований. Учитывая анамнестические данные о частых переломах пациентки, была проведена рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, по результатам которой T-score – 3,6; Z-score – 3,6, что говорит о наличии вторичного остеопороза. Проведена инфузия золендроновой кислоты 5 мг. С рекомендациями по приему кальция и витамина D: Кальция карбонат + колекальциферол 1 таб. – 2 р./сут., курсом не менее 12 мес. и мониторингу состояния – биохимическое исследование крови: Са общий и ионизированный, остеоденситометрия позвоночника, шейки бедра 1 раз в 12 мес.

Лечение в стационаре: в связи с наличием хронического пиелонефрита с частыми обострениями и неэффективностью эмпирически подобранной антибактериальной терапии взят посев мочи. Проведен консилиум совместно с нефрологом КДО, заведующим кафедрой эндокринологии РМАПО, д.м.н., проф. Аметовым А.С., доцентом кафедры эндокринологии РМАПО Доскиной Е.В., на котором было принято стратегически важное решение о проведении антибактериальной терапии препаратом эртапенем по 1 г/сут. в течение 7 дней, принимая во внимание, что течение СД у больной тяжелое и не корригируется даже при соблюдении рекомендаций под наблюдением персонала. При отсутствии адекватного лечения в ближайшее время нарастала вероятность развития уросепсиса. На фоне проводимой терапии спустя 5 дней в общем анализе мочи отмечается исчезновение бактериурии, снижение количества лейкоцитов до 20 в поле зрения. Проведено обучение пациентки, которое помогло ей справиться с большей частью гипогликемий. Видя собственные успехи в контроле СД, пациентка смогла самостоятельно повысить комплаентность и на амбулаторном этапе длительное время (более трех месяцев) могла поддерживать гликемию в пределах целевых значений, установленных лечащим врачом.

В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с СД проблема остеопороза у данной категории больных на сегодняшний день является крайне актуальной. Известно, что у пациентов с СД 1-го типа, как у женщин, так и у мужчин, отмечается снижение минеральной плотности костей, следствием этого является высокий риск переломов. По данным ряда проспективных исследований, у пациентов с СД 1-го типа выявляются более низкие показатели минеральной плотности костей в области бедра и поясничном отделе позвоночника по сравнению с контролем. При проведении исследования у пациентов с СД 1-го типа отмечается увеличение риска перелома бедра в 12 раз по сравнению с женщинами без СД [6].

Данные клинического обследования и меры, предпринятые по поводу данной проблемы, представлены выше. Учитывая желание пациентки работать в команде с группой врачей, мы можем рассчитывать на то, что сможем наблюдать за динамикой. Главной задачей специалистов всех звеньев здравоохранения является выявление ранних признаков развития осложнений СД, в частности остеопороза у пациентов с СД 1-го типа, для предотвращения развития его осложнений – переломов, ведущих к инвалидизации, снижению качества жизни и увеличению летальности. ■

Список литературы

1. Aanstoot H.J., Anderson B.J., Daneman D. et al. The global burden of youth diabetes: perspectives and potential // *Pediatric Diabetes*. October 2007. Vol. 8. (Suppl. 8) (s8). P. 1–44. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00326.x. PMID 17767619.
2. Type 1 Diabetes in Adults: Principles and Practice // Informa Healthcare. 2008. P. 27.
3. Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Двойнишникова О.М., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Терапевтическое обучение в России: результаты 15-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 1 типа. // *Сахарный диабет*. 2005. №3. С. 52–58.
4. Аметов А.С., Валитов Б.И., Черникова Н.А. Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее // *Сахарный диабет*. 2012. №1. С. 71–77.
5. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Современный подход к управлению диабетом: фокус на терапевтическом обучении и инновационных технологиях // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013. №1. С. 37–42.
6. Nicodemus K.K., Folsom A.R. Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24(7). P. 1192–1197.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 13/2014.

Жир оказался способен защищать от диабета

Американские исследователи открыли существование ранее неизвестного класса содержащихся в жировой ткани молекул, которые защищают от развития диабета 2 типа. Характеристики нового липида позволяют надеяться, что в будущем его можно будет использовать для терапии метаболических нарушений, ведущих к диабету. Работа опубликована в журнале Cell.

Биоактивное вещество, получившее название FANFA (fatty acid esters of hydroxyl-fatty acids), было открыто группой ученых из Salk Institute и Beth Israel Deaconess Medical Center (Бостон) в ходе изучения с помощью масс-спектрометра жировой ткани мышей, у которых была искусственно создана устойчивость к диабету. Выявить FANFA удалось только благодаря его высокой концентрации в клетках и тканях биоинженерных мышей – уровень содержания вещества у них по сравнению с обычными мышами был выше в 16-18 раз. В норме концентрация FANFA чрезвычайно низка, что и объясняет тот факт, что прежде присутствие этого вещества обнаружено не было.

Ученые установили, что липид помогает инсулину регулировать уровень поглощения клетками поступающей из крови глюкозы. Эксперимент показал, что добавление синтезированного FANFA в рацион

мышей с эквивалентом человеческого диабета 2 типа приводит к снижению уровня глюкозы в крови и росту уровня инсулина. Кроме того, как оказалось, концентрация нового липида в крови и жировой ткани людей с резистентностью к инсулину (что является предвестником развития диабета 2 типа) снижена, что означает существование обратной связи между уровнем секреции FANFA и развитием заболевания – чем больше вещества, тем ниже риск диабета. Ученые также выявили еще одно полезное свойство FANFA – липид способствует снижению уровня воспаления в жировой ткани и в организме в целом.

Все это заставило авторов предположить, что FANFA может выступать в качестве терапевтического агента при нарушении обмена веществ, ведущему к диабету 2 типа. Искусственное увеличение его присутствия в организме будет способствовать включению естественного защитного процесса и предотвращению тем самым развития болезни. «Похоже, что мы открыли новый биологический механизм в развитии диабета, который оставался неизвестным из-за того, что никто не знал о существовании FANFA, - предположил один из ведущих авторов работы Алан Сагатеян (Alan Saghatelian). – Мы надеемся, что это позволит по-новому подойти к терапии диабета, усиливая собственные пути организма по регуляции уровня глюкозы в крови». ■



Найден новый подход к лечению сахарного диабета

Ученые из США обнаружили белок, играющий важную роль в снижении уровня глюкозы в крови и повышении чувствительности клеток к инсулину. Данные проведенного исследования опубликованы в журнале Diabetes.

Сестрин-3 (SESN3) относится к семейству белков, которые подавляют окислительный стресс и регулируют нормальную клеточную активность. Этот белок участвует в регуляции сигнальных путей, контролирующих продукцию глюкозы и инсулина, что делает его потенциальной мишенью для разработки препаратов, направленных на лечение метаболического синдрома и сахарного диабета второго типа (СД-2).

Исследователи из Медицинской школы университета Индианы изучили уровень глюкозы и чувствительность клеток печени к инсулину у мышей с нормальной выработкой сестрина-3 и у генетически модифицированной линии мышей, в организме которых он не вырабатывался.

Одну группу животных кормили пищей, в которой содержание жира составляло 18 процентов, а другую группу – 60 процентов. У мышей, лишен-

ных белка SESN3, уровень глюкозы в крови натощак оказался повышен, что указывает на нарушение чувствительности клеток печени к инсулину либо на плохо регулируемый метаболизм глюкозы. У мышей с нормальной продукцией этого белка тесты на толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину были лучше, чем у ГМ-животных.

Полученные результаты, по мнению авторов исследования, могут иметь существенное значение для профилактики и лечения СД-2, в том числе для увеличения чувствительности тканей к инсулину и поддержания гомеостаза глюкозы, а также для разработки терапевтических средств, улучшающих функции печени. ■

Наслаждение зрелостью...

ЛЕДИБОН

тиболон

Тканеселективный регулятор эстрогенной активности

Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию!

ЛЕДИБОН

Тканеселективный модулятор эстрогенной активности

Торговое название

Ледибон

Международное непатентованное название

Тиболон

Лекарственная форма

Таблетки

Одна таблетка содержит: активное вещество — тиболон 2,5 мг

Фармакотерапевтическая группа

Половые гормоны. Производные эстрогена. Код АТС G03DC05

Показания к применению

- восполнение дефицита эстрогена у женщин через 1 год и более после наступления менопаузы
- профилактика остеопороза и переломов костей у женщин в постклимактерическом периоде при непереносимости или противопоказаниях для применения других лекарственных средств, применяемых для профилактики остеопороза.

Способ применения и дозы

Ледибон применяют по 1 таблетке ежедневно.

Начало лечения препаратом Ледибон

В случае естественной менопаузы женщинам следует начинать лечение препаратом Ледибон, через 12 месяцев после последнего естественного кровотечения. В случае хирургической менопаузы лечение препаратом Ледибон можно начинать немедленно.

Последовательное переключение или непрерывное сочетание с препаратом заместительной гормональной терапии (ЗГТ)

При последовательной смене препарата ЗГТ лечение препаратом Ледибон следует начать немедленно на следующий день после окончания предыдущего курса лечения другим гормональным препаратом. В случае продолжительного сочетания приема препарата Ледибон с препаратом ЗГТ лечение может быть начато в любое время.

Пропуск приема таблеток

Пропущенную таблетку следует принять как можно скорее, если не прошло более 12 часов. Если прошло более 12 часов, этот прием следует пропустить и принять следующую

дозу в обычное время. Пропуск приема таблетки может увеличить вероятность кровянистых выделений из влагалища.

Побочные действия

- боль в животе или в груди, увеличение массы тела вагинальные кровотечения или кровянистые выделения, белит, генитальный зуд, генитальный кандидоз, вагинит, гипертрихоз

Другие побочные эффекты при применении

препаратов, содержащих эстроген и гестаген:

- эстрогензависимые опухоли, как доброкачественные, так и злокачественные
- венозная тромбоэмболия (глубокий венозный тромбоз нижних конечностей или таза, эмболия легочной артерии у женщин, пользующихся ЗГТ)
- инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения
- нарушения функции желчного пузыря
- поражение кожи: хлоазма, полиморфная или узловатая эритема, геморрагическая сыпь
- деменция

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- беременность и период лактации
- подтвержденный или предполагаемый, а также в анамнезе рак молочной железы
- подтвержденная или предполагаемая эстрогензависимая злокачественная опухоль (например, эндометриальная карцинома)
- вагинальное кровотечение неясной этиологии
- нелеченная гиперплазия эндометрия
- идиопатическая тромбоэмболия в анамнезе или венозная тромбоэмболия в настоящее время, (глубокий венозный тромбоз, эмболия легочной артерии)
- артериальное тромбоэмболическое заболевание (например, стенокардия, инфаркт миокарда)
- острое заболевание печени в настоящее время или заболевания печени в анамнезе, в случае если функциональные пробы печени не нормализовались
- порофирия
- продукт содержит лактозу: пациенты с редкими наследственными нарушениями: непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны принимать препарат.

Особые указания

- Прежде чем начать или возобновить ЗГТ терапию, необходимо собрать подробный анамнез. Физическое (включая

органы малого таза и грудь) обследование должно быть проведено в соответствии с историей болезни и с учетом противопоказаний и предупреждений по применению.

- Во время лечения, рекомендуется проводить периодическое обследование с такой частотой и такого характера, которые подходят каждой отдельной женщине.
- Опыт лечения женщин старше 65 лет — ограничен.

Беременность и период лактации

- Применение препарата Ледибон во время беременности и в период кормления грудью противопоказано. Если беременность возникает во время лечения препаратом Ледибон, лечение должно быть немедленно прекращено. Клинические данные о безопасности препарата Ледибон во время беременности отсутствуют. Потенциальный риск для людей неизвестен.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Не установлены.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Зентива к.с., Чешская Республика

РК-ПС-5-№017377 от 17 января 2011 г.
Разрешение на рекламу №32-99 от 10.02.2012 года



SANOFI

За более подробной информацией
обращайтесь в ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21 Б
Тел.: +7 727 244 50 96 — Факс: +7 727 258 25 95
www.sanofi-aventis.kz — www.sanofi.com

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ SANOFI

Подтверждена польза кофе в профилактике сахарного диабета

Швейцарский Институт научной информации о кофе (ISIC) опубликовал последние данные о влиянии этого напитка на развитие сахарного диабета второго типа. По оценкам экспертов, от этого заболевания страдает 380 миллионов человек во всем мире, что требует общих экономических затрат на лечение в размере 548 миллиардов долларов.

Результаты анализа множества исследований показали, что регулярное и умеренное потребление кофе способно снизить риск развития неинсулинзависимого сахарного диабета (СД-2). Основные выводы включает в себя следующие пункты:

Эпидемиологические данные свидетельствуют,

что у людей, ежедневно употребляющих три-четыре чашки кофе, риск развития СД-2 снижен на 25 процентов по сравнению с теми, кто употребляет менее двух чашек кофе в день или не употребляет его вообще.

Каждая дополнительная чашка кофе снижает риск развития СД-2 в среднем еще на семь-восемь процентов.

При этом, согласно всей имеющейся на сегодняшний день информации, кофеин не является причиной такого эффекта, так как потребление кофе и с кофеином, и без него способствует снижению риска развития диабета.

По предположениям ученых, противодиабетическое действие кофе обусловлено содержанием в нем таких компонентов, как хлорогеновая кислота (антиоксидант) и тригонеллин (алкалоид). ■

Заменители сахара: диабет в таблетках?

Искусственные подсластители, обычно рекомендуемые в качестве низкокалорийной альтернативы натуральному сахару в диете людей, борющихся с ожирением или склонных к диабету, могут, наоборот, способствовать развитию ведущего к диабету нарушения обмена веществ, негативным образом влияя на состав и функции кишечной микрофлоры. Авторы исследования, опубликованного в журнале *Nature*, предположили, что именно с широким распространением сахарозаменителей, входящих в состав множества напитков и продуктов питания, связана эпидемия ожирения и диабета, наблюдаемая во многих странах мира.

Сладость сахара

Подсластителями обычно называют пищевые добавки, в которых присутствует, и даже в превосходящих масштабах, основное положительное качество сахара – сладость, но отсутствует его отрицательное свойство – калорийность. Первый синтетический сахарозаменитель был случайно создан в 1878 году в химической лаборатории Айры Ремсена (Ira Remsen) в Университете Джонса Хопкинса (США). Однажды вечером сотрудник лаборатории Константин Фальберг (Constantin Fahlberg), весь день работавший с каменноугольной смолой, обратил внимание на сладкий вкус, оставшийся у него на руке. Впоследствии это вещество, сульфимид бензойной кислоты, получило название сахарин. Широкая публика узнала о сахарине только во время Первой Мировой войны, когда начались трудности с едой, но популярность этого в 300 раз более сладкого, чем сахар, вещества не спадает и до наших дней, в особенности среди тех, кто следит за своим здоровьем и весом.

В 1960-70-х годах было создано много других заменителей сахара, признанного к тому времени «белым ядом» – аспартам, цикламат, сукралоза и так далее. Всех их объединяет очень высокая, по сравнению с

обычным сахаром, концентрация сладкого вкуса (от 30 до 8 тысяч раз слаще сахара), что позволяет минимизировать дозы, и очень низкая калорийность (один грамм рафинированного сахарного песка содержит 4 калории, в то время как многие заменители содержат ноль калорий на грамм). Искусственные подсластители активно добавляют в различные напитки и продукты. Врачи и специалисты по правильному питанию не менее активно рекомендуют страдающим ожирением или просто борющимся с лишним весом, не говоря уже о людях, предрасположенных к диабету или уже страдающих от этого заболевания, снизить потребление сахара, заменив его аспартамом, сукралозой, сахарином или другими им подобными веществами.

Все это происходит на фоне нарастающей в последние десятилетия во всем мире эпидемии ожирения и диабета, которую специалисты связывают с глобальным изменением рациона питания населения Земли в пользу так называемых «быстрых углеводов». Во многих странах ведется поддерживаемая государством массовая кампания по внедрению у населения привычки к здоровому питанию – больше овощей и фруктов, меньше фаст-фуда и сладкой газировки, отказ от сахара в пользу подсластителей.

Эффективны и безопасны?

В этой ситуации выяснение того, как именно влияют на организм сахарозаменители, имеет ключевое значение. Сомнения в их полной безопасности возникали и раньше. Так, например, в 2010 году исследователи из Дании, Исландии и США проанализировали данные почти 60 тысяч беременных, которые с 1996 по 2002 год принимали участие в Датском национальном когортном исследовании родов. Предметом анализа стало потребление газированных и негазированных напитков, содержащих сахар или подсластитель, в середине беременности (около 25-й недели). Данные были получены из заполненных женщинами опросников о питании, а также путем опросов по телефону. Оказалось, что у женщин, ежедневно употреблявших

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»*



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

низкокалорийные напитки с подсластителем, риск преждевременных родов (до 37-й недели) значительно выше, чем у остальных. При этом было установлено, что риск напрямую зависит от количества употребленных напитков и одинаков у женщин с нормальным весом и ожирением. Биологический механизм, лежащий в основе подобного действия подсластителей остался невыясненным.

Кроме того, время от времени в научной литературе и СМИ появлялись статьи о канцерогенной роли некоторых синтетических сахарозаменителей, в частности речь идет об аспартаме и сахарине. Однако каждый раз эти исследования по тем или иным причинам признавались несостоятельными. Например, в начале 1970-х годов сахарин заподозрили в повышении риска развития рака мочевого пузыря у грызунов, из-за чего на упаковках всех сахариносодержащих продуктов и напитков в США было размещено соответствующее предупреждение. Однако в 2000 году это предупреждение исчезло, так как было научно установлено, что сахарин не повышает риск рака мочевого пузыря у человека ввиду иного, чем у грызунов, биохимического состава мочи. В настоящее время сахарин, как и другие искусственные подсластители, признан регулирующими органами в сфере здравоохранения как США, так и Евросоюза полностью безопасными для здоровья населения.

Тем не менее, в научных журналах регулярно появляются публикации, свидетельствующие о неоднозначной роли искусственных сахарозаменителей именно в той сфере, для улучшения положения дел в которой они и предназначаются – снижении веса и профилактике диабета. Стоит отметить, правда, что во всех случаях речь идет о экспериментах на лабораторных грызунах, которые, вместо того, чтобы худеть, потребляя подсластители, наоборот, толстели. Подобные результаты далеко не всегда, как и в случае с сахарином и раком, можно адекватно перенести на человеческий организм, а масштабных клинических исследований влияния подсластителей на страдающих ожирением и диабетом до сих пор не проводилось.

Меняя кишечную микробиоту

Вот и группа под руководством Эрана Элинава (Eran Elinav) и Эрана Сегала (Eran Segal) из Института Вейцмана (Израиль) – авторы публикации в Nature от 17 сентября под заголовком «Искусственные подсластители вызывают нетолерантность к глюкозе, меняя кишечную микробиоту», свои выводы, в основном, основывают на результатах экспериментов на мышах. Животным давали воду либо содержащую обычный сахар, либо один из наиболее популярных подсластителей – аспартам, сукралозу или сахарин. Через 11 недель такого питания у мышей, получавших сахарозаменители, был зафиксирован скачкообразный рост уровня сахара в крови при потреблении глюкозосодержащей пищи, что означает развитие нарушения толерантности к глюкозе и является первым шагом на пути к диабету.

Затем ученые решили проверить, каким образом в наблюдаемый процесс вовлечена кишечная микрофлора – совокупность микроорганизмов, населяющих пищеварительный тракт. В последние годы появилось много научных данных, предполагающих ключевую роль совокупности кишечных бактерий в патогенезе различных заболеваний. В частности, речь идет о пищевых аллергиях, болезни Крона, аутизме, ревматоидном артрите, рассеянном склерозе. Было также установлено, что ожирение и диабет связаны со специфическим составом микрофлоры кишечника, однако пока неясно, является ли это причиной или следствием этих патологических состояний.

Элинав, Сегал и их коллеги провели подопытным мышам 4-недельный курс антибиотикотерапии, что значительно изменило состав кишечных бактерий, убив многих из них. Такое вмешательство повлекло за собой полное исчезновение эффекта, вызванного искусственными подсластителями – метаболизм глюкозы у мышей полностью наладился. Для проверки гипотезы о ключевом влиянии на этот процесс состава кишечных бактерий, ученые пересадили микрофлору сидящих на сахарозаменителях мышей полностью стерильным животным и наблюдали у них тот же эффект нарушения обмена веществ. Детальное изучение «подсластительной» микробиоты показало существенные изменения, произошедшие в бактериальной популяции, что привело к функциональным изменениям, похожим на те, что наблюдаются при ожирении и диабете.

Ученые также проверили релевантность полученных данных на семи здоровых добровольцах, ранее не употреблявших в пищу продукты или напитки, содержащие сахарозаменители. В течение шести дней они получали максимальную разрешенную Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) дозу сахараина – 5 миллиграммов на килограмм веса. К концу этого срока у четырех участников, также, как и у подопытных мышей, было отмечено нарушение переносимости глюкозы. Кроме того, у этих людей начал специфическим образом меняться состав кишечной микрофлоры. Элинав и его коллеги предполагают, что искусственные подсластители активизируют определенный вид кишечных бактерий. Эти микроорганизмы выделяют вещества, провоцирующие запуск каскада биохимических реакций, приводящих в итоге к нарушению способности организма нормально утилизировать глюкозу.

В свете полученных результатов авторы исследования, признавая необходимость дальнейших исследований в этом направлении, обращают внимание на то, что, вероятно, стоит пересмотреть существующую практику добавления искусственных подсластителей в широкий спектр напитков и продуктов питания, а также с большей осторожностью включать эти вещества в рекомендации по снижению веса и профилактике диабета. ■

Medportal.ru