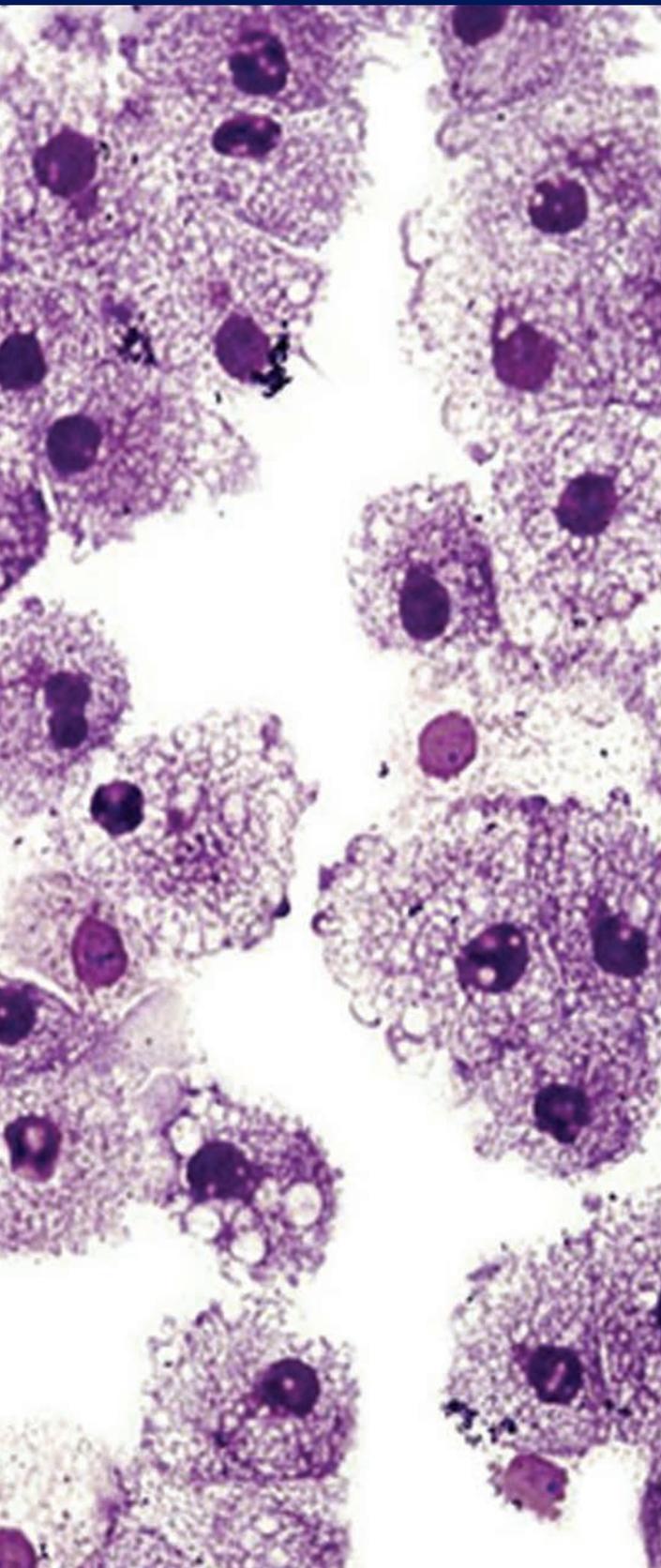


# CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №4, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGY

Интернет-мониторинг гликемии

Алоглиптин в терапии сахарного диабета типа 2

Роль глимепирида в комбинации с метформином в современной практике сахароснижающей терапии

Роль терапевта и эндокринолога в профилактике синдрома диабетической стопы

Эффективность и безопасность саксаглиптина: ответы, полученные в исследовании SAVOR

Контроль гликемии у больных с сочетанием сахарного диабета типа 2 и ишемического инсульта

Особенности развития острого и хронического воспаления верхних дыхательных путей у пациентов с сахарным диабетом

Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России

Ожирение (инсулинорезистентность) и бесплодие

Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени

Перспективы использования фармакологических эффектов таурина

Применение витаминов группы В в комплексном лечении диабетической нейропатии



**CONSIPIUM MEDICUM**

2015 г., Том 17, №4  
2015, VOL. 17, NO. 4

**Главный редактор номера:**

Д-р мед наук, проф., чл.-кор. РАН М.В. Шестакова

**Главный редактор журнала:**

Б.А. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете  
Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-43299  
Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,  
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов  
и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте [www.hpmp.ru](http://www.hpmp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая  
может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или  
частичное воспроизведение материалов, опубликованных  
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2015 г.

Научное производственно-практическое издание  
для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск  
и распространение данного производственно-практического  
издания допускается без размещения знака информационной  
продукции.

**«Объединённая редакция»  
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

**Адрес:** 125367, Москва,  
ул. Габричевского, д. 5, корп. 10.

**Телефон/факс:**  
+7 (499) 500-38-83

**E-mail:** [or@hpmp.ru](mailto:or@hpmp.ru)

**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

**Научные редакторы:**

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

**Арт-директор:**

Э.А. Шадзевский



объединённая  
редакция

**ММА «МедиаМедика»  
ММА «MediaMedica»**

**Адрес:** 115054, Москва,  
Жуков проезд, стр. 19

**Почтовый адрес:** 127055, Москва, а/я 37

**Телефон/факс:** +7 (495) 926-29-83

**E-mail:** [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

**Электронная версия:** [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

**Директор:** Т.Л. Скоробогат

[tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru)

**Менеджер по работе с ключевыми**

**клиентами:** Н.А. Зуева

[nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru)

**Директор по рекламе:** Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:** Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Баринава

**Менеджер по работе с подписчиками:**

**Телефон:** +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

**E-mail:** [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)



MEDIAMEDICA

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****EDITORIAN BOARD****Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**David M. Aronov,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Гельфанд Б.Р.,**

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Boris R. Gelfand,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Маев И.В.,**

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Igor V. Maev,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Поддубная И.В.,**

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Irina V. Poddubnaya,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Прилепская В.Н.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**Vera N. Prilepskaya,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Смулевич А.Б.,**

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Anatoly B. Smulevich,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Чазова И.Е.,**

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Irina E. Chazova,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Шестакова М.В.,**

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Marina V. Shestakova,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ  
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Alexander D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ  
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ  
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE  
MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)  
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg,  
Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ  
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Конеv Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ  
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
Mariia Y. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ  
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
August M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ  
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksiej A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ  
(INFECTIO-N and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н.  
(Санкт-Петербург)  
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD  
(St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ  
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Санкт-Петербург)  
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg,  
Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белoусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ  
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksiej N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow,  
Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

### НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia I. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

### ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei Y. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei Y. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

### ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Герпе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia A. Gerpe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yuri F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

### ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir Y. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

### РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

### СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)  
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

### УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Dmitrii Y. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

### ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

**Александров А.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei A. Aleksandrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

---

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯ**

**Интернет-мониторинг гликемии – модное приложение или реальный шаг к компенсации диабета?**

Н.Ю.Арбатская, И.Г.Рыбкина

8

**Алоглиптин – эффективный и безопасный выбор в терапии сахарного диабета типа 2**

Н.А.Петунина, А.Л.Терехова

14

**Роль глимепирида в комбинации с метформином в современной практике сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2**

Л.А.Жукова, А.А.Гуламов, Е.В.Кузнецов

20

**Роль терапевта и эндокринолога в профилактике синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом**

В.Б.Бреговский, А.Г.Демина, И.А.Карпова

26

## **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

**Эффективность и безопасность саксаглиптина: ответы, полученные в исследовании SAVOR**

Интервью с М.В.Шестаковой

32

**Контроль гликемии у больных с сочетанием сахарного диабета типа 2 и ишемического инсульта**

Л.Г.Стронгин, И.Г.Григорян

35

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ**

**Особенности развития острого и хронического воспаления верхних дыхательных путей у пациентов с сахарным диабетом**

В.Н.Шишкова

40

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России (25-летний опыт)**

Н.М.Платонова, Е.А.Трошина

44

## **ОЖИРЕНИЕ**

**Ожирение (инсулинорезистентность) и бесплодие – две стороны одной медали: патогенетические взаимодействия и возможности современной фармакотерапии**

С.Ю.Калинченко, И.А.Тюзиков, Л.О.Ворслов, Ю.А.Тишова, Е.А.Греков, А.М.Фомин

51

**Клинический случай наблюдения пациента с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени**

К.А.Комшилова, Е.А.Трошина

59

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА**

**Перспективы использования фармакологических эффектов таурина в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2**

Е.В.Ших, Г.И.Городецкая

62

**Применение витаминов группы В в комплексном лечении диабетической нейропатии**

Е.В.Бирюкова, Т.Р.Ягубова

68

# Contents

---

## **DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS**

**Online monitoring of glycemia – trendy application or a real step towards compensation of diabetes?**  
N.Yu.Arbatskaya, I.G.Rybkina 8

---

**Alogliptin – effective and safe decision in the management of type 2 diabetes mellitus**  
N.A.Petunina, A.L.Terekhova 14

---

**The role of glimepiride in combination with metformin in modern practice of using antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus**  
L.A.Zhukova, A.A.Gulamov, E.V.Kuznetsov 20

---

**The physician's and endocrinologist's role in the prevention of diabetic foot syndrome in patients with diabetes mellitus**  
V.B.Bregovskiy, A.G.Demina, I.A.Karpova 26

---

## **CARDIOVASCULAR DISEASE AND DIABETES MELLITUS**

**Efficacy and safety of saxagliptin: replies received in SAVOR trial**  
Interview with M.V.Shestakova 32

---

**Control of glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus and ischemic stroke**  
L.G.Strongin, I.G.Grigorian 35

---

## **DIABETES MELLITUS AND DIABETES-RELATED PROBLEMS**

**The characteristics of the development of acute and chronic inflammation of the upper respiratory tract in patients with diabetes mellitus**  
V.N.Shishkova 40

---

## **THYROID DISEASE**

**Iodine deficiency: current status**  
N.M.Platonova, E.A.Troshina 44

---

## **OBESITY**

**Obesity (insulin resistance) and infertility are two sides of the same coin: pathogenetic interaction and opportunities of modern drug therapy**  
S.Yu.Kalinchenko, I.A.Tuzikov, L.O.Vorslov, Yu.A.Tishova, E.A.Grekov, A.M.Fomin 51

---

**Clinical observation of patient with obesity and non-alcoholic fatty liver disease case study**  
K.A.Komshilova, E.A.Troshina 59

---

## **CLINICAL PRACTICE**

**The prospects of using the pharmacological effects of taurine in the treatment of patients with diabetes mellitus type 2**  
E.V.Shih, G.I.Gorodetskaya 62

---

**B-complex vitamins for complex treatment of diabetic neuropathy**  
E.V.Biryukova, T.R.Yagubova 68

---

# Интернет-мониторирование гликемии – модное приложение или реальный шаг к компенсации диабета?

Н.Ю.Арбатская<sup>✉1</sup>, И.Г.Рыбкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Перинатальный медицинский центр. 117209, Россия, Москва, Севастопольский пр-т., д. 24, корп. 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

Новейшие технологии современной медицины позволяют улучшить не только лечение, но и контроль за больными в условиях медицинских учреждений. Создание Интернет-технологий приближает медицинскую помощь к пациенту в том числе и в домашних условиях. Дистанционное наблюдение за больными, требующими постоянного врачебного наблюдения, становится неотъемлемой частью взаимоотношений «врач–пациент». Компенсация углеводного обмена у людей с сахарным диабетом основана не только на врачебных знаниях, но и стремлении самого пациента к достижению результата. В данной статье рассматриваются новые решения контроля за уровнем гликемии с помощью портала Акку-Чек Коннект Онлайн.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, глюкометры и инсулиновые помпы Акку-Чек, дистанционное наблюдение пациентов.

✉Narbatskaya@yandex.ru

**Для цитирования:** Арбатская Н.Ю., Рыбкина И.Г. Интернет-мониторирование гликемии – модное приложение или реальный шаг к компенсации диабета? Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 8–13.

## Online monitoring of glycemia – trendy application or a real step towards compensation of diabetes?

N.Yu.Arbatskaya<sup>✉1</sup>, I.G.Rybkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perinatal Medical Center. 117209, Russian Federation, Moscow, Sevastopol'skii pr-t., d. 24, corp. 1;

<sup>2</sup>Morozovskaya Children City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, 4-i Dobryninskii per., d. 1/9

New technologies of modern medicine make it possible to improve not only the treatment but also patients monitoring under the conditions of health care facilities. The invention of Internet-based technologies brings medical care to the patient, in their homes. Remotely observation of patients requiring constant medical supervision becomes an integral part of the "doctor-patient" relationship. The compensation of carbohydrate metabolism in people with diabetes is based not only on medical knowledge, but also on the patient desire to achieve results. This article discusses the new approaches to control glycemia using the Accu-Chek Connect Online portal.

**Key words:** diabetes mellitus, glucometers and Accu-Chek insulin pumps, remotely observations of patients.

✉Narbatskaya@yandex.ru

**For citation:** Arbatskaya N.Yu., Rybkin I.G. Online monitoring of glycemia – trendy application or a real step towards compensation of diabetes? Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 8–13.

Долгосрочные наблюдения пациентов с сахарным диабетом (СД) доказали, что достижение и компенсация углеводного обмена в первые месяцы заболевания позволяют избежать его сосудистых осложнений в последующие годы и десятилетия [11, 20, 21]. В связи с этим разные алгоритмы сахароснижающей терапии направлены на интенсификацию лечения, чтобы обеспечить компенсацию СД в течение нескольких месяцев от момента установленного диагноза [2, 3, 9]. Индивидуальная терапия диабета с дебюта и в соответствии с индивидуальным профилем гликемии пациента в повседневной жизни может улучшить приверженность лечению и ее результаты. К сожалению, несмотря на успехи в фармакотерапии диабета, более 60% пациентов в Российской Федерации имеют гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) выше 7%, оставаясь в зоне риска поздних осложнений СД [2]. Одна из причин неудовлетворительной компенсации СД связана с тем, что хорошо подобранные в стационаре дозы инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) зачастую требуют коррекции в реальной жизни больного вне стен больницы, где на уровень гликемии влияет множество эндогенных и экзогенных факторов, таких как стресс, болезнь, пубертат, беременность, температура окружающей среды, атмосферное давление и т.д. Несомненно, что увеличение частоты амбулаторного взаимодействия между врачом и пациентом, регулярное предоставление последней необходимой информации о гликемии и образе жизни повышают эффективность терапии. К сожалению, при современном образе жизни не все пациенты могут позволить себе ежемесячно посещать эндокринолога по ряду объективных причин: работа, учеба, удаленное место жительства, сокращение ставки эндокринолога в районной поликлинике и т.д.

### Можно ли в век скоростного развития Интернета и мобильных технологий использовать преимущества коммуникации онлайн для осуществления контроля за таким заболеванием, как СД?

На сегодняшний день основным источником данных о состоянии углеводного обмена продолжает оставаться самоконтроль гликемии больным. Для адекватной и своевременной оценки данных самоконтроля врачом требуется в первую очередь определить частоту и время контроля гликемии, ее целевые значения, выше или ниже которых требуется консультация врача, т.е. структурировать самоконтроль, так как хаотичные замеры гликемии не несут адекватной информации для принятия решения об изменении терапии.

Многочисленными исследованиями доказано, что степень компенсации диабета у пациентов на инсулинотерапии напрямую зависит от регулярности структурированного самоконтроля (ССК), что позволяет своевременно титровать дозы инсулина, достигая целей лечения, снижает риск гипогликемии. Так, при частоте ССК  $\geq 3,5$  раза в день уровень HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД типа 1 и 2 (СД 1 и СД 2) на инсулинотерапии достоверно был ниже на 0,6–1%, чем при более редком контроле гликемии (<3,5 раза в день), причем независимо от способа введения инсулина – помпа или инъекция [1, 3, 9, 18]. Клиническая и экономическая эффективность ССК у пациентов с СД 2 без инсулинотерапии была доказана в исследовании STeP, в котором визуализация данных о гликемии с помощью бумажного носителя Акку-Чек 360° позволила врачам и самим больным быстрее и чаще принимать правильные терапевтические решения о коррекции терапии на фоне ССК, что привело к достоверному снижению HbA<sub>1c</sub>, среднесуточной гликемии

и затрат на тест-полоски при сравнении с группой обычного контроля [22]. Именно поэтому на сегодняшний день имеются четкие рекомендации по частоте ССК у пациентов на инсулинотерапии (в зависимости от используемых препаратов инсулина и схемы лечения от 70 до 130 измерений в месяц) и без инсулина (от 5 измерений в месяц на диетотерапии и до 50 измерений в месяц на комбинированной пероральной сахароснижающей терапии) [1, 3, 9]. Однако все эти измерения не имеют смысла, если их результаты не интерпретируются или неправильно анализируются в целях изменения стратегии терапии при частых гипер- или гипогликемиях.

На самом деле оценить на 7-минутном амбулаторном приеме 50–130 измерений даже в аккуратно заполненном дневнике самоконтроля не представляется возможным, да и не имеет смысла, если от момента неуправляемой гипергликемии (или частых гипогликемий) до приема прошло уже более 2–3 нед. Видя «незаинтересованность» врача в анализе данных дневника самоконтроля за прошлые месяцы, пациент теряет мотивацию к проведению дальнейшего контроля и посещению эндокринолога. Облегчают и ускоряют время для принятия терапевтического решения хранение большого количества данных об измерении гликемии в современных глюкометрах, их совместимость с персональным компьютером и возможность передачи и анализа данных с помощью специально разработанных программ, выдающих все проведенные измерения в виде таблиц, графиков, статистического анализа. Передача этих же самых данных с глюкометра пациента через Интернет- и смартфон-приложение по мониторингованию СД позволит врачу в режиме онлайн моментально отреагировать на текущие показатели гликемии, поменять тактику сахароснижающей терапии и отследить результаты в настоящем времени.

### Может ли Интернет-мониторирование гликемии улучшить качество диабетологической помощи и отдаленный прогноз лечения?

Анализ исследований по Интернет-мониторированию гликемии (ИМГ) убедительно показывает достоверное снижение HbA<sub>1c</sub> у лиц с любым типом и стажем СД в испытуемых группах. Так, в 6 исследованиях у пациентов с СД 2 с начальным уровнем HbA<sub>1c</sub> 8% и выше снижение HbA<sub>1c</sub> варьировало от 1,05 до 1,7%. Из них только 1 исследование было выполнено у больных СД 2 на инсулинотерапии [29], в остальных использовались ПССП [12, 13, 17, 23, 26]. В группах ИМГ у пациентов с более высоким HbA<sub>1c</sub> на старте он стал достоверно ниже к концу исследования. Похожие данные были получены и в наблюдениях с участием лиц с СД 1 [8, 14, 19], где наилучшие результаты отмечались у пациентов с HbA<sub>1c</sub> выше 8,4% в начале исследования. При HbA<sub>1c</sub> ниже 8,4% в группе ИМГ у больных СД 1 отмечалось улучшение гликемического контроля, но без статистической достоверности. Однако в других 2 исследованиях, где стартовый уровень HbA<sub>1c</sub> был ниже 7%, отмечалась достоверная разница в компенсации СД 1 к концу наблюдения между группами ИМГ и контрольной [10, 15]. Интересен факт, что ведение Интернет-дневника самоконтроля повышало частоту ССК у пациентов с СД 2 на ПССП [12]. Кроме того, ИМГ позволило достоверно снизить HbA<sub>1c</sub> даже у лиц с СД 2 с удовлетворительным гликемическим контролем до включения в исследования: с 6,7 до 6,5% ( $p=0,045$ ) в группе ИМГ в сравнении с 6,8 до 6,8% (недостоверно) в контрольной группе [30]. Таким образом, даже хороший гликемический контроль не является ограничивающим фактором для ИМГ с целью долгосрочного качественного управления СД.

Большинство анализируемых исследований длились от 3 до 12 мес. Достоверная разница в снижении HbA<sub>1c</sub> начинала отмечаться к 3-му месяцу наблюдения [13, 15, 17, 29, 30].

Два более длительных наблюдения показали, что эффективность ИМГ может длиться годами. J.Cho и соавт. [10] доложили о снижении HbA<sub>1c</sub> с 7,7 до 6,7% ( $p<0,05$ ) у пациентов в группе ИМГ через 30 мес наблюдения в сравнении с 7,5 до 7,4% (недостоверно) в контрольной группе. Исследование IDEATel (The Informatics for Diabetes Education and Telemedicine trial) также показало отдаленные положительные результаты ИМГ. Через 5 лет наблюдения больные группы ИМГ имели снижение HbA<sub>1c</sub> с 7,43 до 7,09% в сравнении с 7,45 до 7,38% в группе контроля, достоверное отличие отмечалось уже в начале исследования [25]. Следует отметить, что два этих длительных исследования включали 70 и 78% больных СД 2 без инсулинотерапии, на основании чего можно предположить, что ИМГ будет способствовать долгосрочному гликемическому контролю у лиц с СД 2 на ПССП независимо от эффективности компенсации СД, связанной с титрованием доз инсулина.

В результате улучшения HbA<sub>1c</sub> ожидаемо индивидуальное снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД [11, 20]. Для оценки влияния ИМГ на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний изучались изменения липидного спектра и артериального давления. Так, в 6 исследованиях отмечалось улучшение липидограммы в группе ИМГ и в 1 – она была сопоставима с группой контроля [6, 10, 15, 17, 24–26]. В 4 – также было отмечено снижение систолического или диастолического давления. Однако требуются более длительные наблюдения, чтобы подтвердить снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний при ИМГ.

Результаты приведенных работ показали значительное уменьшение уровня HbA<sub>1c</sub> в течение 3 мес использования ИМГ, но такие краткосрочные вмешательства недостаточны для осуществления устойчивого гликемического контроля. Так H.Tildesley и соавт. [27] сообщили, что средний уровень HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД 2 на инсулинотерапии изначально снизился с 8,8 до 7,6% ( $p<0,001$ ) при ИМГ в течение 6 мес, но после возвращения больных с ИМГ в группу оказания стандартной медицинской помощи уровень HbA<sub>1c</sub> вернулся к исходному также в течение 6 мес. Кроме того, все указанные исследования показали, что снижение HbA<sub>1c</sub> не зависело от увеличения доз инсулина (тем более, что многие наблюдения включали лиц с СД 2 без инсулинотерапии), а напрямую ассоциировалось с частотой ССК и ответной реакцией врача (-2,1% vs 1,0% при наиболее частом и редком скачивании данных с глюкометров и их анализе врачом);  $p<0,02$ . **Таким образом, для поддержания преимуществ ИМГ требуется продолжение взаимодействия между врачом и пациентом.**

Несомненно, что любой способ контроля и лечения диабета должен оцениваться с позиции безопасности и эффективности терапии. Помимо снижения HbA<sub>1c</sub> изменение в сахароснижающей терапии может повлечь за собой увеличение риска гипогликемии или кетоацидоза. Достоверного отличия в частоте тяжелых и нетяжелых гипогликемий, тяжелой декомпенсации СД при ИМГ выявлено не было [4, 8, 12, 17, 19]. Кроме того, в двух исследованиях отмечалась тенденция к снижению частоты гипогликемий средней тяжести [24] и тяжелых гипогликемий [7]. Важно отметить, что ИМГ было безопасно как у больных на инсулинотерапии, так и у лиц на ПССП, уровень HbA<sub>1c</sub> которых значительно снизился в ходе исследований. Пациенты, использующие ИМГ, отмечали снижение страха гипогликемии [24] по результатам шкалы DSQOLS (Diabetes-Specific Quality of Life Scale Questionnaire – шкала диабет-специфического качества жизни) в сравнении с группой контроля ( $p=0,06$ ) во многих случаях, потому что знали о наблюдениях за их показателями гликемии медицинским персоналом. Кроме того, по результатам DSQOLS в 3 исследованиях достоверно улучшилось качество жизни больных

при ИМГ [4, 6, 24], однако есть и другие результаты, не подтвердившие статистической разницы между исследуемыми группами в оценке качества жизни [5, 7, 8, 14]. E. Biermann и соавт. [5] не обнаружили отличия в уровне HbA<sub>1c</sub> между группой ИМГ и контрольной, но 85% пациентов в группе исследования верили, что ИМГ лучше, чем обычное наблюдение. При опросе они указывали, что в случае ИМГ данные ССК чаще оцениваются врачом, и быстрее возникает врачебное вмешательство в случае возникновения проблем. На основании полученных данных можно предположить, что широкое внедрение ИМГ позволит снизить страх гипогликемий среди пациентов и врачей, повысить мотивацию к проведению ССК и уверенность пациентов в управлении диабетом.

В настоящее время не проводились широкомасштабные исследования об экономической эффективности ИМГ. Однако в ряде приведенных нами исследований обсуждались затраты на ведение пациентов в группе ИМГ и контроля. С точки зрения врача, автоматическая загрузка большими результатов ССК увеличивает точность интерпретации данных, так как все они загружаются в виде таблиц и графиков, предоставляя анализ трендов, которые можно автоматически скопировать в карту пациента, экономя время на ведении медицинских записей и обдумывании тактики терапии. Кроме того, ИМГ потенциально может заменить встречи для корректировки доз сахароснижающих препаратов, таким образом уменьшая общие расходы на здравоохранение и освобождая ресурсы клиники. Для пациентов ИМГ интересно тем, что снижается количество визитов к врачу и затрат на посещение (пропуск работы, школы, транспортные расходы), имеется возможность получить онлайн-консультацию по результатам текущих показателей гликемии. Конечно, требуется долгосрочный анализ затрат и выгод, особенно при широкомасштабном распространении ИМГ, в частности, расчете снижения затрат здравоохранения на терапию осложненных СД при улучшении уровня HbA<sub>1c</sub> в результате ИМГ. В принципе такая экономия может быть существенной, потому что при снижении уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% и более годовая экономия затрат на 1 пациента достигает от 685 до 950 дол. США [16], а в приведенных исследованиях у многих больных отмечалось существенное снижение HbA<sub>1c</sub> в группах ИМГ [28].

Таким образом, анализ исследований, посвященных ИМГ, показывает, что контроль диабета онлайн повышает приверженность пациента лечению, не требуя временных затрат для посещения врача, а специалисту достаточно всего несколько минут для просмотра, анализа и интерпретации данных в Интернете без заполнения медицинской документации, требующейся на очном приеме. На сегодняшний день использование телемониторирования гликемии активно обсуждается в национальных клинических рекомендациях по ведению пациентов с СД в качестве инструмента обучения, ССК и медицинской поддержки пользователя, позволяющего оптимизировать время врача, затраты на лечение, обеспечить долгосрочную компенсацию углеводного обмена и других параметров здоровья у больного.

26 января 2015 г. подразделение «Диабет» компании ООО «Рош Диагностика Рус» представило на российском рынке новую систему контроля диабета Акку-Чек Коннект Онлайн. Новое решение для контроля диабета с использованием Интернет-технологий позволяет лицам с СД и их лечащим врачам загружать, анализировать и обмениваться данными с глюкометров и инсулиновых помп Акку-Чек онлайн. Система Акку-Чек Коннект Онлайн, вход в которую осуществляется с персонального компьютера или мобильного устройства, имеющего доступ в Интернет, призвана повысить комплаентность пациентов в управлении заболеванием с помощью передового подхода к самоконт-

ролю на основе мобильных и сетевых технологий, а также путем обеспечения высокоэффективного обмена информацией между больными и медицинскими специалистами.

Портал Акку-Чек Коннект Онлайн дает возможность постоянного обмена данными между пациентами и их лечащими врачами.

Благодаря возможности передачи данных через Интернет пациенты с диабетом могут, находясь дома, загружать результаты измерений уровня глюкозы крови для передачи их лечащим врачам, что позволяет осуществлять удаленный контроль за пациентом. В частности, возможность общения с врачом в период между визитами может быть полезна тем, у кого диабет диагностирован недавно, на ранних этапах инсулиновой терапии, а также при переходе на новый режим лечения. Персонализированные интерактивные графики формируются на основании той информации, которая необходима для принятия правильного решения, а также для упрощения анализа динамики уровня глюкозы крови.

Для передачи данных лечащему врачу пациентам достаточно воспользоваться простой процедурой «приглашения». Приняв приглашение к обмену данными, врач может войти в свою учетную запись пациента, чтобы ознакомиться с последними результатами, полученными от больного. Процесс обмена данными контролируется обеими сторонами и может быть прекращен в любое время как пациентом, так и медицинским специалистом.

#### **Возможность доступа с компьютера и мобильных устройств, подключенных к Интернету**

Пациенты с диабетом могут управлять данными о своем состоянии в режиме онлайн практически в любом месте и в любое время, когда это удобно или необходимо. Врачи могут получать данные о пациентах из «облака» на компьютере или мобильное устройство, подключенное к Интернету. Ничего дополнительно устанавливать не нужно.

Интернет-портал предлагает следующие возможности:

- Доступ к данным из любого места: как на рабочем месте, так и за его пределами.
- Доступ к данным с мобильных устройств.
- Отсутствие необходимости в установке дополнительных программ. Простота обновления – моментальное обновление системы.
- Гарантия защищенности информации.
- Постоянная доступности веб-портала – без изменения технологий, используемых на рабочем месте.

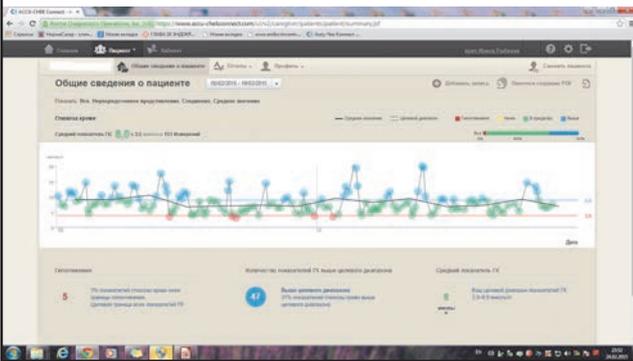
#### **Эффективный прием пациента**

Поскольку данные с глюкометра или инсулиновой помпы Акку-Чек пациента сохраняются в «облаке», при очном приеме больше не нужно производить их загрузку с приборов больных, что позволяет экономить драгоценное время и хранить все данные с глюкометра и помпы в одном удобном месте.

Для удовлетворения растущей потребности в экономии времени предусмотрена возможность обобщения основной информации о течении заболевания в одном месте в виде сводного отчета о пациенте. Отчет содержит статистические данные о содержании глюкозы в крови, тенденции изменений и информацию о целевом уровне гликемии для анализа динамики, что позволяет лечащим врачам быстро выявлять проблемы и оптимизировать терапию. Недавно проведенное исследование показало, что использование данных, поступающих от пациентов, и инструментов контроля диабета позволяет тратить меньше времени на анализ информации и даже способно улучшить качество очного общения с больным во время приема [31].

Использование портала Акку-Чек Коннект Онлайн помогает врачу не только вести дистанционное наблюдение за пациентом, но и наиболее результативно использовать

Рис. 1. Отчет портала Акку-Чек Коннект Онлайн.

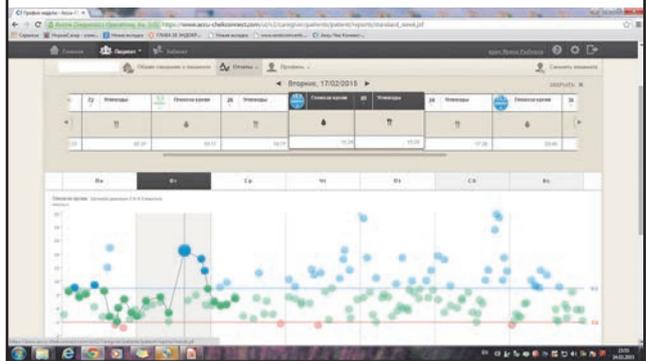


время визита больного в клинику. Предварительно выгруженные данные из глюкометра или инсулиновой помпы, сформированные в виде отчета-графика, позволяют быстро оценить суточную гликемию, выраженность variability, ключевые моменты проблем. Уточнив на приеме возможные проблемы в режиме дня (рабочий график, школьное расписание, занятие физической культурой и т.п.), врач имеет больше информации для принятия решения об оптимизации лечения и достижения целевых уровней суточной гликемии (рис. 1).

Общие сведения о пациенте позволяют выбрать период времени представленных данных, видеть целевой уровень гликемии, количество измерений гликемии, среднее значение гликемии в указанный период времени, цифровой отчет о суточной variability гликемии (рис. 2).

Просмотр ежедневных данных позволяет увидеть уровень гликемии, время измерения, время приема пищи и количество углеводов, составить данные о гликемии

Рис. 2. Отчет портала Акку-Чек Коннект Онлайн.



натощак, до и после приема углеводов, скорректировать лечение.

В отделении эндокринологии ГБУЗ МДГКБ впервые в России проведено исследование об эффективности использования системы Акку-Чек Коннект Онлайн.

В исследовании приняли участие 10 человек. Все участники – пациенты с СД 1 – использовали систему Акку-Чек Коннект Онлайн в течение 2 мес.

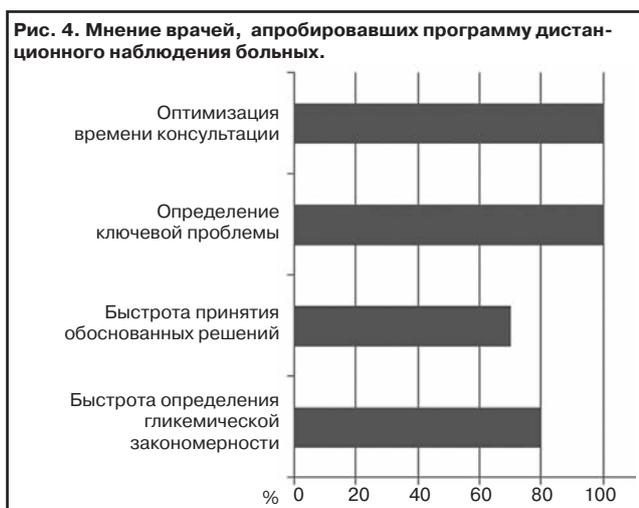
Из них мальчики – 6 человек; девочки – 4 человека.

Средний возраст участников – 10,7 года ( $\pm 2,5$  года); средний стаж заболевания – 5,2 года ( $\pm 0,7$  года).

Глюкометры Акку-Чек Мобайл использовали 5 участников; инсулиновые помпы Акку-Чек Комбо – 5.

По истечению 2 мес исследования больным (их родителям) было предложено ответить на вопросы:

- Как часто вы измеряли глюкозу крови?
- При использовании портала Акку-Чек Коннект Онлайн стали ли вы чаще проводить измерения глюкозы крови?



- Насколько вам легко и удобно работать в портале Акку-Чек Коннект Онлайн?
  - Какие отчеты оказались наиболее ценными и информативными?
  - Помогла ли визуализация глюкозы крови лучшей оценке компенсации СД?
  - Получали ли вы удаленные консультации врача?
- Результаты исследования приведены на рис. 3.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, высказали удовлетворенность порталом Акку-Чек Коннект Онлайн, отметили бесспорное удобство и простоту использования портала. Наиболее популярным видом отчета стал график тренда (его отметили 50% участников), график дня выбрали 40,5% участников и еще 10% отметили график недели как наиболее информативный вид отчета. Учитывая высокую комплаентность участников исследования, частота измерений гликемии в течение дня не увеличилась по сравнению с обычным амбулаторным режимом и составила 4–6 измерений в день.

Врачи, апробировавшие программу дистанционного наблюдения больных, отметили следующие результаты (рис. 4).

Врачи высказали единодушное мнение, что структурированные отчеты программы позволяют быстрее установить основные проблемы и закономерности суточной гликемии, определить решения ключевой проблемы и как следствие – оптимизировать время врачебной консультации.

Таким образом, во время неумолимо развивающегося прогресса информационных технологий и потребности пациентов с СД в полноценной жизни, как следствие приводящей к дефициту времени, программы дистанционно-

го наблюдения больных приобретают все более важное значение. Портал Акку-Чек Коннект Онлайн предназначен для поддержания необходимого уровня участия больных в процессе контроля и лечения диабета с помощью инструментов, позволяющих визуализировать изменения содержания глюкозы в крови в наглядной доступной форме, делать выводы о гликемической динамике и на основе этого принимать более взвешенные решения.

#### Литература/References

1. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 7-й выпуск. М., 2015. / *Klinicheskie rekomendatsii «Algorithm spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom»*. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. 7-i vypusk. M., 2015. [in Russian]
2. Программа клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории РФ. 2014. Источник: Aston clinical. / *Programma kliniko-epidemiologicheskogo monitoringa sakharnogo diabeta na territorii RF*. 2014. Istochnik: Aston clinical. [in Russian]
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S14–80.
4. Benhamou PY, Melki V, Boizel R et al. One-year efficacy and safety of Webbased follow-up using cellular phone in type 1 diabetic patients under insulin pump therapy: the PumpNet study. *Diabetes Metab* 2007; 33 (3): 220–6.
5. Biermann E, Dietrich W, Rihl J et al. Are there time and cost savings by using telemanagement for patients on intensified insulin therapy? A randomised, controlled trial. *Comput Methods Programs Biomed* 2002; 69 (2): 137–46.
6. Bond GE, Burr RL, Wolf FM et al. The effects of a web-based intervention on psychosocial well-being among adults aged 60 and older with diabetes: a randomized trial. *Diabetes Educ* 2010; 36 (3): 446–56.
7. Bujnowska-Fedak MM, Puchala E, Steciwko A. The impact of telehome care on health status and quality of life among patients with diabetes in a primary care setting in Poland. *Telemed J E Health* 2011; 17 (3): 153–63.
8. Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA<sub>1c</sub> in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care* 2011; 34 (3): 533–9.
9. Cheng AY, Lau DC. The Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines – raising the bar and setting higher standards! *Can J Diabetes* 2013; 37 (3): 137–8.
10. Cho JH, Chang SA, Kwon HS et al. Long-term effect of the Internet-based glucose monitoring system on HbA<sub>1c</sub> reduction and glucose stability: a 30-month follow-up study for diabetes management with a ubiquitous medical care system. *Diabetes Care* 2006; 29 (12): 2625–31.
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359 (15): 1577–89.
12. Kim C, Kim H, Nam J et al. Internet diabetic patient management using a short messaging service automatically produced by a knowledge matrix system. *Diabetes Care* 2007; 30 (11): 2857–8.
13. Kim SI, Kim HS. Effectiveness of mobile and internet intervention in patients with obese type 2 diabetes. *Int J Med Inform* 2008; 77 (6): 399–404.
14. Kirwan M, Vandelanotte C, Fenning A et al. Diabetes self-management smartphone application for adults with type 1 diabetes: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2013; 15 (11): e235.
15. Kwon HS, Cho JH, Kim HS, et al. Establishment of blood glucose monitoring system using the internet. *Diabetes Care* 2004; 27 (2): 478–83.
16. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005060.
17. McMahon GT, Gomes HE, Hickson Hohne S et al. Web-based care management in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (7): 1624–9.
18. Miller KM, Bergenstal RM, Goland RS et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013; 36 (7): 2009–14. Doi: 10.2337/dc12-1770. Epub 2013 Feb 1.
19. Montori VM, Helgemo PK, Guyatt GH et al. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized controlled trial and metaanalysis. *Diabetes Care* 2004; 27 (5): 1088–94.

20. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353 (25): 2643–53.
21. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37 (1): 9–16.
22. Polonsky W, Fisher L, Schikman Ch et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34 (2): 262–7.
23. Ralston JD, Hirsch IB, Hoath J et al. Web-based collaborative care for type 2 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Care* 2009; 32 (2): 234–9.
24. Rossi MC, Nicolucci A, Lucisano G et al. Impact of the “diabetes interactive diary” telemedicine system on metabolic control, risk of hypoglycemia, and quality of life: a randomized clinical trial in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15 (8): 670–9.
25. Shea S, Weinstock RS, Teresi JA et al. A randomized trial comparing telemedicine case management with usual care in older, ethnically diverse, medically underserved patients with diabetes mellitus: 5 year results of the IDEATel study. *J Am Med Inform Assoc* 2009; 16 (4): 446–56.
26. Stone RA, Rao RH, Sevick MA et al. Active care management supported by home telemonitoring in veterans with type 2 diabetes: the DiaTel randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2010; 33 (3): 478–84.
27. Tildesley H, Po M, Ross S. Internet Blood Glucose Monitoring Systems Provide Lasting Glycemic Benefit in Type 1 and 2 Diabetes. *Med Clin N Am* 2015; 99: 17–33.
28. Tildesley HD, Conway ME, Ross SA et al. Review of the effect of internet therapeutic intervention in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (2): e31–2.
29. Tildesley HD, Mazanderani AB, Ross SA. Effect of Internet therapeutic intervention on A1C levels in patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetes Care* 2010; 33 (8): 1738–40.
30. Tjam EY, Sherifali D, Steinacher N et al. Physiological outcomes of an internet disease management program vs. in-person counselling: a randomized, controlled trial. *Can J Diabetes* 2006; 30 (4): 397–405.
31. Weissmann J, Müller A, Pralle K et al. Information management improves medical outcome and supports therapy decision in diabetes care: results from the multicenter observational VISION study. Paper presented at: 5th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes; February 8–11, 2012; Barcelona, Spain.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Арбатская Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ПМЦ. E-mail: Narbatskaya@yandex.ru

Рыбкина Ирина Георгиевна – детский врач-эндокринолог, зав. отд. эндокринологии ГБУЗ МДГКБ

# Алоглиптин – эффективный и безопасный выбор в терапии сахарного диабета типа 2

Н.А.Петунина<sup>✉</sup>, А.Л.Терехова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В настоящей работе с позиций клинического индивидуализированного подхода обсуждаются возможности и особенности применения алоглиптина (препарат Випидия) в терапии сахарного диабета типа 2.

**Ключевые слова:** алоглиптин, Випидия, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, эффективность, безопасность, сердечно-сосудистый риск, гипогликемия.

<sup>✉</sup>napetunina@mail.ru

**Для цитирования:** Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – эффективный и безопасный выбор в терапии сахарного диабета типа 2. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 14–19.

## Alogliptin – effective and safe decision in the management of type 2 diabetes mellitus

N.A.Petunina<sup>✉</sup>, A.L.Terekhova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The present article covers the features of alogliptin (Vipidia) and its facilities in the management of type 2 diabetes mellitus from the perspective of clinically-based patient-centered approach.

**Key words:** alogliptin, Vipidia, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, efficacy, safety, cardiovascular risk, hypoglycemia.

<sup>✉</sup>napetunina@mail.ru

**For citation:** Petunina N.A., Terekhova A.L. Alogliptin – effective and safe decision in the management of type 2 diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2015; 17 (4):14–19.

Мировая распространенность сахарного диабета (СД) как хронического неинфекционного заболевания приобрела масштабы пандемии. В 2013 г. от причин, связанных с СД, в мире умерли 5,1 млн человек. Ассоциированные с диабетом и его осложнениями заболеваемость, снижение качества жизни и смертность определяют исключительную значимость мер, направленных на предупреждение развития СД в целом и его контроль. Урбанизация, высококалорийное питание и малоподвижный образ жизни, ожирение являются важнейшими факторами риска наиболее распространенного СД типа 2. По неутешительным прогнозам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), к 2035 г. численность пациентов с СД типа 2 увеличится еще на 55% [1].

Неизменно и оправданно основой немедикаментозной терапии СД типа 2 остается модификация образа жизни – употребление здоровой пищи, контроль массы тела, повышение физической активности, обучение в школе для больных СД [2]. Однако, принимая во внимание сложный, многофакторный генез и прогрессирующий характер заболевания, сейчас не вызывают сомнения необходимость раннего начала медикаментозной терапии СД типа 2 и своевременная ее оптимизация для поддержания гликемического контроля на долгосрочной основе и снижения риска осложнений. Существующие в настоящее время рекомендации уже не дают жестких указаний на приоритетное использование определенных групп сахароснижающих препаратов в инициации и динамической коррекции терапии СД типа 2 [2, 3]. *В основе выбора – подход, ориентированный на пациента* [3, 4]. Индивидуализированный подход подразумевает тесный контакт врача и больного для поиска правильной стратегии. В расчет берутся эффективность и безопасность применения того или иного лекарственного препарата, удобство приема и переносимость, а также влияние на массу тела, поскольку ее увеличение само по себе повышает инсулинорезистентность, способствует ухудшению гликемического контроля и увеличению кардиоваскулярных рисков. Способность эффективно влиять на одно из ключевых звеньев патогенеза СД типа 2 – инсулинорезистентность в сочета-

нии с доказанной безопасностью, отсутствием влияния на массу тела и приемлемой стоимостью позволяют метформину при отсутствии противопоказаний и нормальной переносимости оставаться на первой линии фармакологического вмешательства параллельно с модификацией образа жизни и диетотерапией [3, 4]. Непереносимость или противопоказание к метформину, а в отдельных ситуациях преобладающий вклад дисфункции β-клетки со снижением ее инсулинсекретирующего потенциала, обуславливают необходимость перехода к другой группе сахароснижающих препаратов. В таких случаях, по согласованному мнению экспертов ADA (Американской диабетологической ассоциации) и EASD (Европейской ассоциации по изучению диабета), наиболее оптимальным выбором являются ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4). Эта же группа в силу своего уникального механизма действия и оптимального сочетания качеств эффективность–безопасность–переносимость занимает важное место в двойных и тройных комбинациях сахароснижающих препаратов на этапе, когда цели гликемического контроля на фоне монотерапии становятся недостижимыми [4–6].

Четыре представителя данного класса зарегистрированы на территории России и успешно применяются: ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиза), линаглиптин (Тражента). Пятый представитель класса, алоглиптин, используется в Японии с 2010 г., в США – с января 2013 г. В октябре 2014 г. завершена процедура регистрации алоглиптина, и в Российской Федерации продается под торговым названием Випидия (производство компании «Такеда»).

**Выбор сахароснижающего препарата врачом определяется рядом позиций.**

### Позиция 1: эффективность

Сахароснижающий потенциал по существу является одним из определяющих моментов в выборе терапии. Эффективность алоглиптина была неоднократно продемонстрирована в серии клинических исследований как в рамках монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (табл. 1).

Большинство работ представляли собой двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования [7–11, 14, 16–21] продолжительностью 12–26 нед, 10 из них A.Berhan и соавт. включили в метаанализ, результаты которого показали, что стандартизованная разность средних (SMD) снижения уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в сравнении с контрольной группой (плацебо или препарат сравнения) составила -0,81 (95% доверительный интервал – ДИ от -1,11 до -0,51) для алоглиптина – 12,5 мг/сут; -0,98 (95% ДИ от -1,30 до -0,66) – для алоглиптина 25 мг/сут [22]. Также было достигнуто значимое снижение гликемии натощак: SMD=-0,43 ммоль/л (95% ДИ от -0,6 до -0,26) и SMD=-0,51 ммоль/л (95% ДИ от -0,68 до -0,34) в группе алоглиптина 12,5 и 25 мг соответственно. При этом, как показали авторы, конечный результат (снижение  $HbA_{1c}$ ) был сопоставим в группах с применением алоглиптина в качестве монотерапии и его использованием как препарата 2 или 3-й линии. Таким образом, сахароснижающая активность алоглиптина не уступает таковой у представителей данного класса препаратов в целом – среднее снижение  $HbA_{1c}$  на фоне терапии 0,5–0,8% [23].

Наряду с количественной составляющей эффективности в клинической практике важное значение имеют время достижения результата и длительность его сохранения. Работы M.Nauck и соавт. [14], а также R.Pratley и соавт. [17] показывают, что статистически значимое улучшение уровня гликемии натощак, которое определялось уже через неделю после начала применения алоглиптина, сохранялось и в дальнейшем на протяжении всего исследования (26 нед). Серия клинических исследований [12, 16, 18, 20, 24], имевших помимо основной части продленную открытую фазу продолжительностью в 1 год, также показала, что достигнутое после начала терапии алоглиптином достоверное снижение уровней  $HbA_{1c}$  и гликемии натощак сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Еще одним подтверждением долгосрочной эффективности алоглиптина служат результаты работы S.Del Prato и соавт. [15], которые продемонстрировали стойкий ответ на терапию данным представителем ИДПП-4 на протяжении 2 лет (104 нед) и сахароснижающий потенциал препарата, не уступающий глипизиду.

## **Позиция 2: безопасность**

Интенсивный гликемический контроль способствует снижению риска развития и прогрессирования микроангиопатий [25, 26], однако данные о влиянии последнего на макроангиопатии противоречивы и не демонстрируют однозначных преимуществ интенсивной тактики в отношении уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий и смертности. Стремление к нормогликемии неизменно сопряжено с увеличением частоты гипогликемий, ответом на которые является каскад физиологических и патофизиологических реакций (активация симпатoadреналовой системы, повышение секреции провоспалительных цитокинов, усугубление эндотелиальной дисфункции и нарушений в свертывающей и фибринолитической системах крови), опосредующих их потенциальный неблагоприятный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [27]. Анализ результатов крупных рандомизированных исследований не выявил четкой хронологической и причинно-следственной связи между повышенной смертностью и гипогликемиями, регистрируемыми чаще в группах интенсивного контроля, но стал одной из поворотных точек в обсуждении степени интенсификации сахароснижающей терапии, которая необходима для контроля над осложнениями, и вкладом гипогликемии в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Таким образом, в настоящее время одной из важнейших составляющих при выборе сахароснижающей терапии является ассоциированный с ней потенциальный риск гипогликемий [2, 4].

Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина определяет минимальные риски гипогликемии на фоне терапии ИДПП-4 в целом. Частота развития данного нежелательного явления в серии клинических исследований с применением алоглиптина в качестве моно- или в составе комбинированной терапии варьировала от 0 до 16%, достигая более высоких значений в работах, где алоглиптин добавляли к исходной терапии препаратом сульфонилмочевины (табл. 2). Однако в среднем частота гипогликемий составляла 3,57% (стандартное отклонение 4,76) [23]. Во всех клинических испытаниях, включая упомянутую работу R.Pratley и соавт. [19], исследование J.Rosenstock и соавт. [21], в котором алоглиптин применяли в комбинации с инсулинотерапией, риск гипогликемий был сопоставим с плацебо. Преимущество алоглиптина перед препаратом сравнения (глипизид) в виде меньшей частоты рассматриваемого нежелательного явления было также продемонстрировано в 2 рандомизированных двойных

слепых контролируемых исследованиях продолжительностью 104 нед [15] и 52 [28].

Обнародованные более 20 лет назад результаты 2 крупных исследований – DCCT и UKPDS – не только определили СД как серьезную медико-социальную проблему, но и обозначили пути уменьшения связанных с ним неблагоприятных исходов [26, 29]. Сформировавшийся в последние два десятилетия комплексный подход к контролю над заболеванием обусловил некоторое снижение риска развития ряда ассоциированных с ним осложнений, таких как острый инфаркт миокарда, инсульт, нетравматические ампутации нижних конечностей, терминальная почечная недостаточность и смерть от гипергликемической комы. Однако, несмотря на это, и в настоящее время сердечно-сосудистые риски у данной категории пациентов превышают общепопуляционные: по данным E.Gregg и соавт., относительный риск (ОР) составляет 1,8 (95% ДИ 1,3–2,3) для острого инфаркта мио-

**Таблица 1. Эффективность терапии алоглиптином по данным клинических исследований**

| Исследование  | Длительность | n   | Средний возраст, лет | Проводимая терапия, мг                       | Исходный HbA <sub>1c</sub> (среднее значение), % | Среднее снижение HbA <sub>1c</sub> , % |
|---|--------------|-----|----------------------|--|--|--|
| <i>Пациенты без исходной сахароснижающей терапии</i>        |              |     |                      |  |  |  |
| E.Kutoh и соавт. [7]  | 12           | 25  | 47,9                 | Алоглиптин 25                                | 10,5   | -1,77                                  |
| Y.Seino и соавт. [8]  | 12           | 84  | 58,7                 | Алоглиптин 12,5                              | 7,99   | -0,68                                  |
| Y.Seino и соавт. [8]  | 12           | 80  | 59,5                 | Алоглиптин 25                                | 7,88   | -0,77                                  |
| R.DeFronzo и соавт.[9]                                      | 26           | 133 | 53,4                 | Алоглиптин 12,5                              | 7,9  | -0,56                                  |
| R.DeFronzo и соавт. [9]                                     | 26           | 131 | 53,4                 | Алоглиптин 25                                | 7,9  | -0,59                                  |
| J.Rosenstock и соавт. [10]                                  | 26           | 164 | 53                   | Алоглиптин 25                                | 8,8  | -0,96                                  |
| R.Pratley и соавт. [11]                                     | 26           | 104 | 54                   | Алоглиптин 25                                | 8,4  | -0,6                                   |
| R.Pratley и соавт. [11]                                     | 26           | 102 | 54                   | Алоглиптин 25 + метформин 1000               | 8,5  | -1,20                                  |
| R.Pratley и соавт. [11]                                     | 26           | 111 | 54                   | Алоглиптин 25 + метформин 2000               | 8,4  | -1,60                                  |
| <i>Пациенты, получавшие исходно метформин</i>               |              |     |                      |  |  |  |
| Y.Seino и соавт. [12]                                       | 12           | 92  | 53,4                 | Алоглиптин 12,5 + метформин 500 или 750      | 7,9  | -0,54                                  |
| Y.Seino и соавт. [12]                                       | 12           | 96  | 52,3                 | Алоглиптин 25 + метформин 500 или 750        | 8,02   | -0,64                                  |
| R.DeFronzo и соавт. [13]                                    | 26           | 128 | 53,1                 | Алоглиптин 12,5 + метформин**                | 8,6  | -0,65                                  |
| R.DeFronzo и соавт. [13]                                    | 26           | 123 | 53,7                 | Алоглиптин 25 + метформин**                  | 8,6  | -0,92                                  |
| R.DeFronzo и соавт. [13]                                    | 26           | 127 | 54,9                 | Алоглиптин 25 + метформин** + пиоглитазон 15 | 8,5  | -1,30                                  |
| R.DeFronzo и соавт. [13]                                    | 26           | 124 | 54,4                 | Алоглиптин 25 + метформин** + пиоглитазон 30 | 8,5  | -1,40                                  |
| R.DeFronzo и соавт. [13]                                    | 26           | 126 | 54,2                 | Алоглиптин 25 + метформин** + пиоглитазон 45 | 8,6  | -1,60                                  |
| M.Nauck и соавт. [14]                                       | 26           | 213 | 55                   | Алоглиптин 12,5 + метформин**                | 7,9  | -0,60                                  |
| M.Nauck и соавт. [14]                                       | 26           | 210 | 54                   | Алоглиптин 25 + метформин**                  | 7,9  | -0,60                                  |
| S.Del Prato и соавт. [15]                                   | 104          | 880 | 55,4                 | Алоглиптин 12,5 + метформин**                | 7,6  | -0,68                                  |
| S.Del Prato и соавт. [15]                                   | 104          | 885 | 55,4                 | Алоглиптин 25 + метформин**                  | 7,6  | -0,72                                  |
| <i>Пациенты, исходно получавшие пиоглитазон</i>             |              |     |                      |  |  |  |
| K.Kaku и соавт. [16]  | 12           | 111 | 60,8                 | Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон 15 или 30***   | 7,9  | -0,91                                  |
| K.Kaku и соавт. [16]  | 12           | 113 | 59,3                 | Алоглиптин 25 + пиоглитазон 15 или 30***     | 7,89   | -0,97                                  |
| R.Pratley и соавт. [17]                                     | 26           | 197 | 55                   | Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон 30 или 45      | 8,1  | -0,66                                  |
| R.Pratley и соавт. [17]                                     | 26           | 199 | 55                   | Алоглиптин 25 + пиоглитазон 30 или 45        | 8,0  | -0,80                                  |
| <i>Пациенты, исходно получавшие метформин и пиоглитазон</i> |              |     |                      |  |  |  |
| E.Bosi и соавт. [18]  | 52           | 404 | 54,3                 | Алоглиптин 25 + метформин** + пиоглитазон 30 | 8,3  | -0,70                                  |
| <i>Пациенты, исходно получавшие глибенкламид</i>            |              |     |                      |  |  |  |
| R.Pratley и соавт. [19]                                     | 26           | 203 | 56,5                 | Алоглиптин 12,5 + глибурид                   | 8,1  | -0,39                                  |
| R.Pratley и соавт. [19]                                     | 26           | 198 | 56,5                 | Алоглиптин 25 + глибурид                     | 8,1  | -0,53                                  |
| <i>Пациенты, исходно получавшие ингибитор α-глюкозидазы</i> |              |     |                      |  |  |  |
| Y.Seino и соавт. [20]                                       | 12           | 76  | 61,0                 | Алоглиптин 12,5 + воглибоза                  | 8,02   | -0,96                                  |
| Y.Seino и соавт. [20]                                       | 12           | 79  | 62,9                 | Алоглиптин 25 + воглибоза                    | 7,91   | -0,91                                  |
| <i>Пациенты, исходно получавшие инсулин ± метформин</i>     |              |     |                      |  |  |  |
| J.Rosenstock и соавт. [21]                                  | 26           | 131 | 55                   | Алоглиптин 12,5 + инсулин* ± метформин       | 9,3  | -0,63                                  |
| J.Rosenstock и соавт. [21]                                  | 26           | 129 | 55                   | Алоглиптин 25 + инсулин* ± метформин         | 9,3  | -0,71                                  |

Здесь и в табл. 2: \*доза инсулина на протяжении исследования не менялась; \*\*исходная доза метформина 1500 мг и более или максимально переносимая; \*\*\*доза пиоглитазона на протяжении исследования не менялась.

карда и 1,5 (95% ДИ 1,1–2,0) – для инсульта [30]. Необходимость длительного применения сахароснижающих препаратов при СД типа 2 определяет и необходимость уверенности в безопасности проводимой терапии в долгосрочной перспективе, в том числе относительно сердечно-сосудистых событий. Таким образом, современные требования к сахароснижающему препарату уже далеко не ограничиваются лишь рамками эффективности. Согласно требованиям Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США 2008 г. безопасный кардиологический профиль лекарственного средства является необходимым условием для возможности его применения у данной категории больных [31].

Серьезную проверку в этой связи прошел алоглиптин в двойном слепом исследовании влияния данного представителя класса ИДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы у больных СД типа 2 старше 18 лет, недавно (за 15–90 дней до рандомизации) перенесших острый инфаркт миокарда или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии (EXAMINE) [32]. После рандомизации к исходной сахароснижающей и сердечно-сосудистой терапии в двойном слепом режиме добавляли алоглиптин (n=2701) или плацебо (n=2679). Первичная конечная точка представляла собой комбинацию крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ): сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Уровень HbA<sub>1c</sub> на момент скрининга составлял 6,5–11,0%, длительность наблюдения достигала 40 мес (медиана – 18 мес). Результаты исследования показали, что у лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском алоглиптин был не хуже по сравнению с плацебо относительно частоты развития событий первичной конечной точки: частота МАСЕ составила 11,3% (305 пациентов) против 11,8% (316 пациентов) в группе алоглиптина и плацебо соответственно. ОР было определено как 0,96 с верхней границей

ДИ 1,16, что соответствовало установленной границе 1,3 и менее для дизайна с наименьшей эффективностью препарата по сравнению с контролем. Частота развития гипогликемий в группах достоверно не различалась. Подгрупповой анализ, проведенный в зависимости от наличия сердечной недостаточности (СН) в анамнезе до рандомизации, развития ее на фоне или после острого коронарного синдрома, показал, что применение алоглиптина (при сопоставлении с плацебо) не сопровождалось развитием ни новых случаев СН, ни ухудшением ее течения у пациентов с СН в анамнезе (ОР 0,98; 95% ДИ 0,82–1,21) [33].

Исходя из механизма действия ИДПП-4 потенциальные риски развития панкреатитов и злокачественных новообразований поджелудочной железы вполне оправданно вызывали обеспокоенность клиницистов на протяжении ряда лет. Между тем работа S.Del Prato и соавт., масштабное исследование EXAMINE не продемонстрировали повышенного риска развития острого и/или хронического панкреатита на фоне терапии алоглиптином в сравнении с группой контроля. В последнем же исследовании, включавшем 5380 пациентов, не было зарегистрировано случаев рака поджелудочной железы ни в одной из групп (алоглиптин против плацебо). Выполненный M.Monami и соавт. в 2013 г. метаанализ также не подтвердил значимого влияния ИДПП-4, и в частности алоглиптина, на повышение частоты развития панкреатитов у пациентов с СД типа 2 при сопоставлении с препаратом сравнения [34].

### Позиция 3: переносимость, влияние на массу тела, межлекарственные взаимодействия

Наряду с эффективностью и безопасностью сахароснижающего препарата очевидно, что конечный результат лечения неразрывно связан с приверженностью пациента терапии. Комплаентность, в свою очередь, в значительной степени определяется переносимостью последней.

**Таблица 2. Частота развития гипогликемий и динамика массы тела на фоне терапии алоглиптином по результатам клинических исследований**

| Исследование  | Длительность | n   | Средний возраст, лет | Проводимая терапия, мг                       | Изменение массы тела, Δ | Частота гипогликемий, % |
|---|--------------|-----|----------------------|--|-------------------------|-------------------------|
| <i>Пациенты без исходной сахароснижающей терапии</i>        |              |     |                      |  |                         |                         |
| Y.Seino и соавт. [8]  | 12           | 84  | 58,7                 | Алоглиптин 12,5                              | 0,45                    | 1                       |
| Y.Seino и соавт. [8]  | 12           | 80  | 59,7                 | Алоглиптин 25                                | 0,2                     | 1                       |
| R.DeFronzo и соавт. [9]                                     | 26           | 133 | 53,4                 | Алоглиптин 12,5                              | -0,09                   | 3                       |
| R.DeFronzo и соавт. [9]                                     | 26           | 131 | 53,4                 | Алоглиптин 25                                | 0,22                    | 2                       |
| J.Rosenstock и соавт. [10]                                  | 26           | 164 | 53                   | Алоглиптин 25                                | -0,29                   | 2                       |
| <i>Пациенты, получавшие исходно метформин</i>               |              |     |                      |  |                         |                         |
| Y.Seino и соавт. [12]                                       | 12           | 92  | 53,4                 | Алоглиптин 12,5 + метформин 500 или 750      | 0,17                    | 1                       |
| Y.Seino и соавт. [12]                                       | 12           | 96  | 52,3                 | Алоглиптин 25 + метформин 500 или 750        | -0,09                   | 2                       |
| R.DeFronzo и соавт. [13]                                    | 26           | 128 | 53,1                 | Алоглиптин 12,5 + метформин**                | -0,02                   | 1                       |
| R.DeFronzo и соавт. [13]                                    | 26           | 123 | 53,7                 | Алоглиптин 25 + метформин**                  | -0,7                    | 1                       |
| M.Nauck и соавт. [14]                                       | 26           | 213 | 55                   | Алоглиптин 12,5 + метформин**                | 0                       | 1                       |
| M.Nauck и соавт. [14]                                       | 26           | 210 | 54                   | Алоглиптин 25 + метформин**                  | -0,3                    | 0                       |
| <i>Пациенты, исходно получавшие пиоглитазон</i>             |              |     |                      |  |                         |                         |
| K.Kaku и соавт. [16]  | 12           | 111 | 60,8                 | Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон 15 или 30***   | 0,48                    | 1                       |
| K.Kaku и соавт. [16]  | 12           | 113 | 59,3                 | Алоглиптин 25 + пиоглитазон 15 или 30***     | 0,46                    | 1                       |
| R.Pratley и соавт. [17]                                     | 26           | 197 | 55                   | Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон 30 или 45      | 0,42                    | 5,1                     |
| R.Pratley и соавт. [17]                                     | 26           | 199 | 55                   | Алоглиптин 25 + пиоглитазон 30 или 45        | 0,05                    | 7                       |
| <i>Пациенты, исходно получавшие метформин и пиоглитазон</i> |              |     |                      |  |                         |                         |
| E.Bosi и соавт. [18]  | 52           | 404 | 54,3                 | Алоглиптин 25 + метформин** + пиоглитазон 30 | 1,1                     | 4,5                     |
| <i>Пациенты, исходно получавшие глибенкламид</i>            |              |     |                      |  |                         |                         |
| R.Pratley и соавт. [19]                                     | 26           | 203 | 56,5                 | Алоглиптин 12,5 + глибурид                   | 0,6                     | 15,8                    |
| R.Pratley и соавт. [19]                                     | 26           | 198 | 56,5                 | Алоглиптин 25 + глибурид                     | 0,68                    | 9,6                     |
| <i>Пациенты, исходно получавшие ингибитор α-глюкозидазы</i> |              |     |                      |  |                         |                         |
| Y.Seino и соавт. [20]                                       | 12           | 76  | 61,0                 | Алоглиптин 12,5 + воглибоза                  | 0,19                    | 0                       |
| Y.Seino и соавт. [20]                                       | 12           | 79  | 62,9                 | Алоглиптин 25 + воглибоза                    | -0,19                   | 0                       |

В целом около 8500 пациентов приняли участие в 14 рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с применением алоглиптина средней продолжительностью 40 нед. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений имели легкую или умеренную интенсивность и не были дозозависимыми. Наиболее распространенными побочными эффектами (возникали у 5% пациентов и более, получавших алоглиптин 25 мг или чаще, чем на терапии плацебо/препаратом сравнения) являлись головная боль, назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей [35]. Результаты метаанализа 10 исследований также не выявили значимых различий по частоте возникновения отдельных нежелательных явлений: головной боли, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей, поражения кожи/подкожной клетчатки, диареи, артралгий, периферических отеков, артериальной гипертензии, инфекций/инвазий, инфекций мочевыводящих путей, гриппа и бронхита, – между основной (алоглиптин 12,5 или 25 мг) и контрольной (плацебо или препарат сравнения) группами [22]. Сопоставимо было при этом и число пациентов в указанных группах, досрочно прекративших лечение по причине развития побочных эффектов (отношение шансов 0,83; 95% ДИ 0,61–1,58 – для алоглиптина 12,5 мг и отношение шансов 0,98; 95% ДИ 0,44–1,58 – для алоглиптина 25 мг).

Применение отдельных групп сахароснижающих препаратов сопряжено с достоверным увеличением массы тела (сульфонилмочевина, тиазолидиндионы, инсулин), что само по себе ассоциируется с прогрессирующим ухудшением углеводного обмена и факторами сердечно-сосудистого риска и смертности. В связи с этим в настоящее время все больше внимание уделяется влиянию сахароснижающих лекарственных средств на массу тела. По данным серии клинических исследований динамика массы тела на фоне терапии алоглиптином 25 мг/сут была незначительной и варьировала от -0,7 до 1,1 кг, таким образом, применение алоглиптина в дозе 25 мг в рамках монотерапии или комбинации с другими препаратами не оказывало выраженного влияния на массу тела (см. табл. 2). Результаты метаанализа 10 исследований не подтвердили значимости различий динамики массы тела в группе алоглиптина 25 мг по сравнению с группой контроля [22].

В связи с высокой распространенностью полиморбидности у больных СД типа 2 и сопряженной с ней полипрагмазией исключительно важно, чтобы сахароснижающий препарат был минимально склонен к межлекарственному взаимодействию. По итогам исследований не было выявлено клинически значимых взаимодействий между алоглиптином и метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом, циметидином, аторвастатином, флуконазолом, кетоконазолом и гемфиброзилом, а также дигоксином, варфарином, циклоспорином, мидазоламом, этинилэстрадиолом, норэтиндролом. В связи с этим коррекции доз алоглиптина и указанных препаратов при их совместном применении не требуется [36]. Однако согласно инструкции по применению препарата Випидия рекомендуется: «При комбинировании препарата Випидия с производными сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска гипогликемии» [38].

#### Позиция 4: режим приема и дозирование

Рациональная терапия наряду с эффективностью и безопасностью должна иметь дополнительные, но отнюдь не менее важные преимущества, одним из которых является удобство применения.

Показано, что прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность алоглиптина, который после всасывания достаточно хорошо распределяется в тканях.

Период полувыведения препарата составляет приблизительно 21 ч [36, 37]. Вышеприведенные характеристики определяют возможность применения алоглиптина 1 раз в сутки вне связи с употреблением пищи [35].

Алоглиптин элиминируется преимущественно почками (до 76%). Данные фармакокинетические свойства, принимая во внимание доказанный профиль безопасности препарата, не требуют отказа от терапии у пациентов со снижением почечной функции, но обуславливают необходимость коррекции дозы препарата у пациентов с умеренными нарушениями почечной функции: 12,5 мг 1 раз в сутки – при скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 30$  до СКФ  $\leq 50$  мл/мин.

#### Позиция 5: удовлетворенность терапией = хорошая приверженность пациента лечению

Эффективность терапии, проявляющаяся в достаточно коротких сроках с последующим ее сохранением во времени без страха гипогликемий и риска увеличения массы тела в сочетании также с достаточно хорошей переносимостью и удобством применения, способствует формированию значительной приверженности пациентов лечению, что само по себе исключительно важно для достижения поставленных целей гликемического контроля.

#### Заключение

Инкретиннаправленная терапия на протяжении последнего десятилетия все более укрепляет свои позиции в алгоритмах ведения больных СД типа 2, поскольку во многом удовлетворяет возросшим ключевым требованиям врача и пациента к контролю данного заболевания. Алоглиптин (Випидия), являясь достойным представителем класса ИДПП-4, объединяет в себе умеренную эффективность, доказанную, в том числе и кардиоваскулярную, безопасность, хорошую переносимость и удобство применения. Не менее важны также нейтральное влияние на массу тела и минимальные межлекарственные взаимодействия. Оптимальное сочетание представленных характеристик для пациента определяет большую его приверженность лечению. Таким образом, с позиций индивидуализированного подхода к выбору сахароснижающей терапии при СД типа 2 применение алоглиптина представляется клинически обоснованным и перспективным.

#### Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### Литература/References

1. International Diabetes Federation, 2013. IDF Diabetes Atlas, Sixth edition. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas)
2. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Diabetes Care 2015; 38 (Suppl. 1): 1–94.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-е изд., 2013. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 6-e izd., 2013. [in Russian]
4. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 140–9. Doi: 10.2337/dc14-2441.
5. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. J Diabetes Investig 2010; 1: 8–23.
6. Cox ME, Rowell J, Corsino L, Green JB. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type diabetes: safety, tolerability and efficacy. Drug Health Patient Saf 2010; 2: 7–19.
7. Kutoh E, Ukai Y. Alogliptin as an initial therapy in patients with newly diagnosed, drug-naïve type 2 diabetes: a randomized, control trial. Endocrine 2012; 41 (3): 435–41.

8. Seino Y, Fujita T, Hiroi S et al. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (9): 1781–92.
9. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin Study 010 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008; 31 (12): 2315–7.
10. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33 (11): 2406–8.
11. Pratley R, Wilson C, Fleck P. Alogliptin plus metformin combination therapy vs. alogliptin or metformin monotherapy for type 2 DM (abstract). Presented at 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; Berlin, Germany, October 2012.
12. Seino Y, Miyata Y, Hiroi S et al. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (10): 927–36.
13. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (5): 1615–22.
14. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin Study 008 Group Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (1): 46–55.
15. Del Prato S, Camisasca R, Craig Wilson et al. Durability of the Efficacy and safety of Alogliptin Compared to Glipizide over 2 Years When Used in Combination with Metformin. Poster 66-LB presented at the 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, Illinois, June 21-25, 2013.
16. Kaku K, Itayasu T, Hiroi S et al. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (11): 1028–35.
17. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR et al. Alogliptin Study 009 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (10): 2361–71.
18. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (12): 1088–96.
19. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR et al. Alogliptin Study 007 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (2): 167–76.
20. Seino Y, Fujita T, Hiroi S et al. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (Suppl. 3): 21–9.
21. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type-2 diabetes reduces HbA<sub>1c</sub> without causing weight gain or increased hypoglycemia. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1145–52.
22. Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Endocrine Disorders* 2013; 13: 9. <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/13/9>
23. Capuano A, Sportiello L, Maiorino M, Rossi F et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 989–1001. Doi: 10.2147/DDDT.S37647.
24. Seino Y, Hiroi S, Hirayama K, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *J Diabetes Invest* 2012; 3: 517–25.
25. Gore MO, McGuire DK. The 10-year posttrial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6: 53–5.
26. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
27. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33 (6): 1389–94.
28. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type-2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab* 2013. Doi: 10.1111/dom.12102.
29. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
30. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–23. Doi: 10.1056/NEJMoa1310799.
31. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type-2 diabetes. 2008 Dec; Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>
32. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM et al. EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162 (4): 620–6.
33. Hall C. Alogliptin in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes: heart failure outcomes and cardiovascular safety in heart failure patients. *JACC* 2014; 63 (12).
34. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013. Doi: 10.1111/dom.12176.
35. Vipidia: EPAR – Public assessment report. European Medicines Agency 2013. Available from: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
36. Christopher R, Karim A. Clinical pharmacology of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009; 2: 589–600.
37. Nesina (alogliptin), prescribing information. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc., 2013.
38. Инструкция по медицинскому применению препарата Випидия. / Instruksiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Vipidiia. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Петунина Нина Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова E-mail: [napetunina@mail.ru](mailto:napetunina@mail.ru)  
**Терехова Анна Леонтьевна** – ассистент каф. эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

# Роль глимепирида в комбинации с метформином в современной практике сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2

Л.А.Жукова<sup>✉</sup>, А.А.Гуламов, Е.В.Кузнецов

ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава России. 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

В статье описано место препаратов сульфонилмочевины в современных рекомендациях по лечению пациентов с сахарным диабетом типа 2. Рассмотрены особенности механизма действия и фармакокинетики глимепирида и связанные с этим положительные отличия в эффективности терапии, частоте гипогликемических реакций, влиянии на массу, частоте побочных эффектов и осложнений лечения. Описаны результаты клинических исследований по изучению экстрапанкреатических эффектов глимепирида (влияние на синтез гликогена, показатели липидного обмена, ишемическое preconditioning, индекс инсулинорезистентности). Рассмотрена эффективность применения глимепирида (Амарил) в комбинации с метформином быстрого высвобождения и фиксированной комбинацией амарила с метформином (Амарил М).

**Ключевые слова:** сахарный диабет, глимепирид, Амарил, сахароснижающая терапия, preconditioning, механизм действия, гипогликемия.

<sup>✉</sup>profzhukova@mail.ru

**Для цитирования:** Жукова Л.А., Гуламов А.А., Кузнецов Е.В. Роль глимепирида в комбинации с метформином в современной практике сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 20–25.

## The role of glimepiride in combination with metformin in modern practice of using antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus

L.A.Zhukova<sup>✉</sup>, A.A.Gulamov, E.V.Kuznetsov

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 305041, Russian Federation, Kursk, ul. Karla Marksa, d. 3.

The article describes the role of sulfonylurea medications in modern recommendations concerning the treatment of patients with diabetes mellitus type 2. We showed the characteristics of mechanism of action and pharmacokinetics of glimepiride associated with positive differences in the efficacy of treatment, the frequency of hypoglycemic reactions, effects on weight, the frequency of side effects and complications of the treatment. We described the results of clinical studies concerning extrapancreatic effects of glimepiride (effect on the synthesis of glycogen, lipid metabolism, ischemic preconditioning, insulin resistance index). We studied the efficacy of glimepiride (Amaryl) in combination with the rapid-release metformin fixed combination of Amaryl and metformin (Amaryl M).

**Key words:** diabetes mellitus, glimepiride, Amaryl, antihyperglycemic therapy, preconditioning, mechanism of action, hypoglycemia.

<sup>✉</sup>profzhukova@mail.ru

**For citation:** Zhukova L.A., Gulamov A.A., Kuznetsov E.V. The role of glimepiride in combination with metformin in modern practice of using antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 20–25.

Темпы распространения сахарного диабета (СД) на земном шаре оказались выше значений, спрогнозированных экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1998 г. Ранее предполагалось, что в мире к 2025 г. число лиц с СД достигнет 380 млн человек [1]. Текущая оценка эпидемиологических показателей СД, по данным International Diabetes Federation (IDF), показывает, что в 2014 г. в мире уже насчитывалось почти 387 млн лиц с этим заболеванием, распространенность которого в среднем составила 8,3% населения земного шара (т.е. примерно каждый 12-й житель планеты). К 2035 г. ожидаемый прирост числа пациентов составит 205 млн, и общее их число составит около 592 млн человек [2], из них большинство – пациенты с СД типа 2.

В Российской Федерации, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения насчитывается около 4,1 млн пациентов с СД, из них с СД типа 1 – около 340 тыс. человек, с СД типа 2 – около 3,7 млн. По данным контрольно-эпидемиологических исследований Эндокринологического научного центра (2002–2010 гг.), численность пациентов с СД в стране составляет приблизительно 9–10 млн человек (7% населения) [3].

Течение СД характеризуется развитием и прогрессированием макро- и микрососудистых поражений [4], что определяет высокий уровень летальности. По причинам летальности СД занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и онкопатологии. При этом среди лиц с СД смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза выше, чем в популяции [5, 6]. Одной из основных причин поражения сердечно-сосудистой системы при СД в настоящее время считается хроническая гипергликемия.

Это подтверждается данными метаанализа 20 клинических исследований (в общей сложности 95 783 пациента, наблюдение в течение 12 лет) о значимости гипергликемии, уровня общего холестерина и артериального давления как факторов риска развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой летальности [7].

В лечении СД типа 2 предусматривается воздействие на 2 основных механизма его патогенеза: инсулинорезистентность и недостаточную для преодоления порога инсулинорезистентности секрецию инсулина.

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, базирующимся на рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE, 2013 г.), Американской диабетической ассоциации (ADA, 2012, 2015 г.), IDF 2011, 2012, 2013 г., ВОЗ (2011, 2013 г.), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ, 2011, 2012 г.), результатах завершенных исследований (UKPDS, VADT, ACCORD, ADVANCE и др.) – основой лечения пациентов с СД типа 2 является терапевтическое обучение с модификацией образа жизни пациентов. При исходном значении гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) 6,5–7,5% при необходимости лечение дополняется монотерапией препаратами метформина, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) или агонистов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1). Как альтернатива, возможно использование препаратов сульфонилмочевины – ПСМ (кроме глибенкламида), глинидов, пиоглитазона, акарбозы, ингибиторов натрий-глюкозного транспортера типа 2 (НГЛТ-2). При исходных показателях HbA<sub>1c</sub> > 7,6% медикаментозная терапия рекомендуется в виде одной из рациональных комбинаций 2 препаратов. При этом в любых комбинациях 2 и более препаратов

(включая инсулинотерапию) рекомендуется продолжать применять метформин в эффективных дозах при отсутствии противопоказаний [3].

Современные алгоритмы сахароснижающей терапии определяют необходимость выбора препаратов, наиболее эффективных и безопасных в отношении побочных эффектов (гипогликемии, увеличения массы тела, отрицательного влияния на сердечно-сосудистые заболевания и др.).

При выборе препаратов для сахароснижающей терапии у каждого конкретного пациента врач должен ориентироваться на патогенетические особенности СД типа 2, образа жизни, характера профессии, личностных особенностей, осложнений и сопутствующих заболеваний, индивидуальные цели компенсации углеводного обмена, а также другие факторы. При этом необходимо в полной мере стремиться реализовать и в течение всей жизни пациентов поддерживать эффект от терапевтического обучения и модификации образа жизни.

Сравнение эффективности разных вариантов сахароснижающей терапии (включая обучение и модификацию образа жизни) представлено в таблице [3, 8].

Одним из наиболее длительно существующих и хорошо изученных классов сахароснижающих средств являются ПСМ. В современных условиях место применения ПСМ – это или монотерапия как альтернатива препаратам первого ряда (метформину и ДПП-4, агонистам ГПП-1), либо в составе комбинированной терапии с другими классами сахароснижающих препаратов, включая инсулины [3]. Степень снижения HbA<sub>1c</sub> на фоне применения ПСМ остается одной из самых значимых – в среднем 1–2% – и сопоставима с метформином и обучением/модификацией образа жизни, уступая только инсулинам (1,5–3,5%). Благодаря высокой эффективности ПСМ прочно сохраняют свои позиции в алгоритмах сахароснижающей терапии. При этом, безусловно, врач должен четко ориентироваться, каким пациентам следует назначать ПСМ для достижения оптимального эффекта при минимальном риске побочных эффектов. И вопрос выбора конкретного препарата из группы сульфонилмочевины является очень актуальным.

Сахароснижающее действие ПСМ реализуется путем взаимодействия молекулы препарата с субъединицами SUR, интегрированными в структуру КАТФ<sup>+</sup>-каналов мембраны β-клеток. Закрывание КАТФ<sup>+</sup>-каналов ведет к изменению мембранного потенциала β-клетки и открытию Ca<sup>2+</sup>-каналов. В результате поступления ионов Ca<sup>2+</sup> в β-клетку происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимуляция экзоцитоза инсулина из внутриклеточных везикул. При этом SUR1-субъединица КАТФ<sup>+</sup>-канала с молекулярной массой 140 кДа имеет разную константу сродства к разным ПСМ: наиболее слабую константу имел ПСМ I поколения толбутамид, наиболее сильную – глибенкламид. Предполагается, что именно аффинность препаратов к рецептору определяет длительность его ингибирующего влияния на КАТФ<sup>+</sup>-канал и силу стимулирующего влияния на секрецию инсулина [9–13].

В группе сульфонилмочевины одним из перспективных сахароснижающих средств является препарат III поколения – **глимепирид**. Причиной для выделения его в отдельную III генерацию являлась особенность механизма действия и фармакокинетики [9, 10].

Глимепирид преимущественно связывается с частью рецептора сульфонилмочевины (субъединицей SUR-X) с молекулярной массой 65 кДа. Молекула препарата имеет в 2–3 раза более низкую, чем у глибенкламида, аффинность к SUR. По сравнению с глибенкламидом, глимепирид имеет более высокую константу ассоциации (в 2,5–3 раза выше глибенкламида) и диссоциации (в 8–9 раз больше глибенкламида) рецептурного взаимодействия. Способность глимепирида (препарата Амарил®) быстро ассоциировать

| Сравнительная эффективность вариантов терапии в достижении контроля СД типа 2 |  |   |
|---|--|---|
| Вариант терапии   | Степень снижения HbA <sub>1c</sub> , % | Среднее снижение HbA <sub>1c</sub> , %* |
| Обучение и модификация образа жизни   | 1–2                                    | 1,5                                     |
| Метформин   | 1–2                                    | 1,5                                     |
| Тиазолидиндионы   | 0,5–1,4                                | 0,95                                    |
| ПСМ   | 1–2                                    | 1,5                                     |
| Глиниды   | 0,5–1,5                                | 1                                       |
| Ингибиторы ДПП-4  | 0,5–1,0                                | 0,75                                    |
| Агонисты рецепторов ГПП-1   | 0,8–1,8                                | 1,3                                     |
| Ингибиторы α-гликозидаз   | 0,5–0,8                                | 0,65                                    |
| Ингибиторы НГЛТ-2   | 0,8–0,9                                | 0,85                                    |
| Инсулин   | 1,5–3,5                                | 2,5                                     |

\*Данный показатель не является результатом исследований – рассчитан как среднее между максимальным и минимальным снижением HbA<sub>1c</sub> для удобства сравнения.

и диссоциировать с рецепторами β-клеток определяет высокую глюкозоснижающую активность при отсутствии выраженного повышения уровня инсулина, а также более низкий риск гипогликемических реакций. Предполагается, что этот эффект также лежит в основе выраженного сенсибилизирующего эффекта препарата на β-клетки и их защиты от преждевременного истощения. При этом установлена способность препарата осуществлять стимуляцию как ранней, так и поздней фазы секреции инсулина [9–14].

Глимепирид отличается высокой биодоступностью (близкой к 100%), быстрым и полным всасыванием и длительным периодом полувыведения (9 ч), что позволяет принимать его 1 раз в сутки и эффективно контролировать гликемию в течение этого периода. Метаболизм препарата осуществляется в печени, неактивные метаболиты выводятся с почками (58%) и через желудочно-кишечный тракт (35%). У лиц с нарушениями функции почек не отмечено существенного кумулирования глимепирида.

Клинические исследования глимепирида подтвердили эффективное снижение тощаковой и постпрандиальной гликемии со снижением HbA<sub>1c</sub>. Эффективность сахароснижающего действия глимепирида в монотерапии была подтверждена в исследовании D.Schade и соавт. – на 22-й неделе степень снижения HbA<sub>1c</sub> на глимепириде была выше, чем в группе плацебо (2,4% против 1,0%; *p*<0,01). При этом большинство лиц на глимепириде достигли целевого значения HbA<sub>1c</sub><7,2% – 79% по сравнению с 32% на плацебо [15].

В исследовании R.Goldberg и соавт. был подтвержден четкий дозозависимый эффект действия глимепирида в сравнении с плацебо: 1 мг глимепирида снижал HbA<sub>1c</sub> на 1,2%, тощаковую гликемию – на 43 мг/дл и постпрандиальную гликемию – на 63 мг/дл; 2 мг – соответственно на 1,8%, 70 мг/дл и 92 мг/дл; а 4 мг – на 1,9%, 73 мг/дл и 94 мг/дл [16].

Преимущество применения глимепирида в комбинации с метформином по сравнению с монотерапией каждым из препаратов у пациентов с СД типа 2 подтверждено в исследовании G.Chargentier и соавт. Наилучшие результаты были получены на комбинированной схеме: снижение HbA<sub>1c</sub> составило 0,74%, гликемии натощак – 1,8 ммоль/л, постпрандиальной – 2,6 ммоль/л в течение 5 мес терапии, что значительно превышало показатели монотерапии (*p*<0,01) [17].

Глимепирид имеет разносторонние экстрапанкреатические эффекты, которые в настоящее время являются объектом пристального изучения как с точки зрения всестороннего понимания механизма действия препарата, так и физиологии регуляции обменных процессов в целом. В частности, установлено положительное влияние

глимепирида на инсулинорезистентность путем активации и индукции транслокации глюкозного транспортера GLUT4 [9, 10].

В опытах *in vitro* для глимепирида было доказано дозозависимое стимулирование синтеза гликогена в культуре гладкомышечных клеток. В экспериментах на животных глимепирид по сравнению с другими ПСМ давал наименьший прирост инсулинемии на фоне снижения гликемии (рис. 1) [10, 18]. По данным D.Overkamp и соавт., на глимепириде было установлено увеличение эффективности утилизации глюкозы на фоне эугликемического клэмпса у 10 пациентов с инсулинорезистентностью, предрасположенных к СД типа 2 [19].

В исследовании D.Xu и соавт. оценивалось влияние ПСМ (глимепирида и глибенкламида) на пациентов с впервые выявленным СД типа 2. Через 12 нед в группе глимепирида отмечены не только снижение показателей тощаковой и постпрандиальной гликемии и HbA<sub>1c</sub>, но и положительные изменения индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (с  $4,11 \pm 0,85$  до  $2,42 \pm 0,91\%$ ;  $p < 0,05$ ). В группе глибенкламида, напротив, имела место тенденция к росту индекса инсулинорезистентности (с  $3,96 \pm 0,87$  до  $4,13 \pm 0,35$ ;  $p > 0,05$ ) [10, 20].

Как известно, на сегодняшний день ПСМ I поколения (толбутамид, карбутамид, хлорпропамид) не используются, так как имеют множество побочных эффектов [21, 22]. ПСМ II поколения (гликвидон, глипизид, гликлазид, глибенкламид) получили широкое распространение благодаря большей безопасности и доказанной терапевтической эффективности, но только в 1995 г. [23] мы получили возможность использовать в клинической практике ПСМ III поколения – глимепирид, выгодно отличающийся от прочих секретогогов низким риском гипогликемий и отсутствием увеличения массы тела.

Согласно данным, полученным D.Dills, J.Schneider в 1996 г., при сопоставимой с глибенкламидом эффективности глимепирид демонстрирует достоверно меньший риск гипогликемий (5,0% против 1,7% соответственно;  $p = 0,015$ ) [24]. В 2001 г. A.Holstein завершил четырехлетнее проспективное популяционное исследование (охватившее более 30 тыс. пациентов с СД типа 2), установившее, что в группе пациентов, получавших глибенкламид, тяжелые гипогликемии встречались в 6,5 раза чаще, чем в группе пациентов, принимавших глимепирид (рис. 2) – 5,6 и 0,86 эпизода, соответственно, на 1 тыс. пациентов в год [14].

Европейское общество по изучению диабета и ADA в 2009 г. отдельно упомянули эту особенность глибенкламида [25].

Разумеется, можно сделать вывод о том, что и комбинация более «гипогликемически опасного» ПСМ с метформином также будет более рискованна [10].

Причиной подобных различий ПСМ является более высокая скорость обмена и меньшее связующее сродство глимепирида к рецепторам  $\beta$ -клеток. Амарил® не накапливается при долговременном применении и стимулирует секрецию меньших (в сравнении с глибенкламидом) количеств инсулина, в том числе между приемами пищи [26].

Механизм действия Амарила не ассоциирован с существенным отрицательным влиянием на массу тела. По данным метаанализа исследований глимепирида, в результате его применения в течение года не отмечалось статистически значимой прибавки массы тела [27]. В исследовании G.Scholz и соавт. при применении глимепирида в течение 8 нед у пациентов с СД типа 2 отмечено снижение массы тела на 1–2 кг (рис. 3), которое было более выраженным у лиц с исходно большей массой тела [28]. С другой стороны, в работе G.Umpierrez и соавт. описан рост массы тела в среднем на  $1,7 \pm 0,4$  кг на фоне терапии глимепиридом в течение 26 нед [29]. Вероятно, на фоне применения глимепирида динамика массы тела в большей степени зависит

Рис. 1. Среднее колебание уровня инсулина и гликемии в течение 36-часового периода [18].

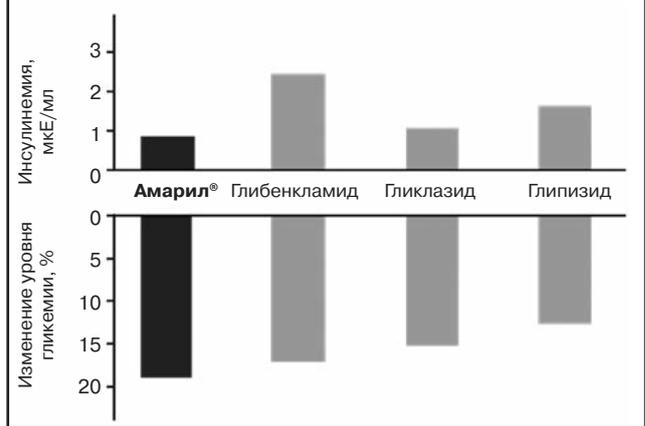


Рис. 2. Частота тяжелых гипогликемических явлений в зависимости от получаемой терапии.

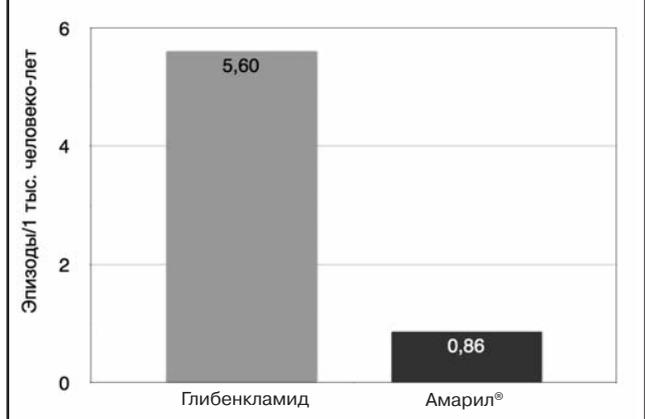
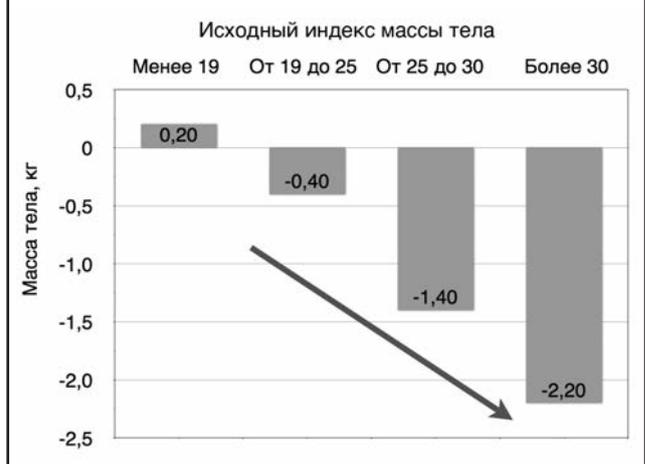


Рис. 3. Изменение массы тела через 2 мес лечения препаратом Амарил® в зависимости от исходного индекса массы тела.



от эффективности реализации мероприятий по обучению и модификации образа жизни пациентов.

В исследовании G.Muller и соавт. (2008 г.) было показано, что глимепирид в адипоцитах повышал накопление триацилглицерола, ингибировал липолиз, способствовал гидролизу аденозинтрифосфата (АТФ) и транслокации 5-нуклеотидазы и фосфодиэстеразы внутрь липидных капель [30]. Глимепирид замедлял прогрессирование атеросклероза аорты у кроликов, получавших питание с повышенным содержанием холестерина [31].

Имеются доказательства способности глимепирида улучшать показатели липидного профиля у пациентов с СД. Так, по данным D.Xu и соавт., на фоне монотерапии



глимепиридом у пациентов с дебютом диабета уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) снизился с  $3,25 \pm 0,94$  до  $2,79 \pm 0,83$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), триглицеридов – с  $2,31 \pm 0,83$  до  $1,74 \pm 0,78$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), общий холестерин снизился с  $5,73 \pm 0,85$  до  $5,07 \pm 0,92$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), а уровень липопротеидов высокой плотности повысился с  $1,20 \pm 0,31$  до  $1,27 \pm 0,31$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). В группе глибенкламида достоверных различий в показателях липидного спектра выявлено не было [20]. K.Draeger и соавт. выявили дозозависимый характер снижения уровней ЛПНП при приеме глимепирида [32].

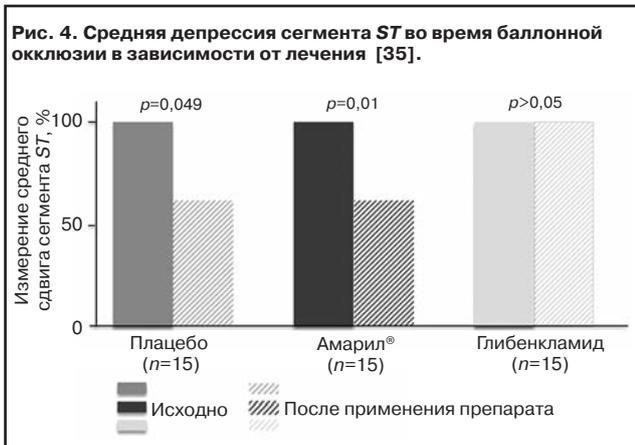
Ишемическое preconditionирование (ИП) известно как адаптивный ответ организма на эпизоды ишемии/реперфузии миокарда, позволяющий ограничить зону повреждения и предотвратить развитие инфаркта миокарда.

Как мы уже отмечали, ПСМ блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы. Данный эффект на уровне миокарда может быть нежелателен, поскольку блокировка АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов миокардиальных митохондрий и сарколеммальных мембран может сказываться на процессе ИП.

Однако было установлено, что глимепирид, в отличие от глибенкламида (рис. 4) не угнетает процесс ИП вследствие большей селективности в отношении сарколеммальных, чем митохондриальных  $K^+$ -каналов кардиомиоцитов [33–35].

Данная особенность глимепирида позволяет рассматривать его как препарат выбора (в сравнении с другими ПСМ) у кардиологического больного.

В исследовании T.Tsunekawa и соавт. было установлено, что глимепирид способен участвовать в активации глицерол-3-фосфат-ацилтрансферазы (фермент синтеза триглицеридов) и гликогенсинтазы (фермент синтеза гликогена), а также повышать синтез адипонектина (рис. 5) [36].



Особенно актуальными эти данные видятся в свете обобщений K.Kishida и соавт. (2012 г.) о ключевой роли гипоадипонектинемии в прогрессировании атеросклеротических процессов и инсулинорезистентности [37].

Абсолютному большинству пациентов требуется комбинированная терапия сахароснижающими препаратами, при этом предпочтительным является применение комбинаций лекарственных средств с разным механизмом действия. Сахароснижающая эффективность комбинации глимепирида и метформина нами уже была показана. Учитывая тот факт, что пациенты с СД вынуждены принимать большое количество препаратов, широкую распространенность полипрагмазии, актуальным представляется изучение возможности использования фиксированной комбинации глимепирида и метформина.

Ряд исследований подтвердил хорошую биоэквивалентность, биодоступность и переносимость фиксированной комбинации этих препаратов [38–40].

Исследования S.Vaik и соавт. в 2005 г. показали эффективность и безопасность Амарила М, сравнимую с отдельным приемом метформина и глимепирида [41].

C.Melikian и соавт. и L.Blondie и соавт. была выявлена тенденция к более высокой приверженности лечению в случае использования фиксированных комбинаций метформина с ПСМ. При переводе на фиксированную комбинацию приверженность выросла с 71 до 87% [42, 43].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что Амарил® М обладает доказанными преимуществами как перед комбинацией метформина с прочими ПСМ, так и перед свободной комбинацией метформина с глимепиридом: высокой эффективностью и безопасностью (минимальным риском гипогликемий, отсутствием негативного влияния на массу тела и сердечно-сосудистую систему), более низкой стоимостью и большей приверженностью терапии. Амарил® М отвечает всем строгим требованиям, которые современная диабетология предъявляет к сахароснижающим препаратам.

#### Литература/References

- World Health Organisation: "The World Health Report 1998. Life in 21st Century – a Vision for ALL" Geneva: World Health Organisation, 1998.
- IDF Diabetes Atlas, 6th ed. International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 7-й выпуск. М., 2015. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoï. 7-i vypusk. M., 2015. [in Russian]
- Жукова Л.А., Гуламов А.А., Кузнецов Е.В. Роль процесса обучения больных сахарным диабетом типа 2 принципам самоконтроля и профилактики патологии нижних конечностей. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 121–5. / Zhukova L.A., Gulamov A.A., Kuznetsov E.V. Rol' protsessa obucheniia bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 printsipam samokontrolya i profilaktiki patologii nizhnikh konechnostei. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 121–5. [in Russian]
- Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. Am J Med 1998; 105 (1A): 4S–14S.
- Недосугова Л.В. Препараты сульфонилмочевины в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2011; 2: 99–109. / Nedosugova L.V. Preparaty sul'fonilmocheviny v sovremennoi strategii lecheniia sakharnogo diabeta 2 tipa. Sakharnyi diabet. 2011; 2: 99–109. [in Russian]
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care 1999; 22 (2): 233–40.
- Дедов И.И. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2011; 4: 6–17. / Dedov I.I. i dr. Konsensus sojeta ekspertov Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po initsiatsii i intensifikatsii sakharnosnizhaiushchei terapii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Sakharnyi diabet. 2011; 4: 6–17. [in Russian]

9. Muller G et al. The Molecular Mechanism of the Insulin-mimetic/sensitizing Activity of the Antidiabetic Sulfonylurea Drug Amaryl. *Mol Med* 2000; 6 (11): 907–33.
10. Рутякина Л.А., Сорокин М.Ю. Глимепирид в современной гипогликемизирующей терапии: безопасность и эффективность. *Сахарный диабет*. 2012; 2: 89–97. / Rutiakina L.A., Sorokin M.Yu. Glimepirid v sovremennoy hipoglikemiziruiushchei terapii: bezopasnost' i effektivnost'. *Sakharnyi diabet*. 2012; 2: 89–97. [in Russian]
11. Смирнова О.М. Принципы терапии впервые выявленного сахарного диабета 2 типа. Место Амарила (глимепирида): свойства, эффективность, безопасность. *Сахарный диабет*. 2009; 1: 43–7. / Smirnova O.M. Printsipy terapii vpervye vyavlennogo sakharnogo diabeta 2 tipa. Mesto Amarila (glimepirida): svoystva, effektivnost', bezopasnost'. *Sakharnyi diabet*. 2009; 1: 43–7. [in Russian]
12. Максимова Н.В., Романцова Т.И. Оптимизация таблетированной сахароснижающей терапии с использованием глимепирида при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010; 1: 50–4. / Maksimova N.V., Romantsova T.I. Optimizatsiya tabletirovannoi sakharnosnizhaiushchei terapii s ispol'zovaniem glimepirida pri sakharnom diabete 2 tipa. *Sakharnyi diabet*. 2010; 1: 50–4. [in Russian]
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
14. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17 (6): 467–73.
15. Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 (7): 636–41.
16. Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol #201 Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19 (8): 849–56.
17. Charpentier G, Fleury F, Kabir M et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2001; 18 (10): 828–34.
18. Muller G et al. Extrapancratic effects of sulfonylureas – a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 (Suppl.): 115–37.
19. Overkamp D, Volk A, Maerker E et al. Acute effect of glimepiride on insulin-stimulated glucose metabolism in glucose-tolerant insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2002; 25 (11): 2065–73.
20. Xu DY, Zhao SP, Huang QX et al. Effects of Glimepiride on met-abolic parameters and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88 (1): 71–5.
21. Davis SN. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18 (6): 367–76.
22. Leibell B. An analysis of the University Group Diabetes Study Program: data results and conclusions. *Can Med Assoc J* 1971; 105 (3): 292–4.
23. Campbell RK. Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1998; 32 (10): 1044–52.
24. Dills DG, Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group. *Horm Metab Res* 1996; 28 (9): 426–9.
25. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (1): 193–203.
26. Holstein P et al. Glimepiride less hypoglycemia than glyburide. *Diabetologia* 2000; 43: A40.
27. Bugos C, Austin M, Atherton T, Viereck C. Long-term treatment of type 2 diabetes mellitus with glimepiride is weight neutral: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50 (Suppl. 1): S47.
28. Scholz G, Schneider K, Knirsch W, Becker G. Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice: a non-interventional observational cohort study. *Clin Drug Invest* 2001; 21 (9): 597–604.
29. Umpierrez G, Issa M, Vlahinic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (4): 751–9.
30. Muller G, Wied S, Straub J, Jung C. Coordinated regulation of esterification and lipolysis by palmitate, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and the antidiabetic sulfonylurea drug, glimepiride, in rat adipocytes. *Eur J Pharmacol* 2008; 597 (1–3): 6–18.
31. Shakuto S, Sato Y, Ohshima K, Yaguchi M. Atheroprotective effects of a new sulfonylurea of the third generation, glimepiride. *Diabet Complications* 2001; 15 (Suppl. 1): 68.
32. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ et al. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28 (9): 419–5.
33. Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF et al. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation* 2001; 103 (25): 3111–6.
34. Caulfield M, O'Brien K. Cardiovascular safety of oral antidiabetic agents: the insulin secretagogues. *Clin Diabetes* 2002; 20 (2): 81–4.
35. Klepzig H et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999; 20: 439–46.
36. Tsunekawa T et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 285–9.
37. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: Role of adiponectin. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012 Jan 11. [Epub ahead of print].
38. Kim BH, Shin KH, Kim J et al. Pharmacokinetic comparison of a new glimepiride 1-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation and a glimepiride 2-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation: a single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy, fasting Korean male volunteers. *Clin Ther* 2009; 31 (11): 2755–64.
39. Gu N, Kim BH, Rhim H et al. Comparison of the bio-availability and tolerability of fixed-dose combination glimepiride/metformin 2/500-mg tablets versus separate tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy Korean volunteers. *Clin Ther* 2010; 32 (7): 1408–18.
40. Shin KH, Kim SE, Yoon SH et al. Pharmacokinetic comparison of a new sustained-release formulation of glimepiride/metformin 1/500 mg combination tablet and a sustained-release formulation of glimepiride/metformin 2/500 mg combination tablet in healthy Korean male volunteers: a randomized, 2-sequence, 2-period, 2-treatment crossover study. *Clin Ther* 2011; 33 (11): 1809–18.
41. Baik S et al. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: S245.
42. Melikian C et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24: 460–7.
43. Blonde L et al. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 424–31.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Жукова Лариса Алексеевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ГБОУ ВПО КГМУ. E-mail: profzhukova@mail.ru

**Гуламов Алексей Алишерович** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ГБОУ ВПО КГМУ

**Кузнецов Евгений Владимирович** – ассистент каф. эндокринологии ГБОУ ВПО КГМУ

# Роль терапевта и эндокринолога в профилактике синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом

В.Б.Бреговский<sup>1,2</sup>, А.Г.Демина<sup>1,2</sup>, И.А.Карпова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10д

Среди поражений нижних конечностей при сахарном диабете синдром диабетической стопы занимает особое место в связи с высокой инвалидизацией и огромным экономическим ущербом. Эффективная профилактика его состоит из нескольких этапов: первичной профилактики развития хронических осложнений сахарного диабета (ангиопатии, полинейропатии), профилактики язвенных дефектов стоп у больных с высоким риском их развития (вторичная профилактика), а также своевременное лечение язвенных дефектов стоп на догоспитальном этапе как предотвращение ампутаций (третичная профилактика). Во время как лечение язв стоп проводится специалистами (хирургами, врачами кабинетов диабетической стопы), на терапевтическую и эндокринологическую амбулаторные службы возлагаются мероприятия первых двух этапов. Первичная профилактика представляет собой достижение и поддержание целевых показателей гликемии, липидного обмена, массы тела, уровня артериального давления, отказ от курения. Рассмотрены некоторые аспекты применения медикаментозной терапии полинейропатии и ангиопатии с целью профилактики их прогрессирования. Освещены основные вопросы ухода за стопами, выбора обуви, частоты диспансерного наблюдения в зависимости от величины риска развития язвенного дефекта согласно международным рекомендациям.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая стопа, диабетическая обувь, уход за стопами.

✉ podiatr@inbox.ru

**Для цитирования:** Бреговский В.Б., Демина А.Г., Карпова И.А. Роль терапевта и эндокринолога в профилактике синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (4): 26–31.

## The physician's and endocrinologist's role in the prevention of diabetic foot syndrome in patients with diabetes mellitus

V.B.Bregovskiy<sup>1,2</sup>, A.G.Demina<sup>1,2</sup>, I.A.Karpova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Northwestern federal medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

<sup>2</sup>Saint Petersburg City Diabetes Center. 194354, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Sikeirosa, d. 10d

The diabetic foot syndrome takes the special place among the lower limbs decoders in case of diabetes mellitus because of the high frequency of disabilities and enormous economic damage. Effective prevention of the syndrome consists of several stages: primary prevention of chronic complications of diabetes mellitus (angiopathy, polyneuropathy), prevention of foot ulcers in patients with high risk of this condition development (secondary prevention), as well as the early treatment of the ulcerous defects of feet at the pre-hospital stage preventing amputations (tertiary prevention). While the treatment of foot ulcers is carried out by specialists (surgeons, cabinets of diabetic foot), the first two stages are under the control of the therapeutic and endocrinology out-patient services. Primary prevention is to achieve and maintain the glycemic and lipid metabolism targets, body weight, blood pressure level, smoking cessation. We discussed several aspects of using drug therapy of polyneuropathy and angiopathy in order to prevent their progression. We indicated the main issues on feet care, shoe selection, the frequency of regular medical check-up, depending on the risk of foot ulcer, according to international recommendations.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic foot, diabetic footwear, footcare.

✉ podiatr@inbox.ru

**For citation:** Bregovskiy V.B., Demina A.G., Karpova I.A. The physician's and endocrinologist's role in the prevention of diabetic foot syndrome in patients with diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (4): 26–31.

Согласно статистике Государственного регистра сахарного диабета в Российской Федерации за 2011 г. частота ампутаций на уровне стопы составила около 3,38 на 1 тыс. больных в год, а ампутаций на уровне голени и бедра – 3,9 на 1 тыс. больных в год, при том очевидно, что это неполные данные, в особенности по ампутациям на уровне стопы [1]. Хорошо известно, что в 80% случаев ампутации предшествует язвенный дефект, который при неадекватном лечении рано или поздно осложняется развитием гнойных и некротических процессов. Поэтому принято говорить о более широком понятии – синдроме диабетической стопы (СДС), под которым понимают наличие гнойно-некротического или деструктивного процесса на стопе у больного сахарным диабетом (СД) в условиях диабетической полинейропатии (ДПН) и/или нарушений магистрального кровотока (ангиопатии) [2]. СДС является одним из самых тяжелых последствий СД как с точки зрения инвалидизации больных и высокой вероятности повторной ампутации, так и в связи с неблагоприятным прогнозом для жизни пациента. Показано, что 12-месячная летальность у больных с язвенным дефектом стопы достигает 18%, а 5-летняя смертность – на уровне рака прямой кишки [3, 4]. Огромные материальные затраты, высокая летальность и инвалидизация этой категории больных ставят вопрос об эффективной профилактике развития не только ампутаций, но и СДС в целом.

Мероприятия по предотвращению СДС и связанных с ним ампутаций можно разделить на два направления: пер-

вое – меры, направленные на предотвращение развития и прогрессирования хронических осложнений СД: нейропатии, ангиопатии и артропатии. Второе – комплекс немедикаментозных мероприятий, содержание которых зависит от величины риска ампутации.

В соответствии с приказом Минздрава России от 12.11.2012 №899н профилактика язв стоп у больных с высоким риском ампутации, обучение этой категории больных, а также лечение самого СДС должны проводиться в кабинете «Диабетическая стопа» (КДС) [5]. Согласно данным отечественных эпидемиологических исследований к группе высокого риска относятся около 15% больных СД [6, 7]. Однако КДС не в состоянии заниматься скринингом и должен в основном сосредоточиться на лечении самого СДС на догоспитальном этапе, что является своего рода третичной профилактикой ампутаций, так как успешное лечение язвы стопы и есть предотвращение данной операции.

Таким образом, к компетенции эндокринолога и терапевта относятся первичная профилактика осложнений СД, терапевтическое обучение больных и диспансерное наблюдение большинства пациентов.

### Предотвращение развития и прогрессирования ДПН и ангиопатии нижних конечностей

Задача данного этапа – максимально замедлить развитие макроангиопатии и полинейропатии нижних конеч-

Таблица 1. Целевые показатели HbA<sub>1c</sub> [8]

|   | Возраст, % |         |  |
|---|------------|---------|--|
|   | молодой    | средний | пожилой или ограниченная ожидаемая продолжительность жизни |
| Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии | <6,5       | <7,0    | <7,5   |
| Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии | <7,0       | <7,5    | <8,0   |

ностей с целью предотвращения их прогрессирования до клинически значимого сенсорного дефицита или тяжелой ишемии нижней конечности. В настоящее время в основу профилактики развития микро- и макрососудистых хронических осложнений СД положено представление о сочетании достижения индивидуализированных целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) с поддержанием оптимальных уровней артериального давления (АД) и липидов крови. В табл. 1, 2 представлены целевые показатели согласно Алгоритмам лечения СД [8].

Несмотря на общий подход, по-видимому, есть различия в приоритетах в отношении профилактики ДПН и ангиопатии. В частности, если в профилактике ДПН наибольшее значение имеет нормализация углеводного обмена, то в профилактике развития и прогрессирования ангиопатии коррекция липидного обмена, АД, антиагрегантная терапия и снижение массы тела представляются не менее важными. Так, по данным Британского проспективного исследования диабета (UKPDS) с повышением HbA<sub>1c</sub> на 1% вероятность развития ангиопатии увеличивается на 28%, а повышение АД на 10 мм рт. ст. приводит к увеличению риска формирования клинически значимого стеноза на 25% [9]. В некоторых исследованиях (HPS, STENO-2) показано, что комплексное лечение больных СД (обучение, контроль гликемии, уровня АД и липидов, снижение массы тела, антиагреганты по показаниям) сопровождается значительным снижением частоты развития критической ишемии нижних конечностей и уменьшением потребности в реваскуляризации [10, 11].

Нельзя забывать и об отказе от курения, которое является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ангиопатии нижних конечностей. Например, распространенность курения у 6064 больных СД, осмотренных в КДС Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра, составила 16,8%, а вероятность развития критической ишемии у этих пациентов была в 2 раза выше по сравнению с некурящими больными [12].

Необходимо отметить, что применение «сосудистых» препаратов при ангиопатии лишь увеличивает дистанцию безболевого ходьбы при ее наличии, но существенно не влияет как на прогноз для конечности, так и на течение язвенно-некротического процесса [13].

Наиболее спорным вопросом до настоящего времени является медикаментозная профилактика ДПН, т.е. сенсорного дефицита. Не подлежит сомнению эффективность поддержания нормогликемии для профилактики прогрессирования ДПН у больных СД типа 1. Тем не менее результаты проспективных исследований DCCT и EDIC показали, что даже интенсифицированная инсулинотерапия не защищает пациента от появления и постепенного прогрессирования ДПН. Более того, прогрессирование ДПН происходит, даже если после длительного периода декомпенсации углеводного обмена (годы) в результате интенсификации лечения достигаются целевые показатели терапии и СД становится компенсированным. При этом, чем дольше пациент находится в состоянии гипергликемии и чем позже по ходу развития заболевания удается достичь целевых показателей углеводного обмена, тем более выраженными становятся нейрональные расстройства [14, 15].

В связи с этим представляются актуальными попытки дополнительной фармакотерапии ДПН с целью профи-

лактики ее прогрессирования до стадии тяжелого сенсорного дефицита. В качестве кандидатов для медикаментозной профилактики прогрессирования сенсорного дефицита изучались многие препараты: ингибиторы альдозоредуктазы, витамины, ингибиторы неферментативного гликирования, ингибиторы протеинкиназы С, α-липовая кислота и др. Однако только препараты α-липовой кислоты разрешены для применения в некоторых странах. Ее определенный профилактический эффект был показан в исследовании NATHAN, что позволило позиционировать препарат не только как симптоматическое, но и как средство профилактики ДПН [16]. К сожалению, в силу короткого периода полувыведения α-липовой кислоты для достижения профилактического эффекта необходим ее длительный прием (годы), что в реальных условиях сложно ввиду высокой стоимости препарата и существенной частоты побочных явлений при длительном приеме. Курсовое назначение данного препарата, по-видимому, не влияет на общий темп прогрессирования сенсорного дефицита и целесообразно только для получения симптоматического эффекта при типичной хронической болевой форме ДПН [17].

### Профилактические мероприятия в зависимости от риска развития СДС

Современный опыт, обобщенный в Международном соглашении по диабетической стопе, показывает, что профилактические мероприятия следует разделять в зависимости от риска развития СДС, который определяется на основании выявления ряда факторов [18].

Основные факторы риска развития СДС [18, 19]:

- 1) наличие язвы и/или ампутации в анамнезе;
- 2) сенсомоторная нейропатия;
- 3) ангиопатия нижних конечностей;
- 4) деформации стоп;
- 5) длительность СД более 10 лет;
- 6) пожилой возраст;
- 7) снижение остроты зрения, связанное с ретинопатией;
- 8) низкий социально-экономический уровень;
- 9) проживание отдельно от семьи;
- 10) хроническая почечная недостаточность.

Несмотря на достаточно широкий перечень факторов риска, не все имеют одинаковое значение и, согласно Международному соглашению по диабетической стопе, наиболее весомыми являются следующие: наличие язвы стопы

Таблица 2. Целевые уровни показателей липидного обмена [8]

| Показатели   | Целевые значения, ммоль/л* |         |
|--|----------------------------|---------|
|  | мужчины                    | женщины |
| Общий ХС   | <4,5                       |         |
| ХС ЛПНП (для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или хронической болезнью почек с 3а и более) | <2,5**<br><1,8**           |         |
| ХС ЛПВП  | >1,0                       | >1,3    |
| Триглицериды   | <1,7                       |         |

Примечание. ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

\*Перевод из ммоль/л в мг/дл: общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП: ммоль/л × 36,8 = мг/дл. Триглицериды: ммоль/л × 88,5 = мг/дл.

\*\*Или снижение ХС ЛПНП на 50% и более от исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня.

или ампутации в анамнезе; отсутствие чувствительности стоп, их деформации и пульсации артерий стоп.

Соответственно сочетаниям этих факторов выделяют четыре категории риска (табл. 3).

Из всех факторов риска лишь один (отсутствие чувствительности стоп) требует специального оборудования для диагностики: монофиламент с усилием в 10 г на его сечение (монофиламент Semmes-Weinstein). Доказано, что отсутствие чувствительности к 10 г монофилamentу в проекциях 1 и 5 плюснефаланговых суставов и подошвенной поверхности большого пальца свидетельствует о тяжелом сенсорном дефиците и высоком риске ампутации: риск у таких пациентов может быть в 78 раз выше по сравнению с больными с сохранной чувствительностью [20, 21].

При отсутствии монофиламента можно воспользоваться зубочисткой, которой производится прикосновение средней силы: врач прижимает предмет к испытываемому участку стопы и допускает небольшое его скольжение между пальцами, чтобы прижатие было неплотным. Тест трактуется так же, как и тест с монофилamentом, при этом очевидно, что достоверность такого исследования ниже, чем при применении монофиламента. Наличие ангиопатии диагностируется при помощи пальпации пульсации тыльной артерии стопы и заднеберцовой артерии. Таким образом, для установления величины риска необходимо около 3 мин. Кроме того, это может выполнить медицинская сестра.

Низкий риск подразумевает «нормальную» стопу: сохранная чувствительность, отсутствие деформаций и ангиопатии (рис. 1).

Средний риск определяется, когда есть либо деформации, либо тяжелый сенсорный дефицит – нечувствительность к 10 г монофилamentу (рис. 2).

Высокий риск чаще всего отмечается, когда нечувствительность к монофилamentу сочетается с деформациями и/или есть ангиопатия (рис. 3).

Наконец, если больной перенес ампутацию или у него была язва стопы, устанавливается крайне высокий риск (рис. 4).

Исходя из величины риска определяются кратность осмотра стоп при диспансерном наблюдении и мероприятия по профилактике. Задачами профилактического осмотра являются диагностика новых факторов риска, предъязвенных изменений, дефектов ухода за кожей и ногтями, проблем с обувью, а также повреждений, требующих лечения. К наиболее важным составляющим профилактики повреждения стоп относятся обучение уходу за стопами и правилам подбора обуви, обработка кожи/ногтей, в том числе и профессиональная (аппаратный педикюр).

Традиционно терапевтическое обучение рассматривалось в отечественном здравоохранении как санитарно-просветительская работа, что приводило к недооценке его роли. В настоящее время обучение больных СД считается

краеугольным камнем успешного лечения как самого заболевания, так и его осложнений [8].

Согласно нашим данным (более 1700 больных с СД) основными причинами развития язвенно-некротических проявлений СД являются повреждение стоп вследствие неправильной обработки, дефектов гигиены или несоответствующей обуви (91% всех случаев трофических язв). Следовательно, обучив пациента уходу за стопами, правилам обработки кожи и ногтей, подбору адекватной обуви и другим практическим навыкам, можно существенно уменьшить частоту образования язв и, следовательно, ампутаций. Основная задача обучения – создание мотивации пациента к профилактическому уходу за стопами и выполнению рекомендаций по выбору обуви. Кроме того, больной должен научиться самостоятельно выявлять потенциально опасные изменения состояния стоп, предпринимать соответствующие действия при повреждениях. Вопрос о виде обучения остается открытым. Стандартные обучающие программы для больных СД в школах самоконтроля, как правило, включают одно занятие, посвященное этим вопросам, во время которого проводится осмотр стоп и обуви с общим обсуждением выявленных проблем. Эффективность подобных программ в плане соблюдения пациентами полученных рекомендаций по уходу за стопами не всегда оптимальна в силу неоднородности контингента обучаемых, поэтому такое обучение можно расценивать как базовое. В дальнейшем работа с больным должна проводиться на индивидуальной основе, при каждом визите к врачу или медсестре. Особенно важна индивидуальная работа с больными из группы высокого и крайне высокого риска, когда при каждом посещении медперсонала обсуждается тот или иной вопрос ухода за стопами и т.д. Целесообразны также и специальные памятки, для которых должны соблюдаться два требования: крупный шрифт (так как у многих больных снижена острота зрения) и простота выполнения рекомендаций.

Одним из основных профилактических мероприятий является подиатрический уход: обработка измененных кожных покровов стопы, механическое удаление натоптышей, гиперкератозов, обработка ногтей.

Современный взгляд на уход за стопами предполагает, что главную роль в этом постоянном, пожизненном процессе играет пациент. Обучение правилам самостоятельной обработки кожи и ногтей должно стать неотъемлемой частью лечения, причем рекомендации должны быть дифференцированы. В рамках статьи мы лишь кратко остановимся на некоторых практических аспектах ухода за стопами.

Наиболее часто возникает вопрос: **чем обрабатывать?** Общепринятым является мнение о том, что крем для стоп у больного СД должен включать мочевины, процент которой может варьировать от 10 до 25%. По-видимому, для более грубых и обширных гиперкератозов требуется большая концентрация мочевины. Как правило,

Таблица 3. Категории риска развития СДС

|                        | Описание   | Частота осмотра стоп |
|------------------------|--|----------------------|
| Низкий риск (0)        | Отсутствие факторов риска  | 1 раз в год          |
| Средний риск (1)       | Деформации – <b>нет</b><br>и<br><b>Не</b> чувствует 10 г монофиламент<br>или<br>Деформации – <b>есть</b><br>и<br>Чувствует 10 г монофиламент | 2 раза в год         |
| Высокий риск (2)       | Деформации – <b>есть</b><br>и<br><b>Не</b> чувствует 10 г монофиламент<br>или<br>Пульс на артериях стоп отсутствует                          | 4 раза в год         |
| Очень высокий риск (3) | Язва и/или ампутация в анамнезе  | От 4 до 12 раз в год |

пациент хорошо запоминает совет смазывать стопы кремом, но при этом забывает о второй составляющей ухода – механическом удалении гиперкератозов. «Сухая» обработка неэффективна, необходимо размачивать кожу, для чего в большинстве случаев достаточно обычного гигиенического душа, и столь популярные ванночки не нужны. Если гиперкератозы очень выражены, то можно применять ванночки, но только без добавления мыла, соды и т.п. Следует предупреждать пациента о допустимой температуре воды (опасность ожога!). В табл. 4 представлены достоинства и недостатки некоторых самостоятельных методов удаления гиперкератозов с точки зрения соотношения «безопасность обработки/эффективность удаления». По-видимому, если пемза больше подходит для обычной кожи, то оптимальным приспособлением для борьбы с выраженными гиперкератозами является абразивная пилка при условии воздействия средней силы. Очень важно при каждом визите к врачу напоминать пациенту о необходимости ежедневной самостоятельной обработки стоп.

Одним из главных источников повреждения стоп являются **травмы при обработке ногтей**, особенно если имеется онихогрифоз. Прямое подстригание ногтя, о котором говорится во всех инструкциях для больных диабетом, возможно, но только когда уголки ногтей стачиваются пилкой. К сожалению, пациент обычно помнит только первую часть совета. В то же время при обычном росте ногтя, нормальной его толщине и хорошем зрении у больного нет необходимости в обязательном прямом подстригании. При деформациях ногтей, их утолщении, выраженной подногтевой мозоли без аппаратного педикюра не обойтись.

Как правило, больные с низким риском СДС и нормальным состоянием кожных покровов не нуждаются в специальных назначениях. Для таких пациентов необходимо лишь соблюдение обычной гигиены стоп. Однако для большинства больных с высоким и крайне высоким риском СДС **профессиональный уход за стопами** жизненно необходим, так как неправильная самостоятельная обработка или ее отсутствие рано или поздно приведет к травме конечности и развитию язвы. К этой же категории пациентов относятся лица с ослабленным зрением и состояниями, мешающими адекватной обработке стопы: ожирением, артрозами, когнитивной дисфункцией. Необходимо помнить и о том, что, даже если пациент регулярно занимается уходом за стопами, как правило, имеется необходимость в периодической специализированной обработке стоп и ногтей, частота которой может колебаться от 1 раза в 2 нед до 1 раза в квартал. Поэтому регулярный аппаратный педикюр должен стать для больных СД такой же стандартной медицинской процедурой, как и прием врача-эндокринолога.

Очевидно, что ни эндокринолог, ни терапевт не имеют возможности для обработки предъязвенных изменений кожи, ногтей, натоптышей и т.д. Эту функцию также невоз-

можно возложить и на хирурга. Подиатрический уход является предметом компетенции КДС, однако этот вид медицинской помощи не требует высшего образования и может выполняться медицинской сестрой. Оптимальным вариантом является сестринский КДС, в котором проводится осмотр стоп больных, обращающихся к эндокринологу, с целью выявления пациентов с высоким риском и язвенных дефектов стоп, а также специализированная обработка стоп. На этот же кабинет должна быть возложена задача первичного консультирования и обучения больных правилам ухода за стопами, самопомощи и тактике действий при выявлении повреждения стоп и т.д.

Так как в структуре причин язв стоп у больных СД повреждению не соответствующей стопе обувью составляют почти 1/3, вопрос обеспечения **ортопедической обуви** представляется очень важным, особенно у пациентов с крайне высоким риском, имеющих тяжелые, в том числе и послеоперационные деформации, выраженные нарушения биомеханики стоп в сочетании с нарушенной чувствительностью. Для этой категории больных ортопедическая обувь – такой же неотъемлемый компонент профилактики образования язв, как и специализированный уход за стопами. Обеспечение ортопедическими изделиями инвалидов в РФ регламентировано соответствующими постановлениями правительства [22, 23]. Отметим, что сложность ортопедической обуви, которую будет получать пациент на соответствующем протезно-ортопедическом предприятии, полностью зависит от врача, оформляющего заключение для медико-социальной экспертизы, так как именно врач-эндокринолог или терапевт решает, какой тип обуви необходим пациенту. В табл. 5 представлены общие требования к ортопедической обуви в зависимости от величины риска СДС [24]. При оформлении листа медико-социальной экспертизы, опираясь на величину риска и характеристик ортопедических изделий, указанных в табл. 5, врач должен написать в своем заключении, какую обувь – малосложную (т.е. сделанную не индивидуально) или сложную (индивидуальное изготовление) – он назначает. Именно какое-либо из этих двух понятий вносится в индивидуальную программу реабилитации, которая и будет основанием для бесплатного обеспечения ортопедической обувью.

С развитием сосудистой и эндоваскулярной хирургии все более актуальным становится вопрос: имеет ли смысл хирургическая или эндоваскулярная **коррекция хронической артериальной недостаточности** до развития критической ишемии нижней конечности при отсутствии СДС с целью его профилактики? На первый взгляд, эта идея не лишена смысла: увеличение перфузии конечности теоретически должно способствовать улучшению микроциркуляции и снижению вероятности трансформации минимального повреждения кожи в некроз. К сожалению, эта концепция не подтверждена соответствующими исследованиями. Данный подход встречает ряд возражений: возможности хирургической реваскуляри-

Таблица 4. Способы обработки стоп

| Способ                    | Преимущества  | Недостатки  |
|---------------------------|---|---|
| Собственные ногти         | Быстро и эффективно   | Повреждение   |
| Пемза                     | Безопасность  | Очень слабое скребущее действие<br>Необходимость размачивать<br>Медленно<br>Невозможность обработки локализованных натоптышей |
| Абразивные пилки для кожи | Быстро<br>Относительная безопасность  | Необходимость размачивать<br>Невозможность обработки локализованных натоптышей  |
| Металлические пилки       | Быстро и эффективно   | Высокая вероятность повреждения + все остальные   |
| Аппаратный педикюр        | Безопасность при наличии опыта, высокоэффективно, позволяет решать проблемы с вросшими ногтями и при онихогрифозе | Высокая стоимость, отсутствие тарификации в системе обязательного медицинского страхования, малая доступность                 |

**Рис. 1. Стопа низкого риска:** деформаций нет, чувствительность – норма.



**Рис. 2. Стопа среднего риска:** деформации есть, чувствительность хорошая.



**Рис. 3. Стопа высокого риска:** чувствительность отсутствует на фоне деформаций и предъязвенного изменения в области I плюснефалангового сустава.



**Рис. 4. Стопа крайне высокого риска:** ампутация в анамнезе.



**Таблица 5. Рекомендации по выбору обуви у больных СД (по R. Dahmen и соавт. [24], с изменениями)**

| Характеристика стопы  | Ортопедическая обувь  |
|---|---|
| Сохранная чувствительность, деформаций нет, риск низкий   | Не нуждается  |
| Отсутствие чувствительности или деформации, риск средний  | Малосложная обувь, стандартные стельки с амортизирующими свойствами   |
| Отсутствие чувствительности и деформации, локальные натоптыши, риск высокий                                     | Индивидуально изготовленные стельки, малосложная обувь с увеличенной глубиной   |
| Отсутствие чувствительности, язва стопы в анамнезе, послеоперационные выраженные деформации, риск очень высокий | Сложная, индивидуально изготовленная обувь с увеличенной глубиной, индивидуально изготовленные стельки, жесткая подошва с перекатом, модификации под деформации стопы |
| Артропатия Шарко, риск очень высокий  | Все предыдущее в зависимости от варианта артропатии, ортопедический аппарат   |

зации при СД сильно ограничены ввиду поражения дистального русла, и она сопровождается достаточно высокой частотой серьезных осложнений, клинический эффект ангиопластики относительно недолговечен и вероятность того, что могут потребоваться дополнительные вмешательства, весьма высока, и, наконец, нельзя не принимать во внимание значительную стоимость эндоваскулярных вмешательств. Поэтому реваскуляризация при отсутствии СДС, по-видимому, целесообразна только при развитии критической ишемии нижних конечностей или тяжелой перемежающейся хромоты, соответствующей ишемии 2б по классификации Лериш–Фонтейна–Покровского.

Таким образом, роль врачей терапевтических специальностей в профилактике СДС представляется ключевой. На плечи этих специалистов ложатся не только раннее выявление СДС на стадии неинфицированных язв и направление этих больных к хирургу или в КДС, но и установление риска развития СДС, терапевтическое обучение пациента и его родственников, организация консультирования другими специалистами. Фактически курирующий больного СД врач является не только руководителем лечебно-диагностического и профилактического процесса, но и основным связующим звеном между врачами разных специальностей, вовлеченных в профилактику СДС и его лечение.

#### Литература/References

1. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М., 2012. <http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/2007-2012.pdf> / Rezultaty realizatsii podprogrammy «Sakharnyi diabet» Federal'noi tselevoi programmy «Preduprezhdenie i borba s sotsial'no znachimymi zabolovaniami 2007–2012 gody». Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovi. M., 2012. <http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/2007-2012.pdf> [in Russian]
2. Международное соглашение по диабетической стопе. Международная рабочая группа по диабетической стопе. М.: Сервь, 2000. / Mezhdunarodnoe soglasenie po diabeticheskoi stope. Mezhdunarodnaia rabochaia grupa po diabeticheskoi stope. M.: Serv'e, 2000. [in Russian]
3. Jeffcoate W, Chipchase S, Ince P, Game L. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care* 2006; 29: 1784–7.
4. Robbins J, Strauss G, Aron D et al. Mortality rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetic foot ulceration? *J Am Podiatr Med Assoc* 2008; 98: 489–93.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 №899н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "эндокринология"». Рос. газета. 2013; 6054. / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 12.11.2012 №899n «Ob utverzhenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi vzrosloму naseleniiu po profilii "endokrinologiya"». Ros. gazeta. 2013; 6054. [in Russian]

6. Бреговский В.Б., Белогурова Е.В., Гликман Ю.А. и др. Программа скрининга пациентов с высоким риском развития язв и ампутаций нижних конечностей. Проблемы эндокринологии. 2005; 3: 44–7. / Bregovskii V.B., Belogurova E.V., Glikman Yu.A. i dr. Programma skrininga patsientov s vysokim riskom razvitiia yavz i amputatsii nizhnikh konechnostei. Problemy endokrinologii. 2005; 3: 44–7. [in Russian]
7. Хуторная О.Е., Демина А.Г., Карпова И.А., Бреговский В.Б. Распространенность диабетической полинейропатии и факторов риска развития синдрома диабетической стопы в амбулаторной популяции больных сахарным диабетом. Биолетень ФЦСКиЭ им. акад. В.А.Алмазова. 2011; 4: 61–7. / Khutomaia O.E., Demina A.G., Karpova I.A., Bregovskii V.B. Rasprostranennost' diabeticheskoi polineuropatii i faktorov riska razvitiia sindroma diabeticheskoi stopy v ambulatornoi populiatsii bol'nykh sakharnym diabetom. Biulleten' FTsKiE im. akad. V.A.Almazova. 2011; 4: 61–7. [in Russian]
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М., 2015. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 7-i vyp. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoii. M., 2015. [in Russian]
9. Adler A, Stevens R, Neil A et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 894–9.
10. Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378 (9808): 2013–20.
11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (6): 580–91.
12. Демина А.Г., Бреговский В.Б., Карпова И.А. Курение и характер патологии стоп у больных сахарным диабетом. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Городской клинической больницы №5 г. Казани, 2012. / Demina A.G., Bregovskii V.B., Karpova I.A. Kurenii i kharakter patologii stop u bol'nykh sakharnym diabetom. Aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniia i profilaktiki sindroma diabeticheskoi stopy. Materialy V Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posviashchennoi 75-letiiu Gorodskoi klinicheskoi bol'nitsy №5 g. Kazani, 2012. [in Russian]
13. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. 2011: [http://shop.idf.org/catalog/product\\_info.php?products\\_id=68](http://shop.idf.org/catalog/product_info.php?products_id=68)
14. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
15. Albers J, Herman W, Pop-Busui R et al. Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090–6.
16. Ziegler D, Low P, Litchy W et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054–60.
17. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management. *Diabet Metab Res Rev* 2011; 27: 629–38.
18. Практические рекомендации по лечению и профилактике диабетической стопы. Международная рабочая группа по диабетической стопе. М.: МАИ-Принт, 2012. / Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu i profilaktike diabeticheskoi stopy. Mezhdunarodnaia rabochaia gruppa po diabeticheskoi stope. M.: MAI-Print, 2012. [in Russian]
19. Sims D, Cavanagh P, Ulbrecht J. Risk factors in the diabetic foot: recognition and management. *Phys Ther* 1988; 68: 1887–902.
20. Duffy J, Patout C. Management of the insensitive foot in diabetes: lessons learned from Hansen's Disease. *Military Medicine* 1990; 155: 575–9.
21. Rith-Najarian S, Stolusky T, Gohdes D. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. *Diabetes Care* 1992; 15: 1386–9.
22. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.07.2011 №823н «Об утверждении классификации технических средств реабилитации (изделий) в рамках федерального перечня реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду, в целях определения размера компенсации за технические средства реабилитации (изделия), приобретенные инвалидами (ветеранами) за собственный счет, и (или) оплаченные за счет собственных средств услуги по их ремонту». Рос. газета. 2011; 5598. / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia Rossiiskoi Federatsii ot 28.07.2011 №823n «Ob utverzhdenii klassifikatsii tekhnicheskikh sredstv reabilitatsii (izdelii) v ramkakh federal'nogo perechnia reabilitatsionnykh meropriiatii, tekhnicheskikh sredstv reabilitatsii i uslug, predostavliaemykh invalidu, v tseliakh opredeleniia razmera kompensatsii za tekhnicheskie sredstva reabilitatsii (izdeliia), priobretennye invalidami (veteranami) za sobstvennyi schet, i (ili) oplachennyye za schet sobstvennykh sredstv uslugi po ikh remontu». Ros. gazeta. 2011; 5598. [in Russian]
23. Постановление Правительства Российской Федерации от 07.04.2008 №240 «О порядке обеспечения инвалидов техническими средствами реабилитации и отдельных категорий граждан из числа ветеранов протезами (кроме зубных протезов), протезно-ортопедическими изделиями». Рос. газета. 2008; 4638. / Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 07.04.2008 №240 «O poriadke obespecheniia invalidov tekhnicheskimi sredstvami reabilitatsii i otdel'nykh kategorii grazhdan iz chisla veteranov protezami (krome zubnykh protezov), protezno-ortopedicheskimi izdeliiami». Ros. gazeta. 2008; 4638. [in Russian]
24. Dahmen R, Haspels R, Koomen B et al. Therapeutic footwear for the neuropathic foot: an algorithm. *Diabet Care* 2001; 24: 705–9.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бреговский Вадим Борисович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ СЗФМИЦ, врач-подиатр Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра СПб ГБУЗ ГКДЦ №1. E-mail: [podiatr@inbox.ru](mailto:podiatr@inbox.ru)

**Демина Анастасия Геннадьевна** – ст. науч. сотр. НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ СЗФМИЦ, врач-подиатр Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра СПб ГБУЗ ГКДЦ №1

**Карпова Ирина Альбертовна** – канд. мед. наук, зав. Санкт-Петербургским территориальным диабетологическим центром СПб ГБУЗ ГКДЦ №1, гл. диабетолог Комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга

## Эффективность и безопасность саксаглиптина: ответы, полученные в исследовании SAVOR

Интервью с доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, директором Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России **Мариной Владимировной Шестаковой**

### Efficacy and safety of saxagliptin: replies received in SAVOR trial

Interview with Shestakova Marina Vladimirovna – MD, professor, corresponding member of RAS, director of Institute of Diabetes FSI Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

#### – Марина Владимировна, что стало отправной идеей организации исследования SAVOR?

– Одна из основных тревог врачебного сообщества – это, конечно, растущая эпидемия сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как основной причины смертности больных СД, прежде всего типа 2 (СД 2). И если за последние 50 лет развития диабетологии частоту развития микрососудистых осложнений диабета – ретино- и нефропатию – удается постепенно снижать, то частоту макрососудистых осложнений пока снизить не удается. И во всем мире сейчас ведется целая серия крупномасштабных рандомизированных клинических исследований, которые направлены на то, чтобы оценить сердечно-сосудистую безопасность новых классов сахароснижающих препаратов у больных СД 2. Это основная забота эндокринологов-диабетологов. SAVOR – одно из таких исследований, оно задумывалось как исследование, уточняющее сердечно-сосудистую безопасность препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), а именно саксаглиптина, у больных СД 2.

#### – Расскажите, пожалуйста, об этом исследовании.

– SAVOR – это крупномасштабное исследование, возможно, самое масштабное из проводимых за последние годы в области диабетологии. Оно включало в себя почти 16,5 тыс. пациентов с СД 2 из 26 стран мира, в том числе Россию. Я являлась национальным координатором исследования SAVOR по России. Наша страна внесла весомый вклад в это исследование, набрав 900 пациентов в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Екатеринбурге, Казани и Саратове.

Целью исследования было получение ответов на два основных вопроса. Первый вопрос – является ли добавление препарата саксаглиптина к основной сахароснижающей терапии безопасным с точки зрения сердечно-сосудистых исходов (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) в сравнении с плацебо? Другими словами, повлияет ли дополнение лечения этим препаратом на частоту развития сердечно-сосудистых событий. Если же будет доказана безопасность саксаглиптина, то вторая очень амбициозная задача была – определить, имеет ли саксаглиптин преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо, т.е. обладает ли саксаглиптин кардиопротективным эффектом у больных СД 2.

#### – Кто был включен в исследование, каким был его дизайн?

– В исследование были включены больные СД 2 с уровнем гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) от 6,5 до 12% двух категорий. К первой категории относились пациенты в возрасте старше 55 лет (мужчины) или старше 60 лет (женщины), имеющие факторы риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, курение), однако в их анамнезе не было указаний на перенесенные сердечно-сосудистые события.

Другая категория лиц, которая включалась в исследование, – пациенты в возрасте старше 40 лет, но с уже установленными ССЗ. При этом факт перенесенного ССЗ дол-

жен был быть подтвержден документально. К перечню таких заболеваний могли быть отнесены:

- стабильная ишемическая болезнь сердца (перенесенный инфаркт миокарда более чем за 2 мес до включения; стентирование или шунтирование 2 артерий и более или подтвержденный стеноз 50% и более 2 артерий или более);

или

- окклюзия сонных артерий (перенесенный ишемический инсульт более чем за 2 мес до исследования);

или

- окклюзия периферических артерий (перемежающаяся хромота, плече-лодыжечный индекс менее 0,9, операция ревазуляризации или ампутации).

Всех набранных в исследование пациентов разделили на две группы примерно по 8 тыс. человек. Часть больных получали дополнительно к тому сахароснижающему лечению, которое было им прописано врачами, саксаглиптин, а другая часть получала плацебо. Конечно, ни врач, ни больной не знали, что они применяют – плацебо или активный препарат. Дизайн представлен на рис. 1.

Две группы больных, одна из которых получала саксаглиптин, а другая – плацебо, были очень сходны по общеклиническим показателям: среднему возрасту (около 65 лет), соотношению женщин и мужчин, длительности диабета (около 10 лет), среднему HbA<sub>1c</sub> в начале исследования (8%), по тем сердечно-сосудистым факторам, которые были критериями включения, и т.д. Также были сходны показатели функции почек у пациентов обеих групп: большинство имели нормальную функцию почек или начальное снижение функции почек (84,4%).

#### – Марина Владимировна, были какие-то требования к лечению пациентов, включенных в исследование?

– Добавление саксаглиптина ни в коем случае не мешало ранее назначенной терапии. Врач назначал пациенту то, что считал нужным, вплоть до инсулина. Единственным исключением было применение терапии агонистами глюкагоноподобного пептида или ингибиторами ДПП-4 в течение 6 мес, предшествующих включению. Большая часть пациентов – более 95% – исходно получали разные сахароснижающие препараты: метформин, инсулин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы. Небольшое число пациентов были без какой-либо предшествующей терапии, и им был добавлен только саксаглиптин. Необходимо отметить, что большинство пациентов получали многофакторное лечение: статины были назначены почти 80% больных в обеих ветвях исследования, ацетилсалициловая кислота – по 75%, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, получали 83% больных в каждой группе.

#### – Какова была продолжительность исследования?

– Среднее время наблюдения составило 2,1 года. Изначально планировался более продолжительный период ис-



следования – 5 лет, но оно закончилось раньше, поскольку критерием окончания исследования служило достижение определенного количества конечных точек, т.е. случившихся сердечно-сосудистых событий. Когда это количество было достигнуто, исследование в обеих ветвях было завершено. Совокупное количество конечных точек было достигнуто быстрее, чем ожидалось, – через 2,1 года. Причина быстрого наступления негативных событий кроется в тяжести набранных пациентов.

#### – Какие результаты были получены в отношении кардиоваскулярной безопасности?

– В отношении первичной конечной точки (частота сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и нефатального мозгового инсульта) была доказана абсолютная безопасность применения саксаглиптина, поскольку частота этих событий в группе саксаглиптина и группе плацебо совпала на протяжении всего исследования (рис. 2). Это значит, что добавление саксаглиптина к терапии больных СД 2 никак не ухудшило сердечно-сосудистый прогноз. Конечно же, с одной стороны, это всех удовлетворило, поскольку доказало, что этот препарат никоим образом не обладает какой-либо сердечно-сосудистой опасностью, кардиотоксичностью. Но, с другой стороны, были надежды выявить наличие кардиопротективных эффектов саксаглиптина. Мы ожидали, что, возможно, частота сердечно-сосудистых событий на саксаглиптине окажется меньшей, чем в группе плацебо, но этого не произошло. Поэтому медицинский мир поделился на оптимистов и пессимистов. Оптимисты радуются современному совершенно безопасному сахароснижающему препарату. А пессимистам недостает кардиопротективного эффекта этого лекарственного средства.

Активно обсуждается еще одна неожиданная находка, обнаруженная в ходе исследования SAVOR: у пациентов, получавших саксаглиптин, оказалась достоверно выше частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – СН (не смертности, а только госпитализаций). Проанализировав эту подгруппу больных, исследователи пришли к выводу, что показатель частоты госпитализаций несколько выше у пациентов, которые уже имели достаточно тяжелые стадии СН до включения в исследование. Важно отметить, что это обстоятельство никаким образом не влияло на частоту смертности от сердечно-сосудистых причин, в том числе от СН; среди случаев сердечно-сосудистой смерти не отмечалось дисбаланса по смертям из-за СН [44 (0,5%) и

40 (0,5%) для саксаглиптина и плацебо соответственно], кроме того, не было отмечено статистической разницы в общей смертности между группами (см. рис. 2, 3, табл. 1).

#### – Марина Владимировна, какие результаты были получены в отношении контроля гликемии?

– Исследование показало, что добавление саксаглиптина через 2 года лечения приводило к лучшему контролю гликемии, чем он был у пациентов на плацебо. Разница в уровне HbA<sub>1c</sub> составляла к концу исследования в среднем 0,3% (7,8% на плацебо и 7,5% на саксаглиптине;  $p < 0,001$ ). Пессимисты говорят, что разница в 0,3% невелика. Я с этим не согласна. На мой взгляд, это прекрасный результат. Ведь пациенты получали достаточно интенсивную сахароснижающую терапию, включая инсулинотерапию, но при этом добавление саксаглиптина позволяло снизить уровень HbA<sub>1c</sub> дополнительно на 0,3%. Конечно же, это говорит о высокой эффективности саксаглиптина (рис. 4).

Кроме того, как показал анализ исследования, число больных, достигших уровня HbA<sub>1c</sub> < 7%, было более высоким в группе пациентов, получавших саксаглиптин (36%), в сравнении с пациентами в группе плацебо (28%); рис. 5.

#### – Марина Владимировна, в прессе некоторое время назад были публикации, предполагающие возможную связь между применением ингибиторов ДПП-4 и развитием заболеваний поджелудочной железы (панкреатита, рака). Проводился ли анализ в этом направлении?

– Да, такая дискуссия имела место, и, конечно, исследователи не могли обойти стороной эту тему. Я считаю, что исследование SAVOR поставило окончательную точку в этом обсуждении. Никакой дополнительной опасности развития острых, хронических или рецидивирующих панкреатитов или рака поджелудочной железы при применении саксаглиптина не выявлено. Частота панкреатитов не различалась в группе плацебо и группе саксаглиптина. А число случаев рака поджелудочной железы оказалось даже меньше в группе саксаглиптина, правда, недостоверно. Можно сказать, этот вопрос закрыт.

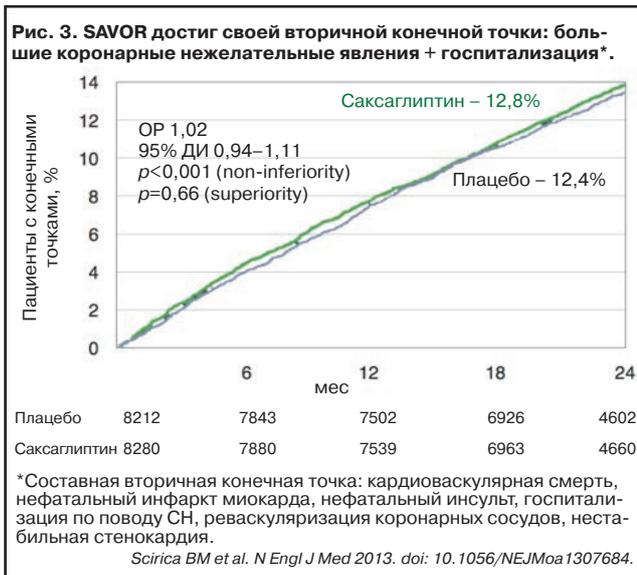
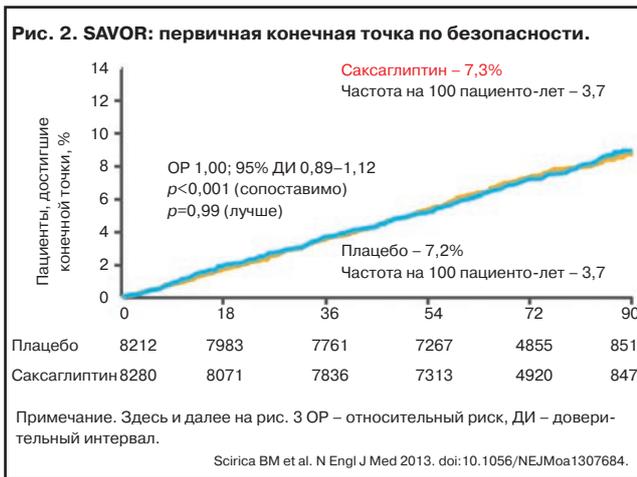
Нужно отметить, что другие параметры безопасности применения саксаглиптина также анализировались, и никаких дополнительных рисков со стороны крови, костной системы, кожи, нарушений печени и почек, возможных инфекций по сравнению с плацебо выявлено не было.

#### – Повышается ли риск гипогликемий при добавлении саксаглиптина к другой сахароснижающей терапии?

– В группе саксаглиптина частота гипогликемий была чуть выше, чем в группе плацебо, но только у тех пациентов, которые вместе с саксаглиптином получали либо препараты сульфонилмочевины, либо инсулин. И это вполне понятно и объяснимо. Однако госпитализация вследствие гипогликемии была нечастой и сопоставимой между группами (табл. 2).

#### – Пожалуйста, подведите основные итоги исследования SAVOR.

– В ходе данного крупного исследования были получены результаты по первичным и вторичным конечным точкам. Результаты позволяют сделать вывод о том, что препарат саксаглиптин доказанно является абсолютно безопасным с точки зрения сердечно-сосудистых событий. Он также является безопасным с точки зрения развития патологий других органов и систем – панкреатитов, как острых, так и хронических, рака поджелудочной железы, заболеваний печени, костной системы и т.д. Саксаглиптин является эффективным препаратом, контролирующим уровень гликемии и дающим дополнительные возможности в отношении снижения гликемии в составе комбинированной тера-



**Таблица 1. Вторичная конечная точка эффективности – общая смертность**

| Конечная точка   | 2-летняя частота события |                  | Отношение рисков (95% ДИ) | p    |
|------------------|--------------------------|------------------|---------------------------|------|
|                  | саксаглиптин (n=8280)    | плацебо (n=8212) |                           |      |
| Общая смертность | 420 (4,9%)               | 378 (4,2%)       | 1,11 (0,96–1,27)          | 0,15 |

Не отмечено статистической разницы в общей смертности между группами.

Scirica BM et al. N Engl J Med 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

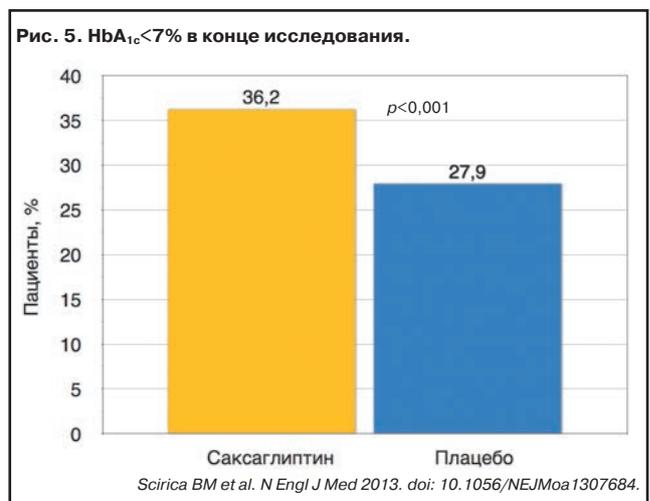
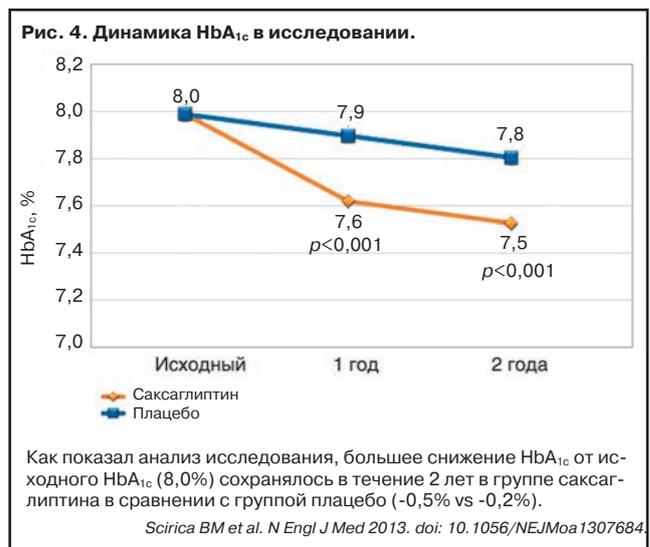
**Таблица 2. Гипогликемия**

| Конечная точка                    | Пациенты, %           |                  | p      |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------|--------|
|                                   | саксаглиптин (n=8280) | плацебо (n=8212) |        |
| Любые гипогликемии*               | 15,3                  | 13,4             | <0,001 |
| • тяжелые**                       | 2,1                   | 1,7              | 0,047  |
| • легкие***                       | 14,2                  | 12,5             | 0,002  |
| Госпитализация из-за гипогликемии | 0,6                   | 0,5              | 0,33   |

\*Пациенты могли иметь несколько разных событий.  
\*\*Тяжелые – потребовавшие активного вмешательства и помощи третьих лиц.  
\*\*\*Легкие – у пациента были симптомы гипогликемии, но он самостоятельно справился с ней в течение 30 мин приема углеводов или уровень глюкозы был менее 54 мг/дл независимо от наличия симптомов.

Scirica BM et al. N Engl J Med 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

пии. Самое важное: саксаглиптин – это препарат, улучшающий гликемический контроль без дополнительных рисков. Да, остается вопрос, требующий прояснения, – это частота госпитализаций по поводу СН. Мнение, сложившееся



сейчас в мире: саксаглиптин и другие ингибиторы ДПП-4, вероятно, не следует назначать пациентам, которые изначально имеют тяжелую стадию СН. Именно у этой категории больных мы пока воздержимся от назначения саксаглиптина. Никаких других ограничений по результатам исследования не выявлено. Можно сказать, что я отношусь к группе оптимистов и считаю, что проведено прекрасно спланированное исследование, которое ответило на основные вопросы, которые нас волновали в отношении сердечно-сосудистой безопасности и сахароснижающей эффективности препарата.

**– Марина Владимировна, в настоящее время на российском рынке существует препарат, сочетающий в себе саксаглиптин и метформин модифицированного высвобождения, который принимается 1 раз в сутки. Что вы можете сказать о перспективах такой комбинации?**

– Несомненно, такой препарат будет интересен и врачам, и пациентам. Это прекрасное сочетание. Метформин по всем международным и национальным алгоритмам сохраняет свои лидирующие позиции в лечении СД 2, он доказал свою эффективность и безопасность десятилетиями клинического применения, и, конечно, в сочетании с препаратом саксаглиптин мы получаем эффективную комбинацию с доказанной безопасностью применения. А уменьшая число таблеток и снижая кратность приема, мы повышаем приверженность наших пациентов предлагаемому лечению.

**– Марина Владимировна, благодарим Вас за интервью.**

# Контроль гликемии у больных с сочетанием сахарного диабета типа 2 и ишемического инсульта

Л.Г.Стронгин<sup>✉</sup>, И.Г.Григорян

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

В свете результатов клинических экспериментальных исследований, представленных в литературных источниках, а также данных собственных наблюдений рассмотрены подходы к контролю гликемии у больных сахарным диабетом типа 2 при сопутствующем инсульте. Инсульт является одной из главных причин смерти у больных сахарным диабетом, который утяжеляет течение мозговой катастрофы. Гипергликемия является одним из доказанных факторов такого отягощения и подлежит коррекции на всех стадиях инсульта. В острейшем периоде гипогликемизирующее вмешательство рекомендуется при гипергликемии более 10 ммоль/л и путем внутривенной инфузии инсулина поддерживается в диапазоне 7,8–10,0 ммоль/л. По мере стабилизации состояния осуществляется постепенный переход к сахароснижающей терапии, адекватной тяжести диабета. Целевой диапазон колебаний гликемии в большинстве случаев 6,0–10,0 ммоль/л. Учитывая важность предупреждения гипогликемий, особо рекомендуется использование метформина, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и аналогов инсулина при регулярном осуществлении самоконтроля гликемии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, инсульт, гликемический контроль, гипергликемия, инфузия инсулина, вторичная профилактика инсульта.

<sup>✉</sup>malstrong@mail.ru

**Для цитирования:** Стронгин Л.Г., Григорян И.Г. Контроль гликемии у больных с сочетанием сахарного диабета типа 2 и ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 35–39.

## Control of glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus and ischemic stroke

L.G.Strongin<sup>✉</sup>, I.G.Grigorian

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina i Pozharskogo, d. 10/1

The article deals with the results of clinical experimental studies, presented in literary sources, as well as observing their own approaches to the control of glycemia in patients with diabetes mellitus type 2 associated with stroke. Stroke is one of the main causes of death in patients with diabetes mellitus and is weighted by cerebral accident. Hyperglycemia is a proven trigger factor and the correction of hyperglycemia should be carried out at all stages of a stroke. In case of peracute period the hypoglycemic intervention is recommended when hyperglycemia above 10 mmol/l and we use the intravenous insulin infusion to maintain the range between 7.8-10.0 mmol/l. On the stabilization of condition of a patient we can observe the timely transition to antihyperglycemic therapy, to adequate diabetes course. Target range of glycemic fluctuations is 6.0-10.0 mmol/l in most cases. Taking into account the importance of preventing hypoglycemia, the application of metformin, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and insulin analogs with regular self-monitoring of glycemia is specially recommended.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, stroke, glycemic control, hyperglycemia, insulin infusion, secondary stroke prevention.

<sup>✉</sup>malstrong@mail.ru

**For citation:** Strongin L.G., Grigorian I.G. Control of glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus and ischemic stroke. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 35–39.

Инсульт – группа заболеваний, обусловленных острой сосудистой патологией мозга, характеризующихся внезапным исчезновением или нарушением мозговых функций, длящихся более 24 ч или приводящих к смерти. По констатации Всемирной организации здравоохранения 2004 г., инсульт является глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира.

В России ежегодно регистрируется около 500 тыс. инсультов, смертность от которых является одной из самых высоких в мире и занимает 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают примерно 1/2 заболевших. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, 1/3 перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [1]. Сахарный диабет (СД), и прежде всего СД типа 2 (СД 2), является важнейшим, вторым против артериальной гипертензии, фактором риска инсульта, а сам СД 2 часто ассоциируется с артериальной гипертензией, дислипидемией, гиперкоагуляцией, фибрилляцией предсердий. В силу этого у больных СД вероятность развития инсультов в 2–6 раз выше [2–4], но и существенно ухудшает прогноз. В Копенгагенском исследовании инсульта, в которое были включены 1135 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, из которых 223 (20%) имели СД, смертность при наличии СД была достоверно выше, чем при его отсутствии (24% против 17%). Хотя функциональный исход у выживших па-

циентов с СД и без него был сопоставим, пациенты с СД восстанавливались более медленно [5]. Высокая летальность при инсульте у больных СД 2 установлена и в работах отечественных клиницистов [6–8].

По данным Регистра сахарного диабета России за 2014 г., представленным в докладе главного эндокринолога страны академика РАН И.И.Дедова на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (24–27 февраля 2015 г., Москва), инсульт выступает в качестве важнейшей причины смерти: 22% больных СД погибают от этой причины, что составляет 35% от всех неблагоприятных исходов от кардиоваскулярных и цереброваскулярных причин.

Более тяжелое течение инсульта у больных СД связывают с целым рядом причин, среди которых нарушение микроциркуляции, автономная нейропатия, усиление перекисного окисления, повышение гемокоагуляции, выраженная эндотелиальная дисфункция, дислипидемия [9–12]. Среди них особое внимание привлекает такой управляемый фактор, как дисгликемия.

Под термином «дисгликемия» понимают любые отклонения характеристик концентрации глюкозы в крови от нормы. И если ранее их можно было свести к гипергликемии и гипогликемии, то в последние десятилетия выделен ряд дополнительных гликемических параметров (базальная и постпрандиальная гликемия, средняя гликемия в течение 3 мес, оцениваемая по гликированному гемоглобину – HbA<sub>1c</sub>, параметры вариабельности гликемии), нарушение которых также может рассматриваться как дисгликемия. Гипергликемия – наиболее изученный из этих параметров.

Из экспериментальных работ известно, что при ишемическом инсульте гипергликемия увеличивает зону обратной ишемии и способствует ее трансформации в инфаркт. Это происходит из-за накопления лактата и глутамата (в том числе и внесклеточно), усиления внутриклеточного ацидоза, повреждения клеточных мембран нейронов и глии, гибели потенциально жизнеспособных нейронов в зоне ишемии [13, 14]. Кроме того, она неблагоприятно влияет на исходы инсульта посредством повышения концентрации медиаторов воспаления, перекисного окисления липидов, усиления эндотелиальной дисфункции, тромбообразования, подавления образования оксида азота и уменьшения кровотока. Гипергликемия способствует нарушению гематоэнцефалического барьера, формированию отека мозга и геморрагической трансформации после тромболитического [15, 16]. Гипергликемия вызывает увеличение частоты нозокомиальных инфекций – происходит ухудшение процессов репарации из-за подавления клеточных и гуморальных звеньев иммунитета (миграция лейкоцитов, фагоцитоза, снижения числа Т-клеток CD4+ и CD8+, нарушения фиксации комплемента и функции иммуноглобулинов); усиление системного воспалительного ответа из-за образования свободных кислородных радикалов; избыточная продукция цитокинов и других медиаторов воспаления [17, 18].

Во многих клинических работах показано, что высокая гипергликемия при поступлении [7, 19, 20], как и декомпенсация диабета в период, предшествующий инульту [21], ассоциированы с худшим прогнозом последнего. Определенный диссонанс в, казалось бы, очевидные положения вносит крупное исследование [22], в котором не было установлено ухудшения прогноза инсульта при превышении уровня гликемии 7,3 ммоль/л при поступлении как среди больных диабетом, так и среди пациентов без СД в анамнезе. На наш взгляд, это свидетельствует о том, что, очевидно, не всякая гипергликемия ухудшает прогноз, а лишь превышающая определенный порог. Во всяком случае, в наших исследованиях гипергликемия выше 16 ммоль/л при поступлении больных с инсультом в отделение нейрореанимации была неблагоприятным прогностическим фактором в отношении 6-месячной выживаемости [23]. Это же отражено в рекомендациях Европейской организации по изучению инсульта (ESO, 2008), которые предлагают начинать сахароснижающее лечение у пациентов с инсультом только при повышении уровня гликемии более 10,0 ммоль/л [24]. В этом случае из числа нуждающихся в коррекции гликемии исключаются практически все пациенты без СД в анамнезе, с так называемой стресс-гипергликемией, при которой концентрация глюкозы крови (ГК), как правило, не превышает 11 ммоль/л. В нашей практике для диагностики стресс-гипергликемии наряду с уровнем глюкозы в венозной крови используется также уровень  $HbA_{1c}$ , отражающего уровень гликемии за три предшествующих месяца: диагностический критерий СД –  $HbA_{1c} > 6,5\%$ , как это следует из современных рекомендаций по диагностике диабета [25].

Контроль гликемии у больных с инсультом, поступивших в палату интенсивной терапии, осуществляется инсулином, причем, согласно современным американским рекомендациям [26], должна применяться внутривенная инсулинотерапия (ВВИТ). Наши исследования [27, 28] также показали, что ВВИТ при строгом поддержании гликемии в диапазоне 7,8–10,0 ммоль/л, как это рекомендовано Национальным руководством по эндокринологии [29], обеспечивает лучший прогноз инсульта, чем использование подкожной инсулинотерапии (ПКИТ).

Для проведения ВВИТ используется дозатор (инфузомат), который заполняется раствором инсулина короткого действия из расчета 50 ед. на 50 мл физиологического раствора натрия хлорида. В этом случае в 1 мл инфузионного

раствора содержится 1 ед. инсулина, что удобно для дозирования. В нашей практике «антиадсорбционные» добавки к инфузионному раствору, в том числе альбумин или кровь пациента, не применялись. При внутривенной инфузии не установлено преимуществ ультракоротких аналогов инсулина перед обычным генно-инженерным инсулином короткого действия. Инфузомат для инфузии инсулина обычно включается в состав инфузионных станций (см. рисунок).

При проведении ВВИТ должен быть обеспечен частый контроль гликемии: не реже 1 раза в час. Более редкое измерение возможно только в периоды стабильной концентрации глюкозы в крови, что бывает не очень часто. В нашей практике для контроля гликемии применяются глюкометры, допущенные для использования в лечебно-профилактических учреждениях. Дважды в сутки проводятся также перекрестные измерения крови в плазме венозной крови, выполняемые на лабораторных анализаторах.

Если больной не находился на инсулинотерапии в предшествующий период, инфузию начинают при уровне гликемии 10 ммоль/л и более. Если пациент находился на инсулинотерапии, то инфузию начинают и при меньших показателях.

Существует целый ряд «скользящих» шкал и компьютерных алгоритмов для дозирования инсулина, но их преимущества перед простыми правилами дозирования и друг перед другом не имеют достаточной доказательной базы. Эти правила весьма удачно сформулированы в изданной в 2011 г. книге [30]. В общем случае инфузию рекомендуется начинать со скоростью 1 МЕ/ч. Если уровень гликемии значительно превышает 11 ммоль/л, инсулинотерапия может начинаться с внутривенного болюса, из расчета: концентрация  $ГК/4 = \text{доза болюса в МЕ}$ . Заметим, что в нашей практике стартовое болюсное введение инсулина не использовалось. При уровне гликемии выше 14 ммоль/л стартовая скорость может быть определена  $ГК/4 = \text{скорость инфузии МЕ/ч}$ . В нашей практике, однако, мы не использовали стартовую скорость выше 2,5 ч у пациентов, ранее не получавших инсулин. Если провести параллели с пациентами палат интенсивной терапии хирургического профиля, то для контроля гликемии у больных с инсультом требуются значительно меньшие дозы инсулина.

У пациентов, ранее находившихся на инсулинотерапии, начальная скорость определяется как  $1/2$  суточной потребности в инсулине, деленная на 24. Если пациент использовал только базальный инсулин, то на 24 делится именно эта доза. При использовании инсулиновых смесей для расчета берется  $1/2$  суммарной суточной дозы.

Регулирование скорости инфузии осуществляется по изменению концентрации ГК, и играют роль не только ее значение в данный момент, но и скорость изменения. В большинстве случаев темп снижения быстрее 3–4 ммоль/ч не является оптимальным, а при приближении к 10 ммоль/л он должен быть меньшим. Особая осторожность необходима при достижении целевого диапазона 7,8–10 ммоль/л. Как правило, в этот момент скорость инфузии минимальна, особенно у пациентов, ранее не получавших инсулин. При снижении ГК менее 7,8 ммоль/л инфузия обычно прекращается, а при снижении до 6,1 ммоль/л она прекращается во всех случаях и начинается введение 10% раствора глюкозы со скоростью 100 мл/ч. В некоторых рекомендациях параллельное введение глюкозы начинается при более высоких уровнях ГК (10–13 ммоль/л), однако в своей практике мы избегали введения лишних растворов у обсуждаемой категории пациентов.

Как показали наши исследования, строгость поддержания гликемии именно в целевом диапазоне оказывает существенное влияние на исходы инсульта у больных СД 2. В табл. 1 приведены характеристики исхода острого ин-

**Больной с инсультом в отделении нейрореанимации сосудистого центра.**



сульты в зависимости от среднего уровня гликемии, поддерживаемого в первые 24 ч. Наряду со стационарной летальностью и 6-месячной выживаемостью для оценки использована динамика известных [31] неврологических шкал NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала оценки тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США) и BADLI (Barthel Activities of Daily Living Index) за время госпитализации. Из табл. 1 видно, что наилучшие результаты получены в диапазоне 7,7–9,7 ммоль/л, это фактически, с учетом относительно небольшой выборки нашего исследования, соответствует рекомендованному диапазону 7,8–10,0 ммоль/л. Таким образом, требование поддержания гликемии в определенном, и притом достаточно узком, диапазоне существенно отличает инсулинотерапию больных СД 2 в остром периоде инсульта от ведения больных, госпитализированных в палаты интенсивной терапии в связи, например, с хирургическими заболеваниями [32] или даже инфарктом миокарда [33].

При коррекции скорости введения инсулина надо учитывать разные варианты зондового и парентерального питания. Как правило, все смеси имеют указания на количество хлебных единиц (ХЕ) или количество углеводов, которое легко может быть преобразовано в ХЕ. Это позволяет увеличить скорость введения в период введения смеси. В нашей практике первоначально мы добавляли не больше 1 МЕ на 1 ХЕ, распределяя на время введения парентеральных смесей и время введения +1–2 ч после окончания введения. Дальше скорость корректировалась по гликемии. Рекомендуется также мониторинг уровня калия плазмы каждые 4–6 ч или через 12 ч при стабильном уровне.

Если по какой-то причине обеспечить ВВИТ невозможно, то проводятся различные формы ПКИТ. Наиболее распространены в настоящее время дробные подкожные инъекции инсулина короткого действия, которые выполняются примерно каждые 3 ч. Согласно нашим исследованиям [23], оптимальный целевой диапазон гликемии при использовании ПКИТ находится в пределах 9,5–11,0 ммоль/л, т.е.

не совпадает с таковым при использовании ВВИТ. Контроль гликемии при ПКИТ обычно не столь частый, как при ВВИТ, но не может быть реже частоты инъекций. Как мы уже отмечали, по нашим данным, исходно инсульта у больных СД 2 при ПКИТ хуже, чем при ВВИТ. Это подтверждается и другими работами [34]. Не исключено, что эффективность ПКИТ может быть улучшена за счет применения непрерывной подкожной инфузии инсулина (помповой терапии), однако такой опыт пока невелик.

ВВИТ, как правило, завершается при переводе пациента из палаты интенсивной терапии в неврологическое отделение. Пациент переводится на подкожные инъекции инсулина за 1–2 ч до прекращения инфузии. Режим инсулинотерапии, как и то, на какой терапии пациент будет выписан из стационара, решается строго индивидуально. В табл. 2 приведены некоторые основания для решения вопроса о сахароснижающей терапии после перевода из палаты интенсивной терапии и после выписки из стационара. Из нее следует, что стратегия терапии во многом определяется предшествующим лечением и его результатами. Перевод с инсулинотерапии тех пациентов, которые с очевидностью могут лечиться оральными средствами, может осуществиться уже в первую неделю пребывания в палате неврологического отделения. В других случаях это может выполняться уже в центрах нейрореабилитации или при амбулаторном лечении.

Рекомендации Международной федерации диабета [35] устанавливают оптимальные уровни гликемии для больных, перенесших инсульт, 6,0–10,0 ммоль/л, что примерно соответствует уровню  $HbA_{1c} < 7,0–7,5\%$ . Для наиболее тяжелых больных с малой ожидаемой продолжительностью жизни диапазон допустимых значений в течение суток расширяется: 6,0–15,0 ммоль/л. В рекомендациях особо подчеркивается необходимость избегать гипогликемий. Именно по этой причине уровень гликемии 6,0 ммоль/л является той «красной чертой», которую нельзя перейти ни в коем случае.

Безусловно, важнейшую роль для безопасного контроля играют обучение пациентов и налаживание тщательного самоконтроля гликемии. У пациентов, имеющих функциональные нарушения, необходимую помощь должны оказать лица, осуществляющие уход за ними. При этом надо придерживаться правила: невозможность необходимой частоты самоконтроля должна иметь следствием разумное повышение допустимых верхних границ целевого диапазона, а не увеличение частоты гипогликемий.

Безопасность сахароснижающей терапии зависит также от используемых сахароснижающих средств. Современные аналоги инсулина ультракороткого и ультрадлительного действия обеспечивают меньшую частоту гипогликемий и меньшую вариабельность гликемии по сравнению с рекомбинантными человеческими инсулинами. С точки зрения прогноза у пожилых ослабленных сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией больных это оказывается важнее, чем само по себе снижение  $HbA_{1c}$  [36].

Опасность гипогликемий неодинакова и у разных классов пероральных сахароснижающих средств. Метформин редко вызывает гипогликемии, а тяжелые гипогликемии при его применении практически не встречаются. У этого препарата есть доказанный эффект снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Сам по себе перенесенный инсульт не является противопоказанием к применению метформина. В нашей практике мы начинаем (или возобновляем) прием этого препарата через месяц после инсульта. Но, конечно, следует помнить, что у данного препарата есть противопоказания, которые нередко встречаются у пожилых людей, к которым в значительной мере относится рассматриваемый контингент. Безусловно, следует проявлять осторожность при применении препара-

**Таблица 1. Исходы инсульта у больных СД 2 в зависимости от средней гликемии в первые 24 ч пребывания в палате интенсивной терапии при применении ВВИТ**

| Показатель                     | Средняя гликемия, ммоль/л |         |      | p     |
|--------------------------------|---------------------------|---------|------|-------|
|                                | ≤7,7                      | 7,8–9,7 | >9,7 |       |
| Динамика по шкале NIHSS, баллы | 8                         | 14      | 10   | 0,03  |
| Динамика по шкале BADLI, баллы | 38                        | 54      | 35   | 0,045 |
| Стационарная летальность, %    | 55,5                      | 5,9     | 30,0 | <0,01 |
| 6-месячная выживаемость, %     | 33,3                      | 89,0    | 60,0 | <0,01 |

Таблица 2. Алгоритм выбора варианта сахароснижающей терапии у больных с сочетанием СД 2 и инсульта

| Предшествующее лечение   | Способ контроля гликемии                 |   |   |
|--|--|---|---|
|  | помповая инсулинотерапия                 | неврологическое отделение               | центр реабилитации, поликлиника                       |
| Инсулинотерапия  | Постоянная внутривенная инфузия инсулина | Базисно-болюсная инсулинотерапия        | Инсулинотерапия с ориентацией на предшествующую схему |
| Многокомпонентная пероральная терапия в максимальных и субмаксимальных дозах                             |  |   | Пероральная терапия, возможно включение инсулина      |
| Монотерапия или двухкомпонентная терапия в средних и малых дозах или отсутствие медикаментозного лечения |  | Инсулинотерапия или пероральная терапия | Пероральная терапия                                   |

тов сульфонилмочевин. Предпочтительнее при этом реже приводящие к гипогликемии гликлазид и глимепирид, но и их лучше не использовать в максимальной дозе. Класс ингибиторов дипептилпептидазы-4 (ДПП-4) обретает все большую популярность за счет редкости гипогликемий и благоприятного влияния на вариабельность гликемии. В крупных исследованиях SAVOR и EXAMINE установлено, что саксаглиптин и алоглиптин не повышают риска кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта и нефатального инсульта [37, 38].

В оригинальном отечественном исследовании [39] проведено сравнение эффективности и безопасности препаратов сульфонилмочевин и препарата из класса ингибиторов ДПП-4 ситаглиптина во вторичной профилактике инсульта. В исследование включены 214 пациентов с СД 2, перенесших ишемический инсульт. Все пациенты были разделены на две сопоставимые по основным характеристикам инсульта и СД 2 группы: 105 и 109 человек соответственно. В обеих группах препараты сравнения комбинировались с метформин. Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, как и другие средства в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению инсульта, не различались в обеих группах. Больные наблюдались в течение года. В результате в обеих группах индивидуальные целевые значения HbA<sub>1c</sub> были достигнуты в течение 3–6 мес, но гипогликемии в группе сульфонилмочевин наблюдались у 21%, а в группе ситаглиптина – у 1% пациентов ( $p < 0,001$ ). У 53% пациентов в группе сульфонилмочевин отмечена прибавка массы тела, а в группе ситаглиптина – ни в одном случае. Но самое главное, за время наблюдения в 1-й группе были зарегистрированы повторные ишемические инсульты – у 35 (33%) пациентов, во 2-й группе – у 12 (11%), летальность в 1-й группе – 3 (3%) пациента, во 2-й – 0%.

Итак, главным фактором для выбора средств сахароснижающей терапии у больных СД 2, перенесших инсульт, является их безопасность. С этой точки зрения предпочтительнее может быть отдано аналогам инсулина (у больных, нуждающихся в инсулинотерапии), а для пациентов на пероральной терапии – метформину и ингибиторам ДПП-4. Вместе с тем вопрос о классах пероральных сахароснижающих средств, которые целесообразно применять у больных, перенесших инсульт, далек от окончательного разрешения и требует дальнейших исследований.

### Заключение

- Больные СД 2 в сочетании с инсультом нуждаются в адекватном контроле гликемии.
- В остром периоде инсульта в условиях палаты интенсивной терапии предпочтительна внутривенная инфузия инсулина с поддержанием гликемии в диапазоне 7,8–10,0 ммоль/л.
- После достижения стабилизации состояния пациентов осуществляется постепенный переход на повседневную сахароснижающую терапию, которая выбирается с учетом доинсультного лечения. Целевой уровень HbA<sub>1c</sub> для этих больных составляет менее 7,0–8,0% и

определяется в соответствии с отечественными рекомендациями.

- При выборе сахароснижающих средств предпочтение отдается наиболее безопасным, прежде всего в отношении гипогликемий, препаратам.
- Все больные нуждаются в терапевтическом обучении и осуществлении регулярного самоконтроля гликемии.

### Литература/References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007; 107 (8): 4–10. / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. Problema insul'ta v Rossiiskoi Federatsii: vremia aktivnykh sovmestnykh deistvii. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2007; 107 (8): 4–10. [in Russian]
2. Виленский Б.С. Инсульт – современное состояние проблемы. Неврол. журн. 2008; 2: 4–10. / Vilenskii B.S. Insul't – sovremennoe sostoianie problemy. Nevrol. zhurn. 2008; 2: 4–10. [in Russian]
3. Какорин С.В. и др. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2013; 1: 63–70. / Kakorin S.V. i dr. Ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashcheniia u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Sakharnyi diabet. 2013; 1: 63–70. [in Russian]
4. Wolfe CD et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. Stroke 2000; 31: 2074–9.
5. Jorgensen H. The Copenhagen Stroke Study. Stroke in patients with diabetes. Stroke 1994; 25: 1977–84.
6. Батышева Т.Т., Рыжак А.А., Новикова Л.А. Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом. Лечащий врач. 2004; 1: 8–10. / Batsheva T.T., Ryzhak A.A., Novikova L.A. Osobennosti ONMK u bol'nykh sakharnym diabetom. Lechashchii vrach. 2004; 1: 8–10. [in Russian]
7. Вагалова Г.Р. и др. Особенности течения острого ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа. Казанский мед. журн. 2008; 89 (6): 795–800. / Vagapova G.R. i dr. Osobennosti techeniia ostrogo ishemicheskogo insul'ta u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Kazanskii med. zhurn. 2008; 89 (6): 795–800. [in Russian]
8. Стронгина М.Л. Клинико-патогенетические особенности неврологических нарушений при метаболическом синдроме у больных сахарным диабетом 2 типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2005. / Strongina M.L. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti neurologicheskikh narushenii pri metabolicheskom sindrome u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod, 2005. [in Russian]
9. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2011. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniia. M.: MIA, 2011. [in Russian]
10. Чугунова Л.А., Шестакова М.В. Возможности профилактики инсульта при сахарном диабете 2 типа. Место статинов. Рус. мед. журн. 2007; 15 (27): 2109–13. / Chugunova L.A., Shestakova M.V. Vozmozhnosti profilaktiki insul'ta pri sakharnom diabeto 2 tipa. Mesto statinov. Rus. med. zhurn. 2007; 15 (27): 2109–13. [in Russian]
11. Какорин С.В., Карамышев Д.В., Мкртумян А.М. Острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. Сердце. 2010; 2: 97–101. / Kakorin S.V., Karamyshv D.V., Mkrtumian A.M. Ostryi infarkt miokarda u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Serdtse. 2010; 2: 97–101. [in Russian]
12. Gonzalez Hernandez A, Fabre Pi O, Lopez Fernandez JC. Risk factors, etiology and prognosis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. Rev Clin Esp 2008; 208 (11): 546–50.
13. Auer RN. Insulin, blood glucose levels, and ischemic brain damage. Neurology 1998; 51 (3; Suppl. 3): 39–43.

14. Selvarajah D, Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2006; 6 (6): 431–8.
15. Prakash A, Matta BF. Hyperglycaemia and neurological injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21 (5): 565–9.
16. Guldikien B, Demir M, Guldikien S et al. Oxidative stress and total antioxidant capacity in diabetic and nondiabetic acute ischemic stroke patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15 (6): 695–700.
17. Медведев А.В. Клинико-прогностическое значение транзиторной гипергликемии в остром периоде ишемического инсульта. Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль, 2006; с. 441. / Medvedev A.V. Kliniko-prognosticheskoe znachenie tranzitornoj giperglikemii v ostreishem periode ishemicheskogo insul'ta. Materialy IX Vserossiiskogo s'ezda nevrologov. Iaroslavl', 2006; s. 441. [in Russian]
18. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И.Гусева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / *Nevrologiia. Natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. E.I.Guseva. M.: GEOTAR-Meditsina, 2009. [in Russian]
19. Capes SE et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–32.
20. Johnston KC et al. Glucose regulation in acute stroke patients (GRASP) trial a randomized pilot trial. *Stroke* 2009; 40 (12): 3804–9.
21. Lei C et al. Association between hemoglobin A1C levels and clinical outcome in ischemic stroke patients with or without diabetes. *J Clin Neurosci* 2015; 22 (3): 498–503.
22. Ntaios G et al. Persistent hyperglycemia at 24–48 h in acute hyperglycemic stroke patients is not associated with a worse functional outcome. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32 (6): 561–6.
23. Стронгин Л.Г. и др. Ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа факторы,отячающие прогноз инсульта, и роль инсулинотерапии. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. М., 2015; с. 150. / Strongin L.G. i dr. Assotirovannye s sakharnym diabetom 2 tipa faktory, otiagchajushchie prognoz insul'ta, i rol' insulinoterapii. Sbornik tezisov VII Vserossiiskogo diabetologicheskogo kongressa. M., 2015; s. 150. [in Russian]
24. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 2008; 15: 1548.
25. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. Сахарный диабет. 2015; 1. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovo. Sakharnyi diabet. 2015; 1. [in Russian]
26. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119–31.
27. Strongin LG et al. Insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus during 24 hours of acute stroke: advantages of intravenous infusion. Abstracts of 48th Annual Meeting of the EASD 2012. *Diabetologia* 2012; 55 (Suppl. 1): S.12–3.
28. Стронгин Л.Г. и др. Инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа при остром периоде инсульта: значение метода введения инсулина. Проблемы эндокринологии. 2014; 60 (5): 4–8. / Strongin L.G. i dr. Insulinoterapiia sakharnogo diabeta 2-go tipa pri ostrom periode insul'ta: znachenie metoda vvedeniia insulina. Problemy endokrinologii. 2014; 60 (5): 4–8. [in Russian]
29. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 1072. / *Endokrinologija: natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. I.I.Dedova, G.A.Me'l'nichenko. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 1072. [in Russian]
30. Katsilambros N et al. Diabetic emergencies: Diagnosis and clinical management. 2011; 214.
31. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М., 2004. / Belova A.N. Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neurokhirurgii. M., 2004. [in Russian]
32. Комиссарова Е.С. и др. Интенсивная инсулинотерапия у больных хирургического профиля с сахарным диабетом 2 типа. Современные технологии в медицине. 2013; 5 (1): 64–9. / Komissarova E.S. i dr. Intensivnaia insulinoterapiia u bol'nykh khirurgicheskogo profilia s sakharnym diabetom 2 tipa. Sovremennye tekhnologii v meditsine. 2013; 5 (1): 64–9. [in Russian]
33. Стронгин Л.Г. и др. Эффективность строгого гликемического контроля в первые 24 ч острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2009; 49 (11): 17–21. / Strongin L.G. i dr. Effektivnost' strogogo glikemicheskogo kontrolia v pervye 24 ch ostrogo infarkta miokarda u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Kardiologija. 2009; 49 (11): 17–21. [in Russian]
34. Демидова И.Ю., Макова А.Г. Интенсивная инсулинотерапия при остром нарушении мозгового кровообращения. Фарматека. 2011; 3: 69–71. / Demidova I.Iu., Makova A.G. Intensivnaia insulinoterapiia pri ostrom narushenii mozgovogo krovoobrashcheniia. Farmateka. 2011; 3: 69–71. [in Russian]
35. Managing older people with type 2 diabetes. *IDF* 2012.
36. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. Сахарный диабет. 2014; 2: 76–82. / Klimontov V.V., Miakina N.E. Variabel'nost' glikemii pri sakharnom diabete: instrument dlia otsenki kachestva glikemicheskogo kontrolia i riska oslozhenii. Sakharnyi diabet. 2014; 2: 76–82. [in Russian]
37. Scirica BM et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369 (14): 1317–26.
38. White B et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327–35.
39. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Шкловский В.М. Вторичная профилактика ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа – роль сахароснижающей терапии. Вrach. 2012; 12: 45–50. / Shishkova V.N., Remennik A.Iu., Shklovskii V.M. Vtorichnaia profilaktika ishemicheskogo insul'ta u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa – rol' sakharnosnizhajushchei terapii. Vrach. 2012; 12: 45–50. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Стронгин Леонид Григорьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА. E-mail: malstrong@mail.ru

**Григорян Инесса Грантиковна** – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА

# Особенности развития острого и хронического воспаления верхних дыхательных путей у пациентов с сахарным диабетом

В.Н.Шишкова<sup>✉</sup>

ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. 109240, Россия, Москва, ул. Николаямская, д. 20, стр. 1

Сахарный диабет является значимым фоновым заболеванием, способствующим более частому развитию осложнений воспалительного характера. В обзоре представлены современные данные о структуре воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у пациентов с сахарным диабетом, особенностях их этиопатогенеза, возможностях терапии и профилактики.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, воспаление верхних дыхательных путей, контроль гликемии.

<sup>✉</sup>veronika-1306@mail.ru

**Для цитирования:** Шишкова В.Н. Особенности развития острого и хронического воспаления верхних дыхательных путей у пациентов с сахарным диабетом. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (4): 40–43.

## The characteristics of the development of acute and chronic inflammation of the upper respiratory tract in patients with diabetes mellitus

V.N.Shishkova<sup>✉</sup>

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Nikoloiamskaia, d. 20, str. 1

Diabetes mellitus is a significant background disease, associated with frequent complications of an inflammatory nature. The review deals with the modern data on structure of inflammatory diseases of the upper respiratory tract in patients with diabetes mellitus, the characteristics of etiopathogenesis, therapy and prevention opportunities.

**Key words:** diabetes mellitus, inflammation of the upper respiratory tract, control of glycemia.

<sup>✉</sup>veronika-1306@mail.ru

**For citation:** Shishkova V.N. The characteristics of the development of acute and chronic inflammation of upper respiratory tract in patients with diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (4):40–43.

Острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) являются актуальной проблемой современной медицины. В структуре сезонной заболеваемости взрослых и детей преобладают острые респираторные заболевания разной этиологии, протекающие с поражением ВДП, а также трахеи, бронхов и имеющие определенное сходство в развитии патогенеза и клинической симптоматики. В большинстве случаев первопричиной является респираторно-вирусная инфекция, которая оказывает целый спектр неблагоприятных действий, главными из которых являются нарушение мукоцилиарного клиренса и снижение местного иммунитета слизистых оболочек. Прямым следствием данного действия являются задержка патогенной бактериальной флоры на поверхности слизистой ВДП, ее колонизация и размножение. В ряде случаев могут присутствовать другие факторы, способствующие снижению местных защитных реакций слизистой или обсеменению патогенной флорой, не связанные с респираторно-вирусной инфекцией, а именно переохлаждение, переутомление, стресс, а также заболевания, значимо влияющие на состояние гуморального и клеточного звена иммунитета и характеризующиеся повышенной обсемененностью слизистой бактериальной флорой. Одними из таких заболеваний являются сахарный диабет (СД) и его скрытые латентные формы – предиабет (нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак).

Распространенность СД во всем мире достигла эпидемических уровней и продолжает неуклонно возрастать. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. в мире насчитывалось около 160 млн больных СД. Эпидемиологи ВОЗ прогнозируют, что к 2025 г. численность больных СД превысит 400 млн человек, из которых 80–90% составят больные СД типа 2 (СД 2) [1]. Возраст больных на момент дебюта заболевания СД 2 постепенно становится меньше, сдвиг отмечается с возраста 65 лет к более молодому – 40–45 лет, отмечается также тревожное повышение риска развития СД 2 у подростков и детей [2]. В крупных эпидемиологических исследованиях было убедительно показано, что диагностика патологических состояний гипергликемии только по уровню глюкозы крови

натощак, как ранее рекомендовалось Американской диабетической ассоциацией, приводит к недооценке истинной распространенности диабета более чем на 1/3.

В настоящее время общепринятыми диагностическими лабораторными критериями СД являются пороговые уровни гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой (табл. 1). Согласно современным представлениям нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак являются состояниями, способными прогрессировать с исходом в СД 2. В 1990-х годах эксперты ВОЗ предложили использовать новый термин – «предиабет», который объединил нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак. Сегодня в мире около 314 млн человек имеют предиабет, через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн человек. Именно они пополнят многомиллионную армию больных СД 2 уже в ближайшем будущем. Врачу любой специальности рекомендуется выявлять факторы риска развития СД 2 и проводить скрининг (табл. 2), поскольку рано выявленный предиабет и правильно предпринятые профилактические меры могут изменить судьбу пациента.

### Факторы риска развития СД 2 [3]:

- Возраст старше 45 лет.
- Избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела  $25 \text{ кг/м}^2$  и более\*).
- Семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2).
- Привычно низкая физическая активность.
- Нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе.
- Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе.
- Артериальная гипертензия (140/90 мм рт. ст. и более или медикаментозная антигипертензивная терапия).
- Холестерин липопротеидов высокой плотности 0,9 ммоль/л и менее и/или уровень триглицеридов 2,82 ммоль/л и более.
- Синдром поликистозных яичников.
- Наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

\*Применимо к лицам европеоидной расы.

Таблица 1. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013) [3]

| Время определения                          | Концентрация глюкозы, ммоль/л |                 |
|--|-------------------------------|-----------------|
|  | Цельная капиллярная кровь     | Венозная плазма |
| <i>Норма</i>                               |                               |                 |
| Натощак                                    | <5,6                          | <6,1            |
| и через 2 ч после ПГТТ                     | <7,8                          | <7,8            |
| <i>СД</i>                                  |                               |                 |
| Натощак,                                   | ≥6,1                          | ≥7,0            |
| или через 2 ч после ПГТТ,                  | ≥11,1                         | ≥11,1           |
| или случайное определение                  | ≥11,1                         | ≥11,1           |
| <i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>  |                               |                 |
| Натощак (если определяется)                | <6,1                          | <7,0            |
| и через 2 ч после ПГТТ                     | ≥7,8 и <11,1                  | ≥7,8 и <11,1    |
| <i>Нарушенная гликемия натощак</i>         |                               |                 |
| Натощак                                    | ≥5,6 и <6,1                   | ≥6,1 и <7,0     |
| и через 2 ч после ПГТТ (если определяется) | <7,8                          | <7,8            |

Примечание. ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

Учитывая такую высокую распространенность предиабета и СД, неудивительно, что с данной проблемой приходится сталкиваться специалистам разного профиля. Известно, что СД приводит к развитию многообразных метаболических расстройств, что является причиной развития поражения практически всех систем организма. Диабетические микро- и макрососудистые осложнения, такие как ретинопатия, нефропатия, атеросклероз сосудов сердца, головного мозга и конечностей, достаточно хорошо изучены и описаны, но состоянию иммунитета и заболеваниям ВДП при СД уделено не так много внимания.

Известно, что патология ВДП встречается у 59% больных СД, поэтому впервые диагноз СД нередко устанавливает оториноларинголог [4]. Лечение таких пациентов представляет собой непростую задачу как для оториноларинголога, так и эндокринолога. Гнойная инфекция усугубляет метаболические нарушения, быстро приводя к декомпенсации углеводного обмена и кетоацидозу, которые в свою очередь ухудшают течение инфекции, способствуют ее распространению и развитию серьезных осложнений. У пациентов с СД инфекции ВДП протекают более тяжело и торпидно. Печальный факт: 13% больных, скончавшихся от осложнений воспалительных заболеваний ВДП, страдали СД [5].

### Патогенетические основы развития воспалительных заболеваний ВДП у пациентов с СД

Повышенную восприимчивость к инфекциям у пациентов с СД связывают с нарушениями защитных функций иммунной системы, усилением клеточной адгезии микроорганизмов, наличием микро- и макроангиопатии, нейропатии, а также повышенной частотой консервативных и хирургических вмешательств [6]. Дополнительным фактором является склонность к катаболическим процессам. Так, изменяется синтез антител, снижается фагоцитарная активность макрофагов и лейкоцитов, ослабляется в целом регенерационная способность всех тканей, снижается барьерная функция слизистых оболочек. Изучение мукоцилиарного клиренса, являющегося основным защитным механизмом дыхательных путей, показало достоверное снижение этого показателя при СД [7]. Так, время назального мукоцилиарного клиренса у пациентов с СД было в 2,5 раза больше, чем у здоровых лиц, а pH носового секрета

был повышен до  $7,96 \pm 0,75$  (по сравнению с нормой  $6,43 \pm 0,67$ ) [8]. Больных СД характеризует повышенная обсемененность слизистой оболочки носа золотистым стафилококком. По данным В. Lipsky и соавт. [9], 30% диабетиков являются носителями *Staphylococcus aureus* в носовой полости по сравнению с 11% в общей популяции. Частота носительства *S. aureus* напрямую связана с уровнем гликированного гемоглобина и коррелирует с частотой госпитализаций [9–11]. Это позволяет предположить, что наибольшая вероятность назального носительства *S. aureus* существует у больных СД с неудовлетворительным гликемическим контролем. Слизистая полости рта и глотки под влиянием метаболических нарушений, свойственных СД, также претерпевает значительные изменения. Ксеростомия (сухость слизистой полости рта) является одним из самых известных симптомов СД, который встречается у большинства пациентов [12]. Показано, что возраст, пол и длительность заболевания практически не влияют на слюноотделение, однако у больных СД 2 с плохим контролем гликемии стимулированное слюноотделение околоушных желез было достоверно слабее, чем у здоровых людей и больных СД с удовлетворительным гликемическим контролем [13, 14]. У большинства больных СД также отмечается атрофия слизистой оболочки ВДП. Морфологические изменения характеризуются инфильтрацией слизистой оболочки лейкоцитами и лимфоцитами, десквамацией эпителиальных клеток, появлением участков низкоцилиндрического и даже плоского эпителия [15].

### Особенности течения острых и хронических заболеваний ВДП у больных СД

В структуре заболеваемости ВДП лидирующее место принадлежит острому синуситу (5–10%), занимающему по количеству назначаемых антибактериальных препаратов 5-е место в структуре общих гнойно-воспалительных заболеваний [16]. В России острый риносинусит ежегодно переносят 10 млн человек, впрочем, эта цифра считается заниженной, так как учитывает только тяжелые манифестированные формы [17]. Согласно данным американского эпидемиологического исследования NHIS, распространенность хронического синусита среди больных СД в возрасте 18–44 лет составляет 28,4% (34% при СД 1 и 25% при СД 2) по сравнению с 18,4% среди остального населения

Таблица 2. Скрининговые тесты: глюкоза плазмы натощак или ПГТТ с 75 г глюкозы [3]

| Возраст начала скрининга | Группы, в которых проводится скрининг                           | Частота обследования                       |
|--------------------------|---|--|
| Любой возраст            | Индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$ + один из факторов риска | При нормальном результате – 1 раз в 3 года |
|                          |   | Лица с предиабетом – 1 раз в год           |
| >45 лет                  | Нормальная масса тела в отсутствие факторов риска               | При нормальном результате – 1 раз в 3 года |

того же возраста [18]. Основными возбудителями острого риносинусита считаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (они высеваются из пазух примерно у 70–75% больных), а также *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* и др. Анаэробные бактерии выявляются в 4–11% случаев, и основными из них являются анаэробные стрептококки. При хронических синуситах чаще выявляются *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Actinomyces*, а также грибковые возбудители [19]. У пациентов с СД наиболее частыми возбудителями синусита являются грамположительные бактерии *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, грамотрицательные бактерии *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*; анаэробные *Proteus mirabilis*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* spp.; грибковые микроорганизмы родов *Aspergillus*, *Mucor* [20]. Развитие гнойного верхнечелюстного синусита у лиц с СД протекает на фоне снижения активности основных противомикробных факторов иммунитета, аффинности продуцируемых антител, опсонизирующих свойств сыворотки, фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов [21]. Снижение бактерицидности нейтрофилов связано с нарушениями как кислородзависимых, так и кислороднезависимых противомикробных систем.

Оториноларингологам хорошо известны и грибковые поражения ВДП у больных СД [21]. Больные СД уязвимы для быстрого прогрессирования инфекции ВДП и ее последующих осложнений. Клиническая картина гнойного гайморита у больных СД характеризуется длительным и вялым течением, вовлечением в процесс других придаточных пазух носа, атипичной рентгенологической картиной и частым развитием осложнений – риногенного менингита и флегмоны орбиты. Заболевание протекает на фоне выраженных изменений в иммунном статусе, которые затрагивают все звенья иммунитета, включая значительное снижение показателей фагоцитоза и увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов малого размера [22]. Заболеваемость хроническим тонзиллитом среди больных СД варьирует от 13 до 38% [4], он не только характеризуется нечеткостью фарингоскопических проявлений, но и оказывает отрицательное влияние на течение СД, вызывая декомпенсацию и нередко кетоацидоз. У лиц с хроническим тонзиллитом и СД выявлены повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов G и M, уменьшение содержания лизоцима и дефицит секреторного иммуноглобулина А, что свидетельствовало о снижении резистентности организма к инфекции [23]. Наиболее частыми местными осложнениями хронического тонзиллита у больных СД являются паратонзиллярные абсцессы – распространение гнойной инфекции в пространство между капсулой небной миндалины и боковой стенки глотки. Клинической особенностью данной патологии у больных СД является более длительное, стертное течение на фоне субфебрильной температуры и быстрое, внезапное развитие грозных гнойно-септических осложнений (парафарингит, флегмона шеи, медиастинит) параллельно с декомпенсацией СД.

### Перспективы лечения и профилактики воспаления ВДП у больных СД

Ключевым звеном лечения острой воспалительной патологии ВДП является этиологическая антибактериальная терапия. Большое значение придается правильному выбору антибиотика, но необходимо помнить, что пациенты с СД требуют особого подхода. Начнем с того, что состав микрофлоры в очагах воспаления у пациентов с СД отличается от такового у больных, не страдающих диабетом. Кроме того, диабетическая нефропатия, приводящая к нарушению выделительной функции почек, требует коррекции дозировки многих антибактериальных препаратов, а

некоторые антибиотики являются нефротоксичными и приводят к быстрому развитию почечной недостаточности, особенно у пациентов с СД. Не стоит забывать и о том, что ряд антибиотиков может влиять на уровень гликемии и нужно быть особенно внимательным при подборе антибиотикотерапии для пациентов с СД. Однако следует подчеркнуть, что даже самые современные и высокоэффективные антибиотики последнего поколения оказываются бессильны на фоне гипергликемии и других метаболических нарушений, сопутствующих СД. Полученные результаты клинических исследований позволили выявить наиболее значимые *биохимические критерии, указывающие на риск возникновения гнойных осложнений заболеваний ЛОР-органов у больных СД:*

1. Гипергликемия натощак выше 8,3 ммоль/л.
2. Содержание липопротеидов высокой плотности менее 40 мг/дл.
3. Содержание липопротеидов низкой плотности более 155 мг/дл [24].

Поэтому своевременная коррекция метаболических нарушений, целевой гликемический контроль и правильно подобранная сахароснижающая терапия являются еще одним ключевым звеном в успешном лечении и профилактике воспалительных заболеваний у таких пациентов.

Таким образом, контроль и самоконтроль гликемии приобретают решающее значение не только для отслеживания коррекции углеводных нарушений, но и для предотвращения развития тяжелых осложнений острых воспалительных заболеваний. В связи с этим современные средства, используемые больными СД для самоконтроля, должны отвечать необходимым требованиям: обладать хорошей измерительной точностью и быть максимально простыми в использовании. Этим необходимым и достаточным требованиям полностью соответствует глюкометр Контур ТС (Contour TS, компания «Байер», Германия). Многие современные модели глюкометров требуют кодирования, это усложняет работу с ними. Использование глюкометра Контур ТС позволяет свести количество ошибок к минимуму, поскольку в этом приборе используется технология «без кодирования» и код тест-полоски считывается автоматически при введении ее в прибор.

Также основными отличиями-преимуществами Контур ТС являются:

- Крупный дисплей с хорошо заметным шрифтом.
- Хорошо видимый оранжевый порт для введения тест-полоски.
- Встроенная память на 250 результатов.
- Возможность просмотра среднего результата за 14 дней.
- Короткое время, необходимое для анализа крови, – 8 с.
- Точность измерения при широком диапазоне гематокрита (0–70%).
- Уникальный фермент FAD – глюкозодегидрогеназа – позволяет избежать влияния мальтозы, а также медикаментов на результат анализа.
- Возможность тестирования в альтернативных участках.
- Маленькая требуемая капля крови – 0,6 мкл.

Также глюкометр Контур ТС в случае недобора крови попросит повторить забор, так как имеет функцию определения «недозаполнения».

### Заключение

Течение воспалительных заболеваний ВДП у больных СД отличается от течения таковых у пациентов без СД, что часто приводит к развитию осложнений и даже летальному исходу, особенно у пациентов с недостаточным гликемическим контролем. Эффективное лечение очагов воспаления ВДП на фоне СД должно быть этиотропным, позволяющим воздействовать непосредственно на возбудителя

инфекции в очаге поражения, однако необходимо избегать системных осложнений антибиотикотерапии. Другим важным принципом патогенетической терапии является постоянный контроль гликемии с использованием максимально точных и простых приборов, доступных для всех категорий пациентов с СД.

#### Литература/References

1. Wild S, Roglic G. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
2. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет второго типа у детей и подростков. *Сахарный диабет*. 2001; 4: 26–31. / Dedov I.I., Remizov O.V., Peterkova V.A. Sakharnyi diabet vtorogo tipa u detei i podrostkov. *Sakharnyi diabet*. 2001; 4: 26–31. [in Russian]
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 7-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2015; 18 (15): 1–112. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. 7-i vypusk *Sakharnyi diabet*. 2015; 18 (15): 1–112. [in Russian]
4. Муминов А.И., Хасанов С.А., Джаббаров Н.Д. Состояние ЛОР-органов у больных сахарным диабетом. В кн.: Актуальные вопросы оториноларингологии. Ташкент, 1976; с. 96–7. / Muminov A.I., Khasanov S.A., Dzhabbarov N.D. Sostoianie LOR-organov u bol'nykh sakharnym diabetom. V kn.: Aktual'nye voprosy otorinolaringologii. Tashkent, 1976; s. 96–7. [in Russian]
5. Волошина И.А., Загородний А.Э. Влияние возраста на клиническое течение и результаты лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *Вестн. оториноларингологии*. 2007; 2: 20–1. / Voloshina I.A., Zavgorodnii A.E. Vliianie vozrasta na klinicheskoe techenie i rezul'taty lecheniia vospalitel'nykh zabolevaniu LOR-organov. *Vestn. otorinolaringologii*. 2007; 2: 20–1. [in Russian]
6. Chin-Hong PV. Infections in patients with diabetes mellitus: importance of early recognition? Treatment and prevention. *Adv Stud Med* 2006; 6 (2): 71–81.
7. Yue WL. Nasal mucociliary clearance in patients with diabetes mellitus. *J Laryngol Otol* 1989; 103 (9): 853–5.
8. Sachdeva A, Sachdeva OP, Gulati SP, Kakkar V. Nasal mucociliary clearance & mucus pH in patients with diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 1993; 98: 265–8.
9. Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD. Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care* 1987; 10 (4): 483–6.
10. Tauzon C. Skin and skin structure infections in the patient at risk. Carrier state of *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1984; 76 (5A): 166–71.
11. Chandler FT, Chandler SD. Pathogenic carrier rate in diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1977; 273 (3): 259–65.
12. Sreebny LM, Yu A, Green A, Valdini A. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15 (7): 900–4.
13. Chavez EM, Borrell LN, Taylor GW, Ship JA. Longitudinal analysis of salivary function in older diabetics and controls. *J Dent Res* 2000; 79 (Spec. is): Abst. N 1878.
14. Meurman JH, Collin HL, Niskanen L. Autonomic neuropathy and salivary secretion in NIDDM patients and control. *J Dent Res* 1997; 76 (Spec. is): Abst. N 2079.
15. Муминов А.И., Шамирзоев Н.Х., Джаббаров Н.Д. Морфологические исследования слизистой оболочки носовой полости при сахарном диабете. *Вестн. оториноларингологии* 1980; 4: 39–42. / Muminov A.I., Shamirzoev N.Kh., Dzhabbarov N.D. Morfologicheskie issledovaniia slizistoi obolochki nosovoi polosti pri sakharnom diabete. *Vestn. otorinolaringologii* 1980; 4: 39–42. [in Russian]
16. Бойкова Н.Э., Элькун Г.Б. Острая гнойная патология ЛОР-органов: подходы к лечению. *РМЖ*. 2009; 17 (2): 78–82. / Boikova N.E., El'kun G.B. Ostraia gnoinaia patologii LOR-organov: podkhody k lecheniiu. *RMZh*. 2009; 17 (2): 78–82. [in Russian]
17. Лопатин А.С. Принципы лечения острых и хронических синуситов. Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины. Лекционный образовательный курс. М., 2006; с. 15–23. / Lopatin A.S. Printsipy lecheniia ostrыkh i khronicheskikh sinusitov. Farmakoterapiia boleznii ukha, gorla i nosa s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Leksionnyi obrazovatel'nyi kurs. M., 2006; s. 15–23. [in Russian]
18. Boyko EJ, Lipsky BA, Sandoval R et al. NIDDM and prevalence of nasal *Staphylococcus aureus* colonization. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1989; 12 (3): 189–92.
19. Тарасов А.А. Особенности клинической картины и обоснование выбора антибиотиков при остром бактериальном синусите различной этиологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2003. / Tarasov A.A. Osobennosti klinicheskoi kartiny i obosnovanie vybora antibiotikov pri ostrom bakterial'nom sinusite razlichnoi etiologii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Smolensk, 2003. [in Russian]
20. Schaberg DS, Norwood JM. Case study: infections in diabetes mellitus. *Diabetes Spectrum* 2002; 15 (1): 37–40.
21. Плужников М.С., Гусева А.Г. Консервативные и хирургические методы в ринологии. Под ред. М.С.Плужникова. СПб.: Диалог, 2005; с. 290. / Pluzhnikov M.S., Guseva A.G. Konservativnye i khirurgicheskie metody v rinologii. Pod red. M.S.Pluzhnikova. SPb.: Dialog, 2005; s. 290. [in Russian]
22. Попов Н.Н., Гариук Г.И., Филатова И.В., Огнивенко Е.В. Клинико-иммунологическая характеристика течения хронического гнойного верхнечелюстного синусита у больных сахарным диабетом. *Международ. мед. журн.* 2007; 1: 103–7. / Popov N.N., Gariuk G.I., Filatova I.V., Ognivenko E.V. Kliniko-immunologicheskaiia kharakteristika techeniia khronicheskogo gnoinogo verkhnecheliustnogo sinusita u bol'nykh sakharnym diabetom. *Mezhdunar. med. zhurn.* 2007; 1: 103–7. [in Russian]
23. Китайгородский А.П. О положительном эффекте аденотонзиллэктомии у детей, больных хроническим тонзиллитом, аденоидитом и сахарным диабетом. *Вестн. оториноларингологии*. 1984; 3: 34–8. / Kitaigorodskii A.P. O polozhitel'nom effekte adenotonzillektomii u detei, bol'nykh khronicheskim tonzillitom, adenoiditom i sakharnym diabetom. *Vestn. otorinolaringologii*. 1984; 3: 34–8. [in Russian]
24. Гуров А.В., Бирюкова Е.В., Юшкина М.А. Современные проблемы диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом. *Вестн. оториноларингологии*. 2011; 2: 76–80. / Gurov A.V., Biriukova E.V., Iushkina M.A. Sovremennye problemy diagnostiki i lecheniia gnoino-vospalitel'nykh zabolevaniu LOR-organov u bol'nykh sakharnym diabetom. *Vestn. otorinolaringologii*. 2011; 2: 76–80. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ ЦПРИИ. E-mail: veronika-1306@mail.ru

# Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России (25-летний опыт)

Н.М.Платонова<sup>✉</sup>, Е.А.Трошина

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Одним из приоритетных направлений здравоохранения большинства стран мира является профилактика йододефицитных заболеваний. В условиях природного дефицита йода проживает около 2 млрд человек. Известно, что наибольшую опасность представляет недостаточное поступление йода в организм на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте. Изменения, вызванные йододефицитом в эти периоды жизни, проявляются необратимыми дефектами в интеллектуальном и физическом развитии детей. Однако весь спектр йододефицитной патологии широк и простирается от репродуктивных нарушений до специфических заболеваний щитовидной железы.

По данным Всемирной организации здравоохранения, Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями и Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) в 96 странах проблема дефицита йода в питании уже разрешена благодаря действию законодательных и нормативных актов по обязательному йодированию соли. Только 13 стран, не имеющих этого закона, в том числе и Россия, продолжают проживать в условиях некомпенсированного дефицита йода.

В связи с этим проблема йодного дефицита для многих стран представляется чрезвычайно актуальной. Необходимо проведение массовой и индивидуальной йодной профилактики с применением препаратов, содержащих физиологическую дозу йода (как, например, Йодомарин®), в группах высокого риска на законодательной основе.

**Ключевые слова:** дефицит йода, зоб, умственное развитие, йододефицитные заболевания, кретинизм, йодная профилактика.

<sup>✉</sup>doc-platonova@inbox.ru

**Для цитирования:** Платонова Н.М., Трошина Е.А. Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России (25-летний опыт). Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 44–50.

## Iodine deficiency: current status

N.M. Platonova<sup>✉</sup>, E.A. Troshina

Endocrinology research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ul'ianova, d. 11

One of the priorities of health care in most countries is the prevention of iodine deficiency disorders (IDD). About two billion people live in areas of natural iodine deficiency. It is known that insufficient intake of iodine in utero and in early childhood is the greatest danger. Changes caused by iodine deficiency in these periods of life manifest in irreversible defects of intellectual and physical development. However, the entire spectrum of IDD is wide and extends from reproductive disorders to specific thyroid diseases.

According to the World Health Organization, and (UNICEF) in 96 countries with natural iodine deficiency this problem is already solved due to laws and regulations on mandatory salt iodization, and only 13 countries do not have necessary laws, including Russia. It is proved that the Russian population continues to live in conditions of uncompensated iodine deficiency.

In this connection it is extremely relevant to conduct the mass and individual iodine prophylaxis using preparations containing a physiological dose of iodine (such as Iodomarin®) in high-risk groups.

**Key words:** iodine deficiency, goiter, cognitive development, iodine deficiency disorders, cretinism, iodine prophylaxis.

<sup>✉</sup>doc-platonova@inbox.ru

**For citation:** Platonova N.M., Troshina E.A. Iodine deficiency: current status. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 44–50.

## Введение

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ), по определению Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (2001 г.), складываются из патологических состояний, развивающихся в результате дефицита йода в питании, они могут быть предотвращены при нормальном потреблении йода [1]. Ежедневная потребность человека в этом микроэлементе зависит от возраста и физиологического состояния и составляет [2]:

- 90 мкг – для детей до 5 лет;
- 120 мкг – для детей с 5 до 12 лет;
- 150 мкг – для детей с 12 лет и взрослых;
- 250 мкг – для беременных и кормящих женщин.

Весь спектр ЙДЗ в зависимости от физиологического периода жизни представлен в табл. 1 [3, 4].

Известно, что тиреоидные гормоны, для синтеза которых необходим йод, обладают широким спектром действия. Очевидно, что наиболее неблагоприятные последствия дефицита тиреоидных гормонов возникают уже во внутриутробном периоде, завершаются в возрасте полового созревания [5]. Изменения, вызванные йододефицитом в эти периоды жизни, проявляются необратимыми дефектами в интеллектуальном и физическом развитии детей. Однако весь спектр йододефицитной патологии широк и простирается от репродуктивных нарушений до специфических заболеваний щитовидной железы, включая функциональную автономию и йодиндуцированный тиреотоксикоз как одно из самых тяжелых проявлений ЙДЗ в регионах с разным уровнем дефицита йода в питании [6]. Причина йодной недостаточности у человека проста. Она развивается там, где в почве мало йода, мест-

ные пищевые продукты содержат недостаточное количество этого элемента, и люди не получают йод дополнительно [7].

В 1980 г. ВОЗ объявила о том, что около 60% человечества страдают от дефицита йода (наиболее тяжелого – в развивающихся странах).

Более 25 лет всеобщее йодирование соли (ВЙС) проводится во многих странах с целью предотвращения заболеваний, вызванных дефицитом йода [8]. Несмотря на очевидные успехи в ликвидации ЙДЗ, эксперты ВОЗ подчеркивают, что эта проблема все еще далека от решения. По данным ВОЗ, более 1/3 жителей Земли живут в условиях природного йодного дефицита. Из них около 31% детей школьного возраста не защищены от йодного дефицита, включая Европу, где их число значительно больше 52% [9].

В Российской Федерации практически на всей территории страны выявлен дефицит йода (разной степени тяжести), вновь зарегистрировано увеличение частоты случаев кретинизма, связанного с внутриутробным дефицитом йода [10]. С 2000 г. начала проводиться программа профилактики ЙДЗ в России.

Этот обзор рассматривает современное состояние профилактики ЙДЗ в России и других странах мира.

## Оценка потребления йода

Оценка потребления йода населением основывается на медиане концентрации йода в моче (медиана йодурии) школьников 8–10 лет. Этот показатель определяется для оценки эпидемиологической ситуации (табл. 2) и контроля программ профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода (табл. 3) [1].

Таблица 1. Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2007)

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Внутриутробный период | Аборты<br>Мертворождение<br>Врожденные аномалии<br>Повышение перинатальной и детской смертности<br>Эндемический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие, гипотиреоз, карликовость)<br>Психомоторные нарушения |
| Новорожденные         | Неонатальный гипотиреоз<br>Замедление умственного развития<br>Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах   |
| Дети и подростки      | Зоб (субклинический) гипотиреоз и гипертиреоз<br>Нарушения умственного и физического развития<br>Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах  |
| Взрослые              | Зоб и его осложнения<br>Гипотиреоз<br>Спонтанный гипертиреоз пожилых<br>Йодиндуцированный тиреотоксикоз<br>Когнитивные нарушения<br>Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах                           |

В 2007 г. ВОЗ определила и нижний (250 мкг/сут), и верхний (500 мкг/сут) пределы потребления йода беременными и кормящими женщинами. При оценке йодной обеспеченности беременных и кормящих женщин, основанной на медиане йодурии, выделяются следующие группы: с недостаточным, адекватным и избыточным потреблением йода (см. табл. 3) [11].

### Современное состояние проблемы йодного дефицита в мире и России

Йодирование соли за последние два десятилетия стало предпочтительной стратегией профилактики йодного дефи-

Таблица 2. Критерии оценки йодной обеспеченности населения [8, 9]

| Медиана йодурии, мкг/л   | Потребление йода     | Эпидемиологическая ситуация в регионе   |
|--|----------------------|---|
| <i>Школьники</i>   |                      |   |
| <20  | Недостаточное        | Тяжелый йодный дефицит  |
| 20–49  | Недостаточное        | Йодный дефицит средней тяжести  |
| 50–99  | Недостаточное        | Йодный дефицит легкой степени   |
| 100–199  | Адекватное           | Нормальная йодная обеспеченность  |
| 200–299  | Более чем адекватное | Риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза в течение 5–10 лет после введения ВЙС в восприимчивых группах                     |
| >300   | Избыточное           | Риск развития неблагоприятных последствий для здоровья (йодиндуцированный гипотиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы) |
| <i>Беременные женщины</i>  |                      |   |
| <150   | Недостаточное        |   |
| 150–249  | Адекватное           |   |
| 250–499  | Более чем адекватное |   |
| >500   | Избыточное           |   |
| <i>Кормящие женщины</i>  |                      |   |
| <100   | Недостаточное        |   |
| >100   | Адекватное           |   |
| <i>Дети в возрасте до 2 лет</i>  |                      |   |
| <100   | Недостаточное        |   |
| >100   | Адекватное           |   |
| Примечание. Под «избыточным» потреблением йода подразумевается потребление в количестве, превышающем необходимое для предупреждения и контроля йододефицита. |                      |   |

Таблица 3. Критерии оценки эффективности программ профилактики ЙДЗ (ВОЗ, ЮНИСЕФ, ICCIDD, 2001)

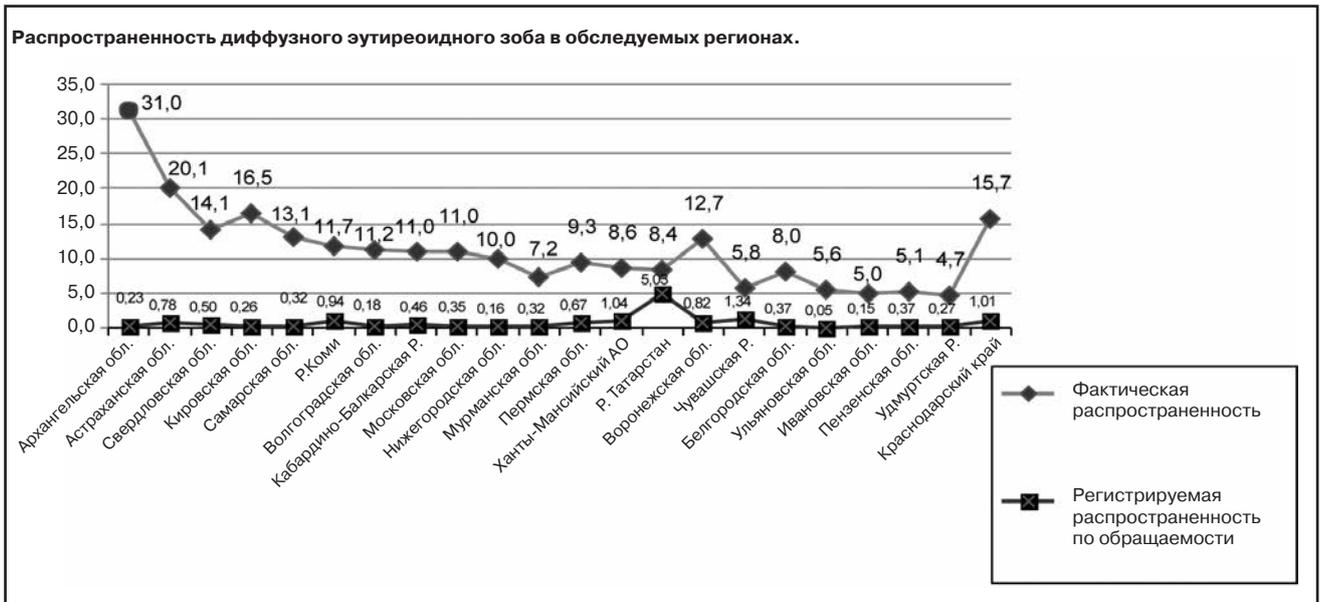
| Показатель  | Цель                          |
|---|-------------------------------|
| Йодирование соли:<br>доля домашних хозяйств, эффективно потребляющих йодированную соль                        | >90%                          |
| Концентрация йода в моче:<br>медиана<br>доля со значением менее 100 мкг/л<br>доля со значением менее 50 мкг/л | 100–300 мкг/л<br><50%<br><20% |

цита, внедренной в 120 странах мира. Благодаря ей многие государства уже успешно устранили дефицит йода в питании или достигли значительного прогресса в этом направлении.

По данным экспертов количество стран с некомпенсированным дефицитом йода в мире сократилось с 54 до 30, численность стран с адекватным уровнем потребления йода с питанием возросла с 67 до 112. Число стран с чрезмерным потреблением йода увеличилось с 5 до 10 в основном за счет ВЙС как самого простого и надежного метода профилактики и ликвидации ЙДЗ. По данным Организации Объединенных Наций – ООН (ЮНИСЕФ) в 96 странах, имеющих дефицит йода в питании, уже действуют законодательные и нормативные акты по обязательному йодированию соли, только 13 стран не имеют этого закона, в том числе и Россия [12]. Данные мониторинга, проводимого ВОЗ, Международным советом по контролю за йододефицитными заболеваниями (МСКЙДЗ) и ООН (ЮНИСЕФ), показали, что к 2013 г. около 70% домашних хозяйств во всем мире используют в питании только йодированную соль, хотя в 2000 г. этот показатель был равен лишь 10% [13]. Все большее число европейских стран с помощью йодированной соли сумели устранить природный дефицит йода и добиться снижения заболеваемости диффузным зобом до спорадических случаев.

Например, в Хорватии при проведении общенационального исследования в 1995 г. (2865 детей школьного возраста) зоб определялся у 11–35% обследованных, и показатели йодурии были ниже 100 мкг/л у 66–91%. В результате принятия новых, более действенных законов, к 2002 г. удалось добиться нормального потребления йода населением, а ICCIDD признала Хорватию страной, свободной от ЙДЗ [14]. В Австрии программа ВЙС, проводимая на протяжении 35 лет, привела к снижению распространенности зоба с 45,9 до 3% [15]. В последние годы в Германии увеличилось потребление йодированной соли, что существенно сократило распространенность зоба: с 30–40 до 10% [16]. Наибольшего успеха в профилактике ЙДЗ достигли те государства, где программа йодной профилактики не была свернута, а продолжалась на протяжении десятилетий. При повторных исследованиях в 1999–2005 гг. в Польше было установлено, что массовая йодная профилактика привела к снижению распространенности зоба с 40 до 6% [17].

В США и Канаде достигнут нормальный уровень потребления йода, хотя по результатам последних исследований у беременных женщин в США имеет место легкий йододефицит [13]. Значительный успех был достигнут странами Западного Тихоокеанского региона, включая такие многонаселенные, как Китай, Индонезия и Вьетнам. В этом регионе мира имеется самая высокая доля домохозяйств, использующих соль, – почти 90%. Например, Китай до 1970 г. относился к йододефицитному региону. С 1996 г. там начала проводиться обязательная программа ВЙС. Это привело к повышению медианы йодурии у школьников до 330 мкг/л при наличии высокой концентрации йода в соли 50 мг/кг. В связи с чем в 2012 г. ВОЗ определила Китай как регион с избыточным потреблением йода, и в том же году китайская программа ВЙС была пересмотрена в сторону снижения йода в соли с 30 до 20 мг/кг [18].



Таким образом, прогресс устранения дефицита йода в питании определяется постоянным мониторингом качества йодированной соли и других пищевых источников йода с целью предотвращения чрезмерного, а также недостаточного поступления йода с питанием.

К сожалению, в России ситуация выглядит иначе. С 2000 г., согласно постановлению Правительства РФ «О мерах по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода» (от 5 октября 1999 г. №1119) и региональным программам и постановлениям глав администраций областей и регионов, во всех детских учреждениях должна использоваться только йодированная соль. При всем том постановление правительства не устанавливает обязательного обогащения йодом пищевой и кормовой соли. Вместе с тем было улучшено качество йодированной соли: средний уровень йодирования соли был повышен с 23 до 40 мг йода на 1 кг соли, а

вместо нестабильного йодида калия стал использоваться только стабильный йодат калия. В связи с этим можно было ожидать снижения распространенности зоба среди учащихся всех групп и нормального потребления йода населением. Однако анализ данных эпидемиологических исследований в 2003–2012 г. по оценке обеспеченности питания йодом и распространенности эндемического зоба в регионах, где были приняты региональные и областные программы, не выявил значимой положительной динамики [19, 20]. Во всех обследованных субъектах РФ, за исключением нескольких регионов, обеспеченность населения йодированной солью не соответствовала нормальному уровню (табл. 4).

Соответственно, только каждый четвертый школьник (25,2%) из обследованных регионов имеет уровень йодурии, превышающий 100 мкг/л, примерно по 1/3 детей

**Таблица 4. Результаты эпидемиологических исследований (распространенность зоба и экскреция йода с мочой)**

| Регионы              | Медиана йодурии, мкг/л | Частотное распределение концентрации йода в моче, % |               |             |                 | Частота зоба, %   |
|----------------------|------------------------|---|---------------|-------------|-----------------|-------------------|
|                      |                        | <20 мкг/л   | 20–49,9 мкг/л | 50–99 мкг/л | Более 100 мкг/л |                   |
| Москва               | 104,5 [70,9; 135,5]    | –   | –             | 70,4        | 24              | 4,7 [3,8; 6,7]    |
| Московская обл.      | 74,2 [47,3; 129]       | 1,6   | 24            | 43,6        | 31              | 7,8 [3; 17]       |
| Белгородская обл.    | 57,3 [49; 86,0]        | 3   | 34            | 38          | 25              | 12,7 [11,5; 16,2] |
| Ивановская обл.      | 105,4 [36; 624]        | 1,3   | 12            | 37          | 49,7            | 8,9 [2,1; 15]     |
| Калужская обл.       | 66,2 [46,3; 94,2]      | 2   | 28            | 46          | 23              | 15,7 [10,7; 26,8] |
| Ульяновская обл.     | 81,9 [58,9; 156]       | 2,8   | 17            | 42          | 37,7            | 5,8 [1,7; 8,1]    |
| Воронежская обл.     | 152,4 [69,8; 209]      | 16  | 24            | 24          | 60              | 8,6 [3,9; 18]     |
| Республика Коми      | 57,2 [43,1; 108]       | 14  | 34            | 44          | 8               | 16,5 [6,7; 29,5]  |
| Мурманская обл.      | 41,6 [4,7; 68,4]       | 17  | 42            | 26          | 15              | 11 [3,9; 22,2]    |
| Архангельская обл.   | 63,7 [39; 84]          | 12  | 48            | 37          | 3               | 31,8 [10,8; 89,1] |
| Волгоградская обл.   | 52,8 [38,9; 79]        | 9,8   | 24,1          | 59,2        | 6,9             | 13,4 [5,2; 19,2]  |
| Астраханская обл.    | 25,9 [18,8; 32,2]      | 35  | 49            | 13          | 3               | 27,8 [17,5; 42,6] |
| Краснодарский край   | 79,3 [47,3; 126]       | 6   | 21            | 32          | 41              | 5,1 [5; 8,1]      |
| Кабардино-Балкария   | 141,1 [109; 168]       | 14  | 16            | 24          | 46              | 11,7 [9,3; 14,3]  |
| Республика Татарстан | 72,1 [46,9; 88,9]      | 8,7   | 23,9          | 39,4        | 28,0            | 9,3 [4,6; 11,5]   |
| Удмуртия             | 68,3 [30,8; 125]       | 14  | 22            | 28          | 36              | 5,0 [1,4; 6,8]    |
| Республика Чувашия   | 38,2 [6,8; 250]        | 23  | 42            | 26          | 9               | 18,4 [1,35; 9,2]  |
| Пензенская обл.      | 70 [23; 308]           | 2   | 34            | 34          | 30              | 5,6 [4,6; 7,2]    |
| Нижегородская обл.   | 70,9 [46; 129]         | 2   | 28            | 33          | 37              | 11,0 [4,5; 15,0]  |
| Кировская обл.       | 65,9 [43,8; 101]       | 2   | 30,2          | 43,6        | 24,2            | 20,1 [18; 37]     |
| Пермская обл.        | 95,5 [16,3; 351]       | 2   | 28            | 33          | 37              | 10 [6,4; 17,8]    |
| Свердловская обл.    | 96 [55; 144,7]         | 7   | 14,6          | 35          | 43,4            | 29,1 [2; 77]      |
| Ханты-Мансийский АО  | 229,7 [5,6; 837]       | –   | 5,9           | 14,6        | 79,5            | 7,2 [3,0; 25,5]   |
| Республика Тыва      | 123 [23; 436]          | 3   | 8             | 37          | 52              | 37,9 [4,9; 49]    |
| Самарская обл.       | 100,8 [23; 326]        | –   | 5,1           | 41,4        | 53,5            | 14,1 [10,0; 17,6] |

имеют легкий и умеренный дефицит потребления йода (см. табл. 1).

Государственная программа массового йодирования соли, начатая в России с 2000 г., не дала желаемых результатов. Использование йодированной соли носит добровольный характер (доля семей, которые потребляют йодированную соль, не превышает 30–40%). Лекарственные препараты йода в группах повышенного риска развития йододефицитных заболеваний не используются в полном объеме. В настоящее время население России продолжает проживать в условиях некомпенсированного дефицита йода.

*Фактическое среднее потребление йода жителем России сегодня составляет от 40 до 80 мкг в день при норме 150–250 мкг. Более чем у 1/2 детей средние показатели йодурии остаются ниже нормы – медиана йодурии 82,2 мкг/л (от 17 до 125 мкг/л), а зоб наблюдается у 5,6–38% школьников. Этот факт установлен в результате масштабных эпидемиологических исследований, которые на постоянной основе проводятся Эндокринологическим научным центром в разных регионах страны.*

Анализ данных межведомственной статистики распространенности ЙДЗ в регионах РФ также подтвердил зобную эндемию практически на всей территории страны со средним показателем распространенности диффузного эутиреоидного зоба, равным 1113,52 случая на 100 тыс. детского населения. В регионе с тяжелым йодным дефицитом (республика Тыва), где нет систематизированной профилактики ЙДЗ за последние 3 года, отмечается рост общей заболеваемости ЙДЗ среди всех категорий населения (дети, подростки, взрослые) до 3760,5 на 100 тыс. населения. Среди всех категорий населения отмечается значительный рост гипотиреоза, особенно среди детей – до 170 в абсолютных числах – 179,1 на 100 тыс. населения. Также отмечается небольшой рост врожденных гипотиреозов среди детей. Обращает на себя внимание рост узловых форм зоба среди взрослых до 533 в абсолютных цифрах или 265,5 на 100 тыс. населения. Зафиксирован рост тиреотоксикоза на фоне полинодозных зобов у взрослых. Среди впервые заболевших отмечается рост узловых форм зоба, гипотиреоза среди детей, подростков [19, 20].

В целом, по данным Единой межведомственной информационно-статистической системы, число заболеваний, связанных с микронутриентной недостаточностью, выросло с 2 255 753 в 2005 г. до 2 599 860 в 2011 г. Более 50% субъектов РФ являются йододефицитными, более 60% населения проживают в регионах с природно-обусловленным дефицитом этого микроэлемента. Показатели заболеваемости диффузным зобом, связанным с йодной недостаточностью, среди всего населения регистрировались на уровне выше среднероссийских в 30 субъектах РФ.

Данные Эндокринологического научного центра сопоставимы с данными межведомственной статистики и свидетельствуют о том, что регистрируемая частота зоба у детей и подростков по понятной причине гораздо ниже фактической (см. рисунок).

### **Дефицит йода и когнитивное развитие детей**

За последние 25 лет многие исследователи пытались ответить на вопрос: оказывает ли дефицит йода негативное влияние на развитие мозга плода и новорожденного, что в дальнейшем приводит к снижению интеллектуальных способностей личности [21–23].

В научной литературе представлены многочисленные исследования, сравнивающие умственное развитие детей в регионах с дефицитом йода и с достаточным йодным обеспечением, как в Азии, так и в Европе [23–26]. Результаты большинства из них свидетельствуют о нарушениях умственного и двигательного развития детей в йододефицитных регионах. Однако дизайн этих исследований не исключал вмешательства других факторов, оказывающих

влияние на развитие детей. Кроме того, невозможность отличить последствия внутриутробного дефицита йода от последствий его текущей недостаточности при поперечном дизайне исследований также существенно ограничивает их ценность.

В метаанализе исследований, изучавших влияние йода на умственное развитие детей до 5 лет, было выявлено, что уровень IQ у детей дошкольного возраста, не получавших йодопрофилактики, на 6,9–10,2 балла ниже, чем у детей с компенсированным дефицитом йода [27].

N.Bleichrodt и соавт. были обобщены данные поперечных и экспериментальных исследований влияния йода на умственное развитие [28]. Общее число участников, включенных в метаанализ, составило 2214, их возраст оказался в интервале 2–45 лет. В качестве основного критерия умственного развития детей использовался IQ. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что уровень IQ детей с достаточной обеспеченностью йодом в среднем на 13,5 балла выше, чем у детей с йододефицитом. Однако следует отметить, что включенные в метаанализ исследования отличались по качеству, большинство данных были получены из обсервационных исследований и результаты только шести из них были опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Е.А.Трошиной и соавт. были сопоставлены показатели IQ с использованием теста Кеттелла у детей из регионов РФ с разным уровнем дефицита йода в питании. Число детей, прошедших тестовый контроль, составило 995 человек. При анализе результатов скринингового обследования у детей из йододефицитных регионов при тестировании показатели IQ были снижены на 11–18%. Даже в условиях относительно нормальной йодной обеспеченности показатель IQ был достоверно меньше условной нормы (100 единиц). Так, например, среднее значение этого показателя снизилось до 88,93 пункта (n=866) и оказалось в так называемой низкой зоне, тогда как его оптимальное значение составляет 95–105. В городах, где обеспечение питания детей йодом было относительно нормальным, средний показатель IQ составил 91,36 единицы (n=129) и также был меньше условной нормы (100 единиц) [29].

В другом отечественном контролируемом исследовании оценивалось влияние йодопрофилактики на когнитивные функции детей в возрасте 3–6 лет. В исследование были включены 92 ребенка со среднетяжелым йододефицитом (медиана йодурии не превышала 50 мкг/л). Восполнение дефицита йода (препаратом Йодомарин® 100) у детей основной группы (n=46) сопровождалось улучшением таких параметров, как внимание, оперативность мышления, реакция на слово и звук, тонкая моторика; отмечалось улучшение речевой функции [30].

Недавно был выполнен метаанализ исследований (1966–2013 гг.), в ходе которых оценивалось влияние терапии йодом на функцию щитовидной железы новорожденных и их матерей, неврологическое развитие младенцев и когнитивную функцию детей школьного возраста. В метаанализ были включены 9 рандомизированных контролируемых исследований и 8 описательных исследований. Выявлено, что у детей школьного возраста на фоне йодопрофилактики отмечались умеренное улучшение способности рассуждать и повышение общего когнитивного индекса [31].

### Профилактика и лечение ЙДЗ: современные тенденции

В конце ноября 2014 г. ВОЗ опубликовала новые рекомендации по обогащению пищевой соли йодом для профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода [33].

Впервые ВОЗ официально заявила, что «вся пищевая соль, используемая в домохозяйствах и пищевой промышленности, должна быть обогащена йодом в рамках вопло-

щения безопасной и эффективной стратегии по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода, у населения, живущего в стабильных условиях или при чрезвычайных ситуациях». В документе подчеркнуто, что стратегия йодирования соли и постепенного снижения ее потребления для профилактики артериальной гипертензии являются взаимно дополняемыми. Содержание йода в соли можно менять по мере снижения ее потребления. Даже при потреблении менее 5 г соли в день можно добиться вполне достаточного обеспечения питания йодом. Кроме того, в этом документе женщины репродуктивного возраста признаны группой населения, наиболее восприимчивой к дефициту йода в питании: при беременности недостаток йода сопряжен с высоким риском развития необратимых нарушений психического развития у детей. Другой не менее восприимчивой к дефициту йода популяционной группой являются кормящие женщины: в первые 6 мес жизни грудное молоко может быть единственным источником йода в питании младенцев и обеспечить нормальную функцию щитовидной железы. Поэтому в этих группах риска возникает необходимость в дополнительном назначении физиологических доз йода в виде лекарственных препаратов. Это позволяет эффективно восполнять дефицит йода, возникающий в результате возросших потребностей организма.

К группам риска, требующим индивидуальной и групповой йодной профилактики, согласно рекомендациям ВОЗ и МСКЙДЗ, относятся дети в возрасте до 2 лет, беременные и кормящие женщины.

Назначение фармакологических препаратов, содержащих строго фиксированную дозу йодида калия, позволяет эффективно восполнять возросшие потребности организма в этом микроэлементе, препятствует развитию йододефицитных заболеваний, предотвращает развитие зоба, связанного с недостатком йода. Препаратом выбора может быть препарат Йодомарин®. Это хорошо зарекомендовавший себя в клинической практике лекарственный препарат йода с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности как для профилактики, так и для лечения йододефицитных заболеваний.

У беременных и кормящих нельзя использовать йодсодержащие биологически активные добавки с целью индивидуальной йодной профилактики.

Все мероприятия по профилактике ЙДЗ основаны на нормах физиологического потребления йода. Новейшие представления о роли йодного обеспечения в формировании здорового ребенка позволили специалистам пересмотреть прежние рекомендации (1996 г.) по нормативам потребления йода. Последняя версия таких рекомендаций была выпущена в 2001 и 2007 гг. независимо Национальной академией наук США и ВОЗ [1, 2] (табл. 5).

Так, ВОЗ ранее рекомендовала беременным и кормящим женщинам 200 мкг йода в день (в США, Канаде, Германии и Австрии рекомендованная потребность была выше – 220–230 мкг/сут). С учетом повышенной потребности в йоде в указанные критические периоды эксперты ВОЗ рекомендовали повысить норму его потребления беременными до 250 мкг/сут (ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКЙДЗ, 2007). Пересмотрены и нормативы для кормящих женщин (см. табл. 5). Если в диете женщины присутствует необходимое количество йода, то в 1 л грудного молока переходит 150–180 мкг микроэлемента. В течение 6 мес после родов за сутки вырабатывается от 0,5 до 1,1 л молока, следовательно, было установлено, что потеря йода с грудным молоком составляет от 75 до 200 мкг/сут, таким образом, необходимое количество йода в период лактации достигает в среднем 250 мкг/сут. Появление альтернативных средств, позиционируемых для лечения и профилактики дефицита йода на территории РФ, должно анализироваться прежде всего с научной точки зрения. Это важно, поскольку борьба с де-

| Таблица 5. Суточная потребность человека в йоде (мкг/сут) |     |  |     |
|---|-----|--|-----|
| ВОЗ/ЮНИСЕФ, МСКЙДЗ (2007)*                                |     | Национальная академия наук, США (2001)** |     |
| Дети  |     | Дети                                     |     |
| 0–5 лет   | 90  | 0–6 мес                                  | 110 |
| 5–12 лет  | 120 | 7–12 мес                                 | 130 |
|   |     | 1–8 лет                                  | 90  |
|   |     | 9–13 лет                                 | 120 |
| Подростки (>12 лет) и взрослые                            | 150 | Подростки (>14 лет) и взрослые           | 150 |
| Беременные и кормящие                                     | 250 | Беременные                               | 220 |
|   |     | Кормящие                                 | 290 |

\*WHO/NUT/2007; \*\* IDD Newsletter. 2001; 17 (1): 15.

фицитом йода – это система мероприятий, в ходе которых все население страны, включая детей, подростков, беременных женщин и пожилых людей, должно быть обеспечено адекватным количеством йода. То есть любые средства, применяемые для этого, должны быть прежде всего безопасны, а их использование должно быть контролируемым. Подобный подход во всем мире отвечает требованиям ВОЗ и базируется на критериях доказательной медицины, проверенных многолетней практикой абсолютного большинства стран мирового сообщества. Этим требованиям на сегодняшний день соответствуют йодированная соль и лекарственные препараты йода. Всем женщинам репродуктивного возраста, проживающим в регионе йодного дефицита, а также планирующим беременность, рекомендуется использовать йодированную соль в питании или лекарственные препараты калия йодида (например, Йодомарин®) в профилактической дозировке (150–200 мкг/сут).

Для детей, не получающих материнское молоко с рождения либо после 3–6-го месяца жизни, единственными продуктами детского питания, которые могут обеспечить их необходимым количеством йода, остаются обогащенные микроэлементами искусственные молочные смеси (заменители женского молока) и каши на их основе.

В соответствии с последними рекомендациями, утвержденными ВОЗ и МСКЙДЗ, содержание йода в смесях для доношенных детей должно составлять 100 мкг на 1 л, а для недоношенных – 200 мкг на 1 л [31–32].

При выборе смеси родителям необходимо ориентироваться на сбалансированность ее состава по всем основным ингредиентам (белки, жиры, углеводы), витаминам, иным микроэлементам. Содержание йода обычно указывается на упаковке с заменителем грудного молока (в 100 г сухой смеси или в 100 мл готовой). Чтобы суточная доза вводимого со смесью йода соответствовала профилактической, его содержание в 100 мл готовой смеси должно составлять не менее 10 мкг, а в 100 г сухой – не менее 80 мкг.

Альтернативно можно использовать препараты йодида калия (из расчета потребности доношенного новорожденного 15 мкг йода на 1 кг массы тела в сутки, а у недоношенных детей – 30 мкг на 1 кг массы тела в сутки), которые растворяют в молочных смесях или добавляют в продукты докорма. Для восполнения дефицита йода у детей в возрасте от 1 года до 2 лет используют физиологические дозы йода 90 мкг/сут в составе таблетированных препаратов йодида калия [31]. Таким препаратом может быть Йодомарин®, который может применяться у детей с рождения на постоянной основе. Для назначения препарата йода ребенку, проживающему в йододефицитном регионе, не требуется консультация эндокринолога.

## Заключение

Эксперты ВОЗ подчеркивают, что, несмотря на значительный прогресс в ликвидации ЙДЗ за последние несколько десятилетий, дефицит йода в питании остается

серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, ICCIDD на 2013 г. более чем в 96 государствах мира действуют законодательные и нормативные акты по обязательному йодированию соли. В некоторых странах сохраняется добровольное йодирование соли для розничной торговли и/или промышленной переработки пищевой продукции. При этом в ряде развитых стран (США, Швейцария, Германия), несмотря на формально добровольный характер йодирования, практически вся соль (70–90%) поступает потребителям в йодированной форме. В РФ проект такого закона разработан и находится на предварительном рассмотрении в Государственной Думе.

Согласно новым рекомендациям ВОЗ одним из возможных путей решения проблемы устранения йодного дефицита является принятие национального законодательства по всеобщему обязательному йодированию соли и эффективных механизмов правоприменения.

Индивидуальная и групповая йодная профилактика должна проводиться при помощи лекарственных препаратов йода (например, Йодомарин®) среди лиц, относящихся к группам повышенного риска по развитию йододефицитных заболеваний: дети в возрасте до 2 лет, беременные и кормящие женщины [33].

Особое внимание должно уделяться оценке эффективности профилактических мер: мониторинг потребления йодированной соли на уровне домохозяйств; контроль экскреции йода с мочой у детей, беременных и женщин репродуктивного возраста. Также необходимо осуществлять постоянный мониторинг йодирования пищевой соли и других пищевых источников йода с целью предотвращения как чрезмерного, так и недостаточного потребления йода.

## Литература/References

1. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2001; p. 1–230.
2. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd ed. Geneva: WHO, 2007; p. 10–2.
3. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. Lancet 1983; 2: 1126–9.
4. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine deficiency disorders. Lancet 2008; 372: 1251–62.
5. Chan S et al. Thyroid hormones and central nervous system development. J Endocrinol 2000; 165: 1–8.
6. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 561–6.
7. Hetzel BS, Pandav CS. S.O.S. for a billion. The conquest of Iodine Deficiency Disorders. 2nd Ed. Dehli: Oxford University press publ 1996; p. 46–7.
8. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine deficiency disorders. Lancet 2008; 372: 1251–62.
9. De Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. Food Nutr Bull 2008; 29: 195–202.
10. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика). Методическое пособие. М., 1999; 3–15. / Dedov I.I., Gerasimov G.A., Sviridenko N.Iu. Iodo-defitsitnye zabolevaniia v Rossiiskoi Federatsii (epidemiologia, diagnostika, profilaktika). Metodicheskoe posobie. M., 1999; 3–15. [in Russian]
11. WHO Secretariat, Anderson M, De Benoist B et al. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old; conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutr 2007; 10: 1606–11.
12. Zimmermann MB. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. Endocr Pract 2013; 19 (5): 839–46.
13. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? Thyroid 2013; 23 (5): 523–8. Doi: 10.1089/thy.2013.0128. Epub 2013 Apr 18.
14. Kusic Z et al. History of endemic goiter in Croatia: from severe iodine deficiency to iodine sufficiency. Coll Antropol 2005; 29: 9–16.

15. Lind R, Kumnig G, Heinsch M et al. Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid* 2002; 12: 903–7.
16. Gärtner R. Is iodine deficiency still relevant? *MMW Fortschr Med* 2007; 22: 149 (8): 29–32.
17. Baczyk M, Rucha A, Pisarek M et al. Iodine prophylaxis in children population on the Wielkopolska Region area from year 1992 to 2005. *Endokrynol Pol* 2006; 57 (2): 110–5.
18. Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 392–7.
19. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М., 2012. / Troshina E.A., Platonova N.M., Abdulkhabirova F.M., Gerasimov G.A. Iododeficient diseases in the Russian Federation: time for decision. Under the editorship of Dedov I.I., Mel'nikhenko G.A. M., 2012. [in Russian]
20. Платонова Н.М. Йододефицитные заболевания: профилактика, диагностика, лечение, мониторинг: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. / Platonova N.M. Iododeficient diseases: prophylaxis, diagnostics, treatment, monitoring: Author's abstract. ... d-r med. nauk. M., 2010. [in Russian]
21. Azizi F, Kalani H, Kimiagar M et al. Physical, neuromotor and intellectual impairment in non-cretinoid schoolchildren with iodine deficiency. *Int J Vitam Nutr Res* 1995; 65: 199–205.
22. Boyages SC, Collins JK, Maberly GF et al. Iodine deficiency impairs intellectual and neuromotor development in apparently normal persons. A study of rural inhabitants of north central China. *Med J* 1989; 150: 676–2.
23. Choudhury N, Gorman KS. Subclinical prenatal iodine deficiency negatively affects infant development in Northern China. *J Nutr* 2003; 133: 3162–5.
24. Fenzi GF, Giusti LF, Aghini Lombardi F et al. Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 427–31.
25. Gao TS, Teng WP, Shan ZY et al. Effect of different iodine intake on schoolchildren's thyroid diseases and intelligence in rural areas. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1518–22.
26. Huda SN, Grantham McGregor SM, Rahman KM, Tomkins A. Biochemical hypothyroidism secondary to iodine deficiency is associated with poor school achievement and cognition in Bangladeshi children. *J Nutr* 1999; 129: 980–97.
27. Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta analysis. *Nutrients* 2013; 5 (4): 1384–416.
28. Bleichrodt N, Born MP. A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury FA, editor. *The damaged brain of iodine deficiency cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspects*. New York [etc.]: Cognizant Communication Corporation; 1994; p. VII, 335 S.
29. Трошина Е.А., Соловьева С.И., Платонова Н.М. и др. Интеллектуальное развитие школьников с диффузным клиническим эутиреоидным зобом в регионах с различным йодным обеспечением. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (2): 43–8. / Troshina E.A., Solov'eva S.I., Platonova N.M. i dr. Intellectual'noe razvitiie shkol'nikov s diffuznym klinicheskim eutireoidnym zobom v regionakh s razlichnym iodnym obespecheniem. *Pediatricheskaia farmakologiya*. 2009; 6 (2): 43–8. [in Russian]
30. Щеплягина Л.А. Препараты йода в укреплении здоровья детей. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*. 2010; 12 (1): 12–16. / Shcheplyagina L.A. Preparaty ioda v ukreplenii zdorov'ia detei. *Consilium Medicum. Peditriia. (Pril.)*. 2010; 12 (1): 12–16. [in Russian]
31. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Impact of iodine supplementation in mild to moderate iodine deficiency: Systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol* 2013. 170 (1): 1–15.
32. Anderson M, Benoist B, Delange F, Zupan J. Orevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusion and recommendations of the Technical Consultations. *Public Health nutrition* 2007; 10 (12A): 1606–11.
33. On WHO Guidelines «Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders, Geneva: WHO 2014: 1–45.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Платонова Надежда Михайловна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ ЭНЦ. E-mail: doc-platonova@inbox.ru

**Трошина Екатерина Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ ЭНЦ

# Ожирение (инсулинорезистентность) и бесплодие – две стороны одной медали: патогенетические взаимодействия и возможности современной фармакотерапии

С.Ю.Калинченко<sup>1,2</sup>, И.А.Тюзиков<sup>2</sup>, Л.О.Ворслов<sup>1,2</sup>, Ю.А.Тишова<sup>1,2</sup>, Е.А.Греков<sup>2</sup>, А.М.Фомин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

<sup>2</sup>ООО «Клиника профессора Калинченко». 123242, Россия, Москва, ул. Зоологическая, д. 2

В обзорной статье на основе новейших научных данных и результатов собственных клинических исследований рассматриваются вопросы патогенетических связей ожирения, инсулинорезистентности и нарушений репродуктивной функции мужчин. Все анализируемые проблемы являются сегодня крайне актуальными андрологическими трендами ввиду неуклонного роста как частоты ожирения и инсулинорезистентности, так и бесплодия в мужской популяции, что, безусловно, свидетельствует о наличии тесных патогенетических связей между ними. Ожирение и инсулинорезистентность – системные факторы окислительного стресса сперматозоидов независимо от других (в том числе урологических) возможных причин мужской инфертильности, и клинический опыт показывает, что без их своевременной диагностики и активной патогенетической фармакотерапии улучшения репродуктивной функции бесплодного мужчины ожидать не следует. С другой стороны, в арсенале эндокринологов уже сегодня есть эффективные и репродуктивно безопасные препараты для коррекции ожирения и инсулинорезистентности, что позволяет рекомендовать их для более широкого применения в рутинной андрологической практике. Решение проблемы фармакотерапии мужского бесплодия у метаболически дискредитированных пациентов возможно только на основе междисциплинарного подхода, для чего необходимо более детально информировать практикующих андрологов как о механизмах влияния ожирения и инсулинорезистентности на сперматогенез, так и о современных патогенетических подходах к их ликвидации у всех мужчин с бесплодием.

**Ключевые слова:** ожирение, инсулинорезистентность, мужское бесплодие, окислительный стресс, патогенетические связи, диагностика, фармакотерапия.

✉info@proandro.ru

**Для цитирования:** Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. и др. Ожирение (инсулинорезистентность) и бесплодие – две стороны одной медали: патогенетические взаимодействия и возможности современной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 51–58.

## Obesity (insulin resistance) and infertility are two sides of the same coin: pathogenetic interaction and opportunities of modern drug therapy

S.Yu.Kalinchenko<sup>1,2</sup>, I.A.Tuzikov<sup>2</sup>, L.O.Vorslov<sup>1,2</sup>, Yu.A.Tishova<sup>1,2</sup>, E.A.Grekov<sup>2</sup>, A.M.Fomin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>The Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6;

<sup>2</sup>Clinic of Professor Kalinchenko. 123242, Russian Federation, Moscow, ul. Zoologicheskaya, d. 2

The review article deals with the latest scientific data and with results of our own clinical studies and have shown the issues on pathogenetic links of obesity, insulin resistance and disorders of male reproductive function. All analyzed problems are extremely important andrological trend today associated with the continuing growth of obesity and insulin resistance frequency as well the growth of infertility among male population, which, of course, show the close pathogenetic links between them. Obesity and insulin resistance are system factors of sperm oxidative stress regardless of other (including urological) possible causes of male infertility; and clinical experience has shown that without timely diagnosis and pathogenetic drug therapy the reproductive function improvement in infertile males should not be expected. On the other hand, there are effective and safe drugs for reproductively obesity and insulin resistance correction in the arsenal of endocrinologists today and this treatment can be recommended for wider application in andrological routine practice. Solution of the problem concerning the drug therapy of male infertility in patients with metabolic disorders is possible only on the basis of an interdisciplinary approach, which requires inform practicing andrologists in detail about the obesity and insulin resistance mechanisms of affecting the spermatogenesis and modern pathogenetic approaches to eliminate them in men with infertility.

**Key words:** obesity, insulin resistance, male infertility, oxidative stress, pathogenetic links, diagnosis, drug therapy.

✉info@proandro.ru

**For citation:** Kalinchenko S.Yu., Tuzikov I.A., Vorslov L.O. et al. Obesity (insulin resistance) and infertility are two sides of the same coin: pathogenetic interaction and opportunities of modern drug therapy. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 51–58.

### Введение

Частота бесплодных браков в России составляет 15–17%, при этом показатель, равный 15%, является критическим для популяционной демографии, поэтому проблема семейного бесплодия должна приобрести государственное значение. Простейший статистический анализ показывает: в современной России женщин детородного возраста проживает на 3,1 (9,3%) млн меньше, чем на рубеже XX–XXI вв. Мужчин же в нашей стране, согласно официальным данным Роскомстата (2010 г.), во всех субъектах Российской Федерации на 16–18% меньше, чем женщин, и не менее 12% из них бесплодны [1]. На сегодняшний день в России проживают ориентировочно около 3 млн 340 тыс. бесплодных семейных пар репродуктивного возраста, и только 4% из них обращаются со своей проблемой к врачу. При этом опережающими темпами в популяции растет число пожилых мужчин старше 65 лет, имеющих сниженные показатели репродукции, а примерно 40% российских подростков в возрасте 18–20 лет, согласно данным главного педиатра РФ профессора А.В.Баранова (2013 г.), уже имеют репродуктивную отягощенность, которая достоверно может привести к семейному бесплодию в перспективе. В итоге численность россиян ежегодно сокращается на 750–800 тыс. человек и к

2025 г., по прогнозам, не превысит 110 млн человек [2]. Таким образом, ситуация с семейным бесплодием в России уже сейчас грозит демографической безопасностью и стабильности страны. Вот почему патогенетическая диагностика и лечение бесплодия являются важнейшими вопросами современной медицинской науки и практики, имеющими стратегическое значение. Одной из причин неуклонного ухудшения репродуктивного потенциала современного человека в настоящее время рассматривается ожирение, захлестнувшее большинство развитых стран мира и представляющее на данный момент новую «неинфекционную» мировую эпидемию. Сегодня много говорят о неуклонном росте распространенности как семейного бесплодия, так и ожирения у обоих супругов, так как обе проблемы, во-первых, тесно взаимосвязаны, а во-вторых, уже достигли своего критического уровня распространенности: в нашей стране уровень бесплодия перешагнул через критический порог в 15%, угрожающий стабильности генофонда нации, а распространенность избыточной массы тела, или ожирения, составляет не менее 47% [1, 2]. Однако до сих пор ожирение нередко не воспринимают как медицинскую проблему или симптом какого-либо заболевания и оставляют без внимания, хотя уже доказано, что ожирение

очень опасно. У человека с избыточной массой тела (ожирением) чаще возникают заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, сахарный диабет (СД) типа 2 – ведущие причины общей смертности в популяции. Кроме того, ожирение достоверно снижает репродуктивный потенциал как мужчин, так и женщин [3–6], закономерно приводит к развитию инсулинорезистентности (ИР) – начальной, хорошо корректируемой и потому обратимой стадии СД типа 2. Поэтому раннее ее выявление при нарушениях репродуктивной функции на фоне ожирения является не только важной профилактической мерой в отношении снижения риска развития СД типа 2, но и эффективной фармакотерапевтической опцией для улучшения показателей репродуктивного здоровья.

*Ожирение и ИР – «криминальная метаболическая парочка». «Диабетозожирение» (diabesity) – новый термин для обозначения тесных патологических взаимодействий ожирения и ИР.* Раньше считалось, что избыток жировой ткани в организме – это всего лишь пассивное депо энергии, некий косметический дефект, в редких случаях являющийся следствием каких-либо тяжелых (как правило, «гормональных») заболеваний. Однако жировая ткань, располагаясь не только под кожей, но и обволакивая многие внутренние органы, затрудняет их работу. Согласно современной общепринятой точке зрения, жировая ткань является самостоятельным активным эндокринным органом, который секретирует целый ряд гормонов, ферментов, провоспалительных цитокинов (адипокинов), оказывающих свое действие как локально, так и системно (эндокринно) и играющих разностороннюю роль в регуляции метаболизма: от регуляции аппетита до утилизации нутриентов на молекулярном уровне и активации канцерогенеза [7–12]. При возникновении ожирения в его прогрессирование вносят вклад вещества, вырабатываемые самой жировой тканью. Помимо веществ, непосредственно регулирующих липидный обмен, жировая клетка продуцирует эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена 1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста  $\beta$ , лептин и другие факторы [12, 13] (см. таблицу).

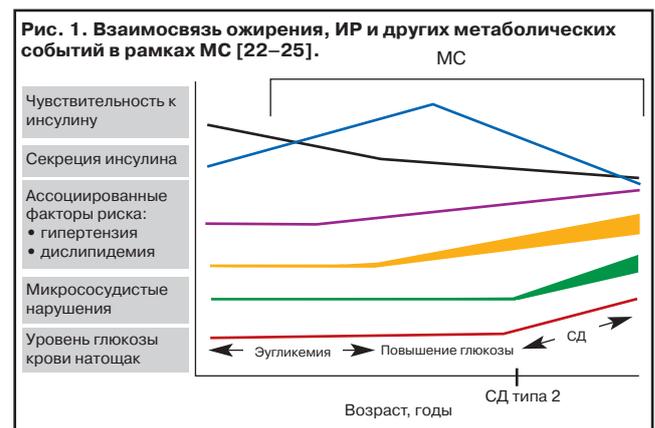
Показано, что ФНО- $\alpha$  способен воздействовать на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, потенцируя ИР, и стимулировать секрецию лептина [14] – одного из наиболее активных гормонов жировой ткани, который обладает целым спектром метаболических эффектов:

- регуляцией пищевого поведения путем воздействия на гипоталамический центр насыщения;
- повышением тонуса симпатической нервной системы;
- усилением термогенеза в адипоцитах;
- подавлением синтеза инсулина;
- воздействием на инсулиновый рецептор клетки и препятствием транспорту в клетку глюкозы [15].

При ожирении наблюдается лептинорезистентность. Одной из важных особенностей жировой ткани является присутствие в ней фермента ароматазы, осуществляющего превращение тестостерона в эстрадиол, а также наличие рецепторов к половым стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону и тестостерону), которые являются ключевыми репродуктивными и жиромобилизующими гормонами и посредством дефицита которых, характерного для ожирения, реализуются механизмы негативного влияния ожирения на репродуктивную функцию [16, 17]. Жировая ткань испытывает определенное «сродство» к стероидным гормонам. Это проявляется в том, что глюкокортикоиды и половые гормоны оказывают влияние на липолиз и/или липогенез и способны воздействовать на репликацию преадипоцитов и последующее их превращение в истинные жировые клетки [18]. Одной из важнейших

особенностей является способность самой жировой ткани к накоплению, метаболизму и синтезу стероидов. По содержанию стероидов жировая ткань эквивалентна, по некоторым расчетам, 40–400 л крови, и понятно, что при увеличении объема жировой массы в ней может возрасти суммарная концентрация стероидов. Увеличение количества жировой ткани ведет к повышению количества ароматазы – фермента, участвующего в превращении андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены ( $E_2$  и  $E_1$  соответственно) в жировой ткани [19, 20]. Клиническое течение ожирения у мужчин имеет определенные отличия от женщин, что связано с характером обмена в жировой ткани мужчин и ее распределением в организме мужчины и женщины. Если у женщин до менопаузы большая часть жира откладывается в периферических депо жира – молочных железах, бедрах, ягодицах, то у мужчин распределение жира носит центральный характер (область живота, висцерально) [10]. Распределение жира при абдоминальном и подкожном ожирении совершенно различно, поскольку при абдоминальном ожирении речь идет о тотальном распространении жировой ткани. До настоящего времени нет единого мнения насчет того, какие именно факторы приводят к развитию ожирения. Есть мнение, что наследственная предрасположенность к нему и ИР в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием определяют развитие ожирения, ИР и гиперинсулинемии [21]. Гиперинсулинемия снижает чувствительность рецепторов к инсулину, а также частично их блокирует, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью. С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Образуется порочный круг. Поэтому сегодня понятно, что одним из ключевых компонентов метаболического синдрома (МС) является ожирение, патогенетически тесно связанное с ИР.

В классическом понимании ИР – это состояние, которое сопровождается снижением потребления глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. нарушение чувствительности клеток разных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. Но, поскольку биологическое действие инсулина является гораздо более обширным, современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только обмен углеводов, а включает также негативное воздействие на метаболизм жиров и белков, нарушение функции клеток эндотелия, изменение экспрессии генов, процессов роста и дифференцировки тканей. Исчерпывающее определение ИР было дано Американской диабетологической ассоциацией и с тех пор остается неизменным и общепризнанным, отражая глобальность и сложность происходящих в организме изменений. Согласно этому определению ИР – это нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на инсулин (экзогенный и эндогенный);



| Вещества, секретируемые жировой тканью [12, 13]                      |   |
|--|---|
| Групповая принадлежность и функции                                   | Вещества  |
| Провоспалительные цитокины и цитокиноподобные протеины               | ИЛ-1, 6, 8, 10, ФНО- $\alpha$ и ФНО- $\beta$ , С-реактивный белок, протеин Агути, фактор роста фибробластов, лептин, резистин, адипонектин, адипсин   |
| Ферменты   | Ароматаза (конвертирует переход тестостерона в эстрадиол), 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа, ангиотензинконвертирующий фермент, липопротеинлипаза |
| Белки острой фазы воспаления   | С-реактивный белок, амилоид сыворотки А   |
| Факторы, участвующие в процессе фибринолиза и сосудистого гомеостаза | Ингибитор активатора плазминогена 1, тканевые факторы фибринолиза, сосудистый эндотелиальный фактор роста   |
| Белки системы комплемента  | Адипонектин, адипсин, резистин  |
| Системы регуляции артериального давления                             | Ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин I, ангиотензин II, ренин   |
| Другие вещества  | Жирные кислоты, лактат, лизофосфолипиды, ретинол, глицерол, простагландины, глутамин  |

нарушение метаболизма углеводов, жиров, белков; изменения в синтезе ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма [22]. Сегодня известно, что ИР имеет место во всех случаях избыточной массы тела, часто развивается в случае хронической соматической патологии (приобретенная ИР), а также – при острых патологических состояниях (транзиторная ИР) [23, 24]. Кроме того, ИР всегда сопутствует процессам старения. Ключевыми механизмами развития и запуска ИР при этом называют снижение продукции гормона роста и дегидроэпиандростерона сульфата, половых гормонов, мелатонина, тиреоидных гормонов, гормона D, а также прогрессирование гиперкортизолемии и лептинорезистентности, способствующих накоплению жировой ткани [25]. Что касается механизмов развития ИР на клеточном и молекулярном уровне, то они достаточно сложны и не до конца изучены. Однако уже сейчас понятно, что рассматривать развитие ИР как некоего самостоятельного процесса невозможно, потому что она так или иначе сопровождается вовлечением в процесс всех звеньев патогенеза нарушений, характерных для МС. Ожирение, ИР, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз патогенетически тесно связаны между собой [25] (рис. 1).

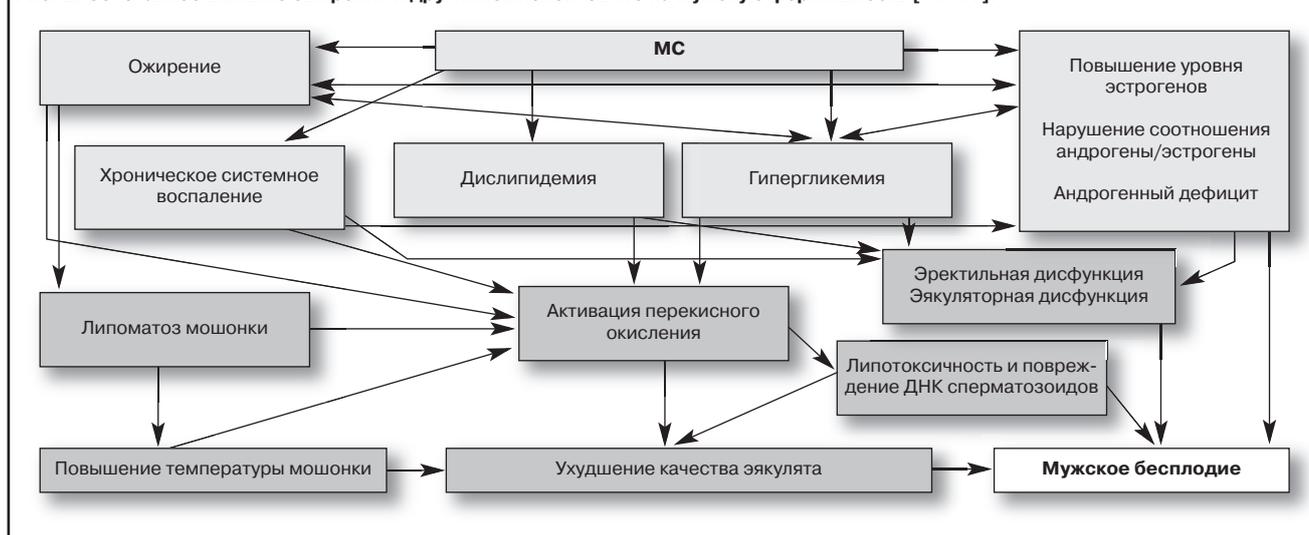
Понимание ключевой роли ожирения и ИР в современном мультифакторном патогенезе всех метаболических нарушений, составляющих сущность МС, привело к тому, что в последнее время предложен новый научный термин «diabesity», который на русский язык можно перевести как «диабетоожирение», или «жиродиабет» [26–29]. Таким образом, сегодня практически уже сформирована внушительная доказательная база для утверждения, что ожирение является ключевым пусковым механизмом развития ИР и СД типа 2, которые при дальнейшем прогрессировании способствуют только взаимоотношению друг друга.

Поэтому патогенетическая терапия ИР и СД типа 2 невозможна без ликвидации ожирения, а ликвидация ожирения и поддержание нормальной массы тела являются самыми эффективными патогенетическими опциями профилактики ИР и СД типа 2, в том числе при мужском бесплодии.

### Ожирение, ИР и мужская репродукция: патофизиологические механизмы и корреляции

Клиническая значимость ожирения у мужчин значительно выше, чем у женщин: оно гораздо труднее поддается лечению традиционными методами, ведет к ускорению развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к уменьшению средней продолжительности жизни у мужчин по сравнению с женщинами на 8–12 лет. Механизмы негативного влияния избыточной массы тела и ожирения на мужскую репродукцию достаточно разнообразны. Современные литературные источники связывают снижение репродуктивного потенциала у мужчин с ожирением с такими патофизиологическими феноменами, как дефицит половых гормонов (прежде всего тестостерона), гормона D, эндотелиальная дисфункция и дефицит регионарного кровообращения, в том числе тестикулярного кровотока, на фоне выраженной вазоконстрикции вследствие развивающегося при гипогонадизме дефицита оксида азота (NO); избыточная активность прооксидантной системы крови; избыток триглицеридов и свободных жирных кислот, которые в конечном итоге, действуя синергически, приводят к тяжелому системному окислительному стрессу, вызывающему окислительный стресс сперматозоидов с повреждением и дестабилизацией мембран и митохондрий сперматозоидов, нарушением упаковки и целостности ДНК в хромосомах половых клеток, инициацией апоптоза сперматозоидов, что закономерно заканчивается нарушениями морфологии и подвижности половых клеток,

Рис. 2. Сочетанное влияние ожирения и других компонентов МС на мужскую фертильность [41–47].



снижением их количества и оплодотворяющей способности [30–34].

Согласно общепринятой точке зрения оксидативный стресс сперматозоидов развивается при нарушении динамического равновесия между окислителями и антиоксидантами в семенной плазме, а его частота при мужском бесплодии, по данным разных авторов, достигает 30–80% [35–37]. Гиперпродукция активных форм кислорода – свободных радикалов – может быть обнаружена при многих патологических состояниях, как связанных с репродуктивной системой (местные факторы – воспаление половых придаточных желез, варикоцеле, уrogenитальные инфекции), так и не связанных с ней непосредственно, которые играют роль системных механизмов оксидативного стресса сперматозоидов (любой психоэмоциональный стресс, СД типа 2): ожирении, системном хроническом воспалении, курении, плохой экологии, особенностях образа жизни и питания [38–40].

Таким образом, в настоящее время объяснение влияния многих негативных патофизиологических механизмов ожирения (системного хронического воспаления, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, андрогенного дефицита, жировой липотоксичности и др.) на сперматогенез прямо или косвенно ассоциируется с теорией оксидативного стресса сперматозоидов, который они индуцируют в течение всего времени, пока у мужчины имеется ожирение, персистенции и развитию которого они способствуют при прогрессировании ожирения у бесплодных мужчин [41–47] (рис. 2).

Наличие ожирения у мужчин с бесплодием вносит существенный и независимый от урологических причин вклад в индукцию оксидативного стресса сперматозоидов, что сопровождается прогрессирующим ухудшением качества эякулята, которое доказано в нескольких исследованиях, показавших, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) достоверно связано с уменьшением объема эякулята и низкой оплодотворяющей способностью спермы [48–50].

Кроме того, негативный эффект жировой ткани у мужчин связан с ее основным гормоном лептином («голосом» жировой ткани) – белком с молекулярной массой 16 kDa, синтезируемым и секретируемым главным образом клетками жировой ткани (адипоцитами) [51]. Лептин регулирует потребление и расход энергии, действует преимущественно через гипоталамус: воздействуя на гипоталамический центр насыщения, лептин повышает тонус симпатической нервной системы (симпатическая гиперактивность), усиливает термогенез в адипоцитах, подавляет синтез инсулина, снижает транспорт глюкозы в клетку [51]. При ожирении наблюдается повышение уровня лептина в крови (маркер объема жировой ткани и активности адипоцитов), что получило название «лептинорезистентность», при этом лептин индуцирует клинический андрогенный дефицит за счет снижения чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и блокады синтеза лютеинизирующего гормона в гипофизе, с одной стороны, и усиления ароматизации тестостерона на периферии в эстрадиол под влиянием ароматазы жировой ткани – с другой [52]. Синергизм эффектов обоих патологических процессов ведет к глубоким нарушениям репродуктивной системы мужчин с ожирением, связанных не только с окислительным стрессом на фоне избытка свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, но и за счет дефицита тестостерона – ключевого полового стероида, необходимого для нормального сперматогенеза [53, 54]. D.Goulis и B.Tarlatzis (2008 г.) считают, что ожирение приводит к уменьшению уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, которое становится проявлением негативного влияния жировой ткани на тестикулярную функцию [55]. Хотя точные патофизиологические механизмы такого взаимодействия

остаются неясными, предполагается, что лептин, резистин и грелин (гормоны жировой ткани) играют важную роль во взаимодействии между ожирением и тестикулярной дисфункцией [55]. С другой стороны, возникающий при ожирении андрогенный дефицит усугубляет ИР, которая является главным, наряду с ожирением, патофизиологическим механизмом, запускающим системный оксидативный стресс, ведущий к патозооспермии [45, 47]. P.Mah и G.Wittert (2010 г.) приводят аналогичные данные о том, что ожирение у мужчин достоверно ассоциируется с низким уровнем общего и свободного тестостерона крови, которые, в свою очередь, повышают риск развития ИР и СД типа 2 [46]. Гипогонадизм у мужчин с ожирением может быть также следствием системного хронического воспаления, которое закономерно развивается на фоне ожирения, и часто сопутствующего ожирению дефицита гормона D, крайне необходимого для синтеза тестостерона и поддержания репродуктивной функции у мужчин [56–59]. При ожирении в клетках Лейдига наблюдается нарушение цепи трансформации холестерина под влиянием цитохрома P450 за счет способности ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 ингибировать стероидогенез, что ведет к уменьшению синтеза тестостерона [60]. Нарушения синтеза тестостерона при ожирении у мужчин составляют сегодня «эндокринологическую аксиому» андрологии, так как, с одной стороны, несмотря на то что тестостерон не является непосредственным индуктором сперматогенеза, он абсолютно необходим для его поддержания, с другой стороны, патогенетическая связь андрогенного дефицита и ожирения у мужчин сегодня достоверно доказана. Это чрезвычайно важно для понимания патофизиологических системных эффектов ожирения, которые в настоящее время описываются термином «липотоксичность жировой ткани» и которые принимают самое активное участие в индукции и прогрессировании системного оксидативного стресса с негативным влиянием на сперматогенную и стероидогенную функции яичек [61, 62]. Избыток свободных жирных кислот и триглицеридов в крови при ожирении обуславливает запуск системного окислительного стресса, который приводит к избыточному накоплению свободных радикалов в клетках и тканях разных органов, включая скелетные мышцы, миоциты сердца, гепатоциты,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, ренальный и тестикулярный эпителий, что приводит к хронической дисфункции клеток вследствие их повреждения [61, 62]. Триглицериды обладают токсичностью, обусловленной неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью и их продуктами (керамидами и диацилглицеролами). Индуцированная неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью митохондриальная дисфункция тестикулярного эпителия является основным механизмом нарушения структуры и функции яичек у мужчин при ожирении, а одновременное уменьшение содержания антиоксидантов в системном кровотоке усугубляет дальнейшее прогрессирование оксидативного стресса и способствует ему [63–65]. Ретроспективные исследования показали, что избыток массы тела (ИМТ=25–29) и ожирение (ИМТ>30) у мужчин достоверно повышают частоту бесплодия (отношение шансов – ОШ 1,19 и 1,36 соответственно) по сравнению с мужчинами, у которых нет ожирения (ИМТ<20), и эти ассоциации между более высоким ИМТ и увеличивающейся частотой бесплодия сохранялись даже после многочисленных ранжировок по возрасту, ИМТ партнера и частоте половых актов [66]. По данным японского ретроспективного исследования, у мужчин с высоким ИМТ было меньше возможностей для зачатия ребенка по сравнению с мужчинами с более низким ИМТ даже после ранжировок по возрасту, липидному спектру и уровню гликированного гемоглобина крови [67]. По данным перекрестного исследования QATAR, мужское бес-

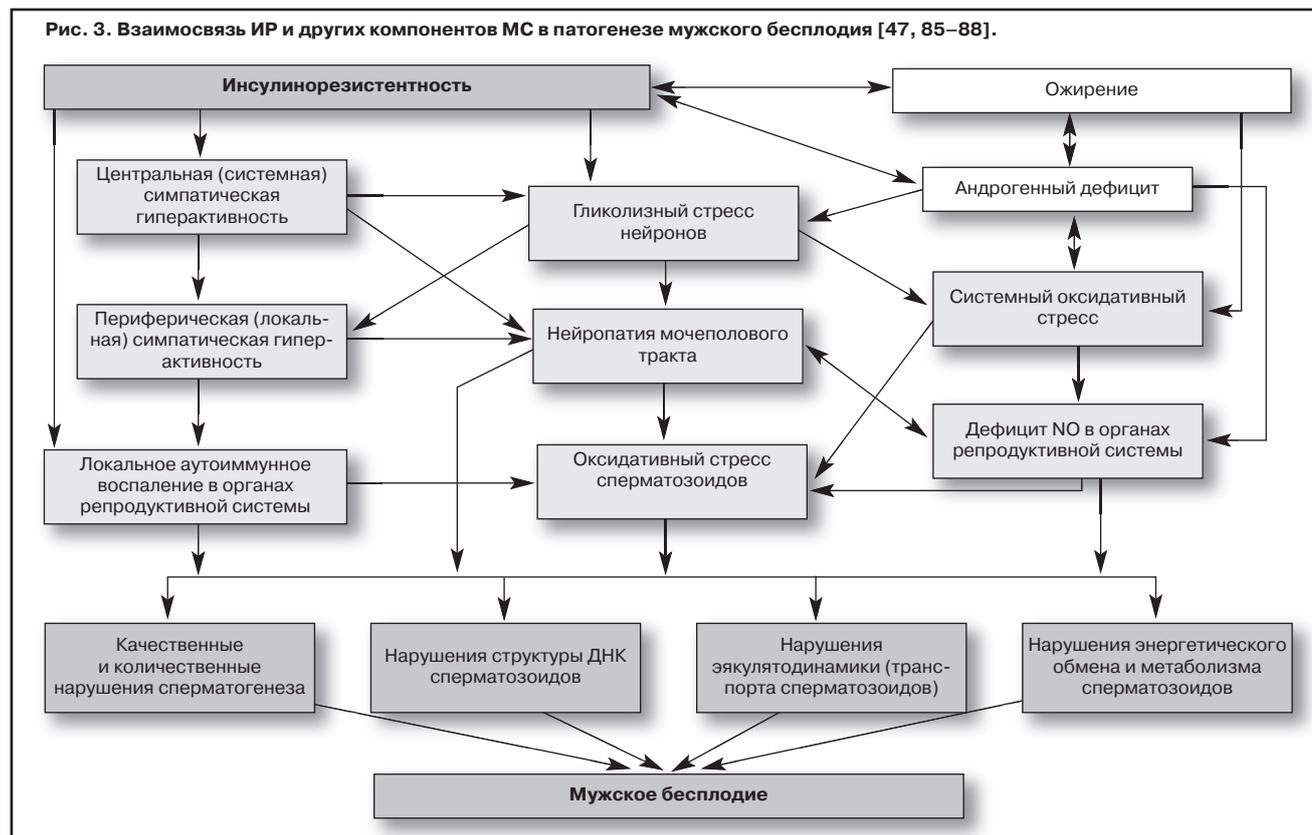
плодие было достоверно связано с СД типа 2 (ОШ 1,958) и артериальной гипертонией (ОШ 2,558), а мультивариационный анализ в ходе данного исследования достоверно показал, что у мужчин с ожирением (ИМТ>30) и СД типа 2 частота бесплодия была более чем в 3 раза выше, чем у мужчин с нормальной массой тела (ИМТ<25) [68]. Степень выраженности ожирения положительно коррелирует с высокой частотой повреждения ДНК хромосом сперматозоидов при оценке целостности хроматина (ДНК-индекс) [69]. Одновременно с этим ожирение обратно пропорционально коррелирует с объемом эякулята, индексом спермы и ее плодотворностью [70, 71]. Кроме того, ожирение закономерно приводит к жировому перерождению мышечной ткани, в том числе мышц семявыносящих путей, что может оказывать негативное влияние на выведение эякулята (эякулятодинамику), которые рассматриваются как сексуальные причины мужского бесплодия [72–75].

Локальное ожирение мошонки при системном ожирении способно дополнительно увеличивать скротальную температуру, которая стимулирует синтез активных форм кислорода и вызывает повреждение свободными радикалами сперматозоидов с преобладанием явлений их апоптоза [76, 77]. Это, вероятно, непосредственно не связано с варикоцеле, при котором основным негативным фактором бесплодия является именно повышение скротальной температуры, однако, по данным некоторых авторов, варикоцеле менее распространено у мужчин с ожирением [78]. Тем не менее ожирение мошонки (липоматоз) может быть, по мнению некоторых исследователей, важной причиной нарушения сперматогенеза у мужчин с ожирением. Так, A.Shafik и S.Olfat (1981 г.) выполняли исследование мошонки у мужчин с идиопатическим бесплодием и отметили, что у тучных субъектов имеет место экстра- и интравагинальное отложение жира в мошонке (липоматоз мошонки). Они предположили, что скротальный липоматоз ведет к повышению температуры мошонки посредством избыточной жировой изоляции, венозного застоя и высокого расположения яичка в мошонке на фоне ожирения [79]. Эти исследователи выполняли скротальную липэкто-

мию у бесплодных мужчин, при этом у большинства из них получены положительные результаты в виде улучшения морфологии и оплодотворяющей способности эякулята [80].

Как было сказано ранее, закономерным развитием метаболического сценария при нелеченом ожирении является формирование ИР. Основная физиологическая функция инсулина сводится к поддержанию важной гомеостатической константы метаболизма человека – обеспечению нормального уровня глюкозы в крови и поддержанию адекватного обмена глюкозы как основного источника энергии внутри клетки [81, 82]. ИР, или гиперинсулинемия, являясь ключевым патогенетическим фактором МС, есть комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне ожирения, часто ассоциированного с андрогенным дефицитом у мужчин. При развитии и прогрессировании ожирения резко снижается экспрессия гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и возникновению резистентности к инсулину, а одновременное повышение уровня основного гормона жировой ткани – лептина – разрушает функциональную связь между гипофизом и гонадами, что является патогенетической основой формирования и прогрессирования андрогенного дефицита у мужчин одновременно с прогрессированием ожирения и ИР [81, 82]. Развивающаяся ИР сопровождается гиперинсулинемией, которая в данном случае способствует поддержанию адекватной митогенной активности жизнеспособности и деления клеток [81, 82]. При этом отмечается нарушение дифференцировки андрогенозависимых клеток репродуктивной системы мужчины, морфологически проявляющееся атрофией данных клеток [83]. По данным N.Palmer и соавт. (2012 г.), параметры эякулята у мужчин достоверно коррелируют с уровнями гликемии, инсулина и холестерина крови ( $p<0,05$ ) [84]. Поэтому ранняя диагностика ИР показана в обязательном порядке всем бесплодным мужчинам с ожирением, так как мужское бесплодие (особенно так называемое идиопатическое) может быть патогенетически

Рис. 3. Взаимосвязь ИР и других компонентов МС в патогенезе мужского бесплодия [47, 85–88].



связано с ИР, механизмы которой в данном случае достаточно разнообразны, но их финал один и тот же – не корректируемый традиционными антиоксидантами спермальный окислительный стресс [47, 85–88] (рис. 3).

Кроме того, гиперинсулинемия ведет к повышению системной симпатической активности через нарушение метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах, что сопровождается повышенной активностью  $\alpha$ -адренорецепторов уrogenитального тракта (автономной симпатической гиперактивностью, или нейропатией) и запускает системный окислительный стресс [89]. M.Sankhla и соавт. (2012 г.) при обследовании 120 мужчин в возрасте 17–26 лет с ожирением и бесплодием выявили достоверное повышение уровня малонового диальдегида (маркера системного окислительного стресса) с увеличением ИМТ ( $p < 0,05$ ), а также достоверные корреляции между уровнями малонового диальдегида и адипонектина у бесплодных мужчин с ожирением [90]. Среди механизмов нарушения фертильности у больных с нарушениями углеводного обмена некоторые авторы называют характерное для этой группы пациентов поражение придатков яичек, что способно привести к нарушениям транспорта сперматозоидов, а также уrogenитальную нейропатию (гликолизный стресс нейронов), оксидативный стресс, приводящий к повреждению ядерной и митохондриальной ДНК сперматозоидов и их повышенной иммобилизации, а также дефицит NO вследствие андрогенной недостаточности и нейропатии, так как 90% NO, синтезируемого в сосудистой стенке, имеет нейрональное происхождение. Все это ассоциируется с анатомо-функциональными дефектами клеток Лейдига и Сертоли, ведущими к нарушениям сперматогенеза и/или стероидогенеза у мужчин [91–93]. Как механизм нарушения сперматогенеза при повреждении углеводного обмена выступает локальное аутоиммунное воспаление в ткани яичек (аутоиммунный асептический орхит), который индуцируется цитокинами и другими провоспалительными метаболическими аггрессорами на фоне ИР и СД типа 2 [93].

### Современные возможности патогенетической терапии ожирения и ИР при мужском бесплодии

Говоря о многообразии обменных нарушений, сопутствующих процессу ожирения, очевидно, что их лечение и профилактика должны основываться на комплексном подходе. Отражением такого подхода является применение так называемого квартета здоровья, включающего в себя коррекцию гипогонадизма (возрастного дефицита половых гормонов) препаратами половых гормонов, применение тиоктовой ( $\alpha$ -липоевой) кислоты (универсального антиоксиданта, необходимого кофермента энергетического обмена), омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (обеспечивающих электрическую стабильность миокарда, регуляцию липидного обмена (антиатеросклеротическое действие) и перекисного окисления липидов, эластичность (мембран, процессов деления-апоптоза и репарации эпителиальных тканей, активность стволовых клеток, синтез ИЛ, лейкотриенов и простагландинов), а также устранение дефицита витамина D, являющегося «недооцененной» причиной развития и поддержания ожирения и ИР [94–96]. Ввиду того что при ожирении в условиях ИР/гиперинсулинемии развивается повышенное чувство голода, целесообразной фармакотерапевтической опцией является применение препаратов, позволяющих воздействовать на пищевое поведение. *При нарушенном пищевом поведении пациентам сложно самостоятельно справиться с привычкой неумеренного приема пищи. В настоящее время снизить массу тела таким пациентам помогает препарат сибутрамин [97].*

Сибутрамин ускоряет наступление чувства насыщения, снижает чувство голода, увеличивает скорость метаболиз-

ма и терморегуляцию. Фармакологическое действие сибутрамина состоит в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах головного мозга. Вследствие такой двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т.е., усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза. Сибутрамин отличается по механизму действия от других препаратов центрального действия тем, что не влияет на дофаминергическую систему и потому не вызывает привыкания (лекарственной зависимости). Разрешенный для длительного применения сибутрамин (а сегодня показана безопасность непрерывного приема препарата в течение года) помогает больным с ожирением в формировании правильных привычек питания [98]. Терапия сибутрамином помимо снижения массы тела приводит к уникальным терапевтическим эффектам, касающимся снижения ИР, уменьшения выраженной артериальной гипертензии и способствующим профилактике развития и прогрессирования заболеваний, ассоциированных с ожирением. В настоящее время в РФ самую широкую доказательную базу по эффективности и безопасности применения имеет именно препарат Редуксин®, содержащий два активных компонента в составе: сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) [99]. МКЦ, входящая в состав Редуксина, является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием, что повышает профиль безопасности препарата и улучшает его переносимость [97]. Показано, что применение препарата, содержащего комбинацию сибутрамина с МКЦ, в сочетании с диетическими рекомендациями позволяет уже в течение 3 мес снизить массу тела на  $7,5 \pm 2,82$  кг. Более длительная терапия в течение 6 мес позволяет добиться целевого снижения массы тела на 10–14% ( $14,2 \pm 5,81$  кг), а также приводит к уменьшению окружности талии на  $10,35 \pm 6,94$  см (что говорит об уменьшении количества висцерального жира) и снижению риска развития СД типа 2 [100].

Особенно важно, что выраженное снижение массы тела на фоне Редуксина происходит преимущественно за счет жировой ткани, в частности, висцеральной локализации. Предиктором эффективности долгосрочного лечения является потеря массы тела более 2–3 кг за 3 мес лечения. Снижение массы тела на фоне Редуксина может сопровождаться улучшением липидного спектра крови, показателей гликемии, снижением уровня мочевой кислоты. Таким образом, препарат Редуксин® (сибутрамин + МКЦ) служит важным дополнением к «квартету здоровья».

В случае наличия ИР для достижения наилучшего эффекта терапии ожирения к традиционному «квартету здоровья» дополнительно необходимо присоединять препараты, повышающие чувствительность клеток и тканей к инсулину [99, 100]. Одновременной способностью снижать глюконеогенез в печени, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике и снижать таким образом ИР, а также позитивными эффектами в отношении других компонентов МС (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) обладают только бигуаниды [99, 100]. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса – метформин, который является препаратом выбора для лечения пациентов СД типа 2 и ИР. В силу своего механизма действия метформин не приводит к функциональному истощению поджелудочной железы, так как действует на инсулиновые рецепторы мышц, способствуя лучшей утилизации глюкозы и нормализации гиперинсулинемии [101]. Результаты исследования Diabetes Prevention Program с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД типа 2 установили, что прием метформина сни-

жал частоту развития СД типа 2 на 31% по сравнению с плацебо [100]. Недавнее крупномасштабное исследование с участием 78 241 пациента с СД типа 2, получавшего метформин, и 12 222 пациента с СД типа 2, получавшего препараты сульфонилмочевины, показали, что назначение метформина при установленном диагнозе СД типа 2 не только позволяет добиться лучшей коррекции гликемии, но и достоверно на 38% повышает выживаемость больных СД типа 2 по сравнению с пациентами, принимающими препараты сульфонилмочевины [102].

Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином ведет не только к снижению гиперинсулинемии, но и массы тела (такой эффект из всех сенситайзеров есть только у метформина), уменьшению уровня артериального давления и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и артериальной гипертензией. Наряду с действием на углеводный обмен метформин оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину снижает продукцию в печени наиболее атерогенного класса липопротеинов очень низкой плотности, в результате чего уменьшается содержание триглицеридов в крови [93–105].

Для повышения эффективности терапии, направленной на снижение массы тела, ИР и нормализацию показателей метаболического контроля целесообразно использовать комбинацию метформина с сибутрамином. Так, например, эффективность применения сибутрамина для борьбы с ожирением у пациентов с СД типа 2, принимающих метформин, была оценена в 12-месячном рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, проведенном в 21 центре в Англии, Канаде, Франции и Бельгии и включившем в общей сложности 195 пациентов. Добавление сибутрамина к терапии метформином вызвало значительные потери массы тела ( $p < 0,001$ ) как при дозировке в 15 мг/сут ( $5,5 \pm 0,6$  кг за 12 мес), так и при дозировке 20 мг/сут ( $8,0 \pm 0,9$  кг), в то время как добавление плацебо не привело к подобным результатам ( $0,2 \pm 0,5$  кг). Гликемический контроль улучшался параллельно с потерей массы тела и, у пациентов, которые потеряли 10% и более массы тела, показатели гликированного гемоглобина ( $1,2 \pm 0,4\%$ ;  $p < 0,0001$ ) и уровня глюкозы в плазме натощак ( $1,8$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) снизились [106]. При этом следует учесть важность приверженности комбинированной терапии пациентов, так как это лечение в большинстве случаев должно быть достаточно длительным, чтобы ликвидировать ожирение. Одновременный прием нескольких лекарственных препаратов все чаще признается препятствием к эффективному лечению. В настоящее время на российском рынке появился новый препарат – Редуксин® Мет, имеющий в своем составе Редуксин® (10 и 15 мг) и метформин (850 мг) в виде нефиксированной комбинации. Использование этого препарата позволяет врачу, с одной стороны, эффективно воздействовать на разные патофизиологические механизмы развития метаболических нарушений, при этом корректируя дозы препаратов в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, а с другой – повысить приверженность терапии за счет удобства применения.

### **Влияние коррекции ожирения и ИР на исходы лечения мужского бесплодия**

Метаболическая агрессия на сперматогенный эпителий при ожирении у мужчин приводит либо к первичным нарушениям сперматогенеза уже у молодых мужчин при попытках зачатия первого ребенка, либо к вторичному бесплодию у пациентов более старшего возраста, уже имеющих детей и желающих еще получить потомство. Поэтому без снижения массы тела преодолеть репродуктивные проблемы у бесплодных мужчин практически невозможно

ни в естественном цикле, ни при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению. При наличии ИР обязательно должен быть назначен метформин на весь период терапии вплоть до зачатия. Наши собственные данные свидетельствуют не только об эффективности метформина в отношении углеводного обмена, но и его безопасности при назначении как средства патогенетической коррекции ИР у мужчин с нарушениями сперматогенеза независимо от наличия или отсутствия других причин патозоспермии [106–108]. Коррекция ИР метформином приводит к достоверному улучшению показателей спермограммы (повышению концентрации и подвижности сперматозоидов), а также увеличению количества морфологически нормальных форм сперматозоидов, что, очевидно, связано с уменьшением выраженности оксидативного стресса сперматозоидов [109]. Дополнительно к позитивному сперматологическому эффекту метформина способствует снижению массы тела у бесплодных мужчин с ожирением, что, в свою очередь, приводит у ряда из них к повышению уровня общего тестостерона в среднем на 1,0–1,5 нг/мл от исходной без дополнительного назначения соответствующей фармакотерапии препаратами тестостерона, что связано, по нашему мнению, с уменьшением выраженности окислительного стресса, который запускает ИР [109]. Это очень важный андрогениндуцирующий эффект метформина, так как тестостерон – основной гормон, поддерживающий сперматогенез, а при ожирении у бесплодных мужчин практически всегда имеет место индивидуальный андрогенный дефицит, без безопасной коррекции которого лечение мужского бесплодия невозможно.

### Заключение

Ожирение и ИР – сложные многофакторные проблемы, находящиеся в тесной патогенетической связи друг с другом и часто приводящие к репродуктивным нарушениям у мужчин независимо от других (в том числе урологических) причин. При этом решение проблемы сопряжено с определенными трудностями и требует индивидуальных подходов и терпения как врача, так и пациентов. Но эти меры необходимы для достижения успеха терапии основного заболевания – бесплодия. Большинство пациентов способны справиться с избыточной массой тела только при тесном сотрудничестве с врачом-специалистом и использовании рациональной фармакотерапии. Важно понимать и уметь объяснить пациентам, что целью снижения массы тела является не улучшение внешнего вида и эстетика, а улучшение репродуктивного здоровья, предотвращение развития осложнений в будущем и улучшение качества жизни. А главное, что снизить массу тела и улучшить репродуктивную функцию сегодня – это реально, и существуют эффективные методы, позволяющие сделать решение этой сложной задачи достаточно комфортным.

### Литература/References

1. Современная демографическая ситуация в РФ. Отчет Роскомстата, 2010. [www.hppt.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat...main...demography/](http://www.hppt.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat...main...demography/). / Sovremennaja demograficheskaia situatsiia v RF. Otchet Roskomstata, 2010. [www.hppt.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat...main...demography/](http://www.hppt.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat...main...demography/). [in Russian]
2. Предположительная численность населения Российской Федерации до 2025 года. Ежегодный справочник. М.: Федеральная служба государственной статистики РФ, 2005. / Predpolozhitel'naia chislennost' naseleniia Rossiiskoi Federatsii do 2025 goda. Ezhegodnyi spravochnik. M.: Federal'naja sluzhba gosudarstvennoi statistiki RF, 2005. [in Russian]
3. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL et al. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010; 93: 2222–31.
4. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M et al. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008; 90: 2222–5.
5. Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update* 2014. pii: dmu060. [Epub ahead of print]
6. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26 (6): 455–60.
7. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2276–83.
8. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347–55.
9. Sánchez-Lara K, Morales-Graf L, Green D. Cancer and obesity. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (2): 291–9.
10. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007. / Roitberg G.E. Metabolicheskii sindrom. M.: MEDpress-inform, 2007. [in Russian]
11. Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014. / Kalinchenko S.Iu., Tishova Iu.A., Tiuzikov I.A., Vorslov L.O. Ozhirenie i metabolicheskii sindrom u muzhchin. M.: Prakticheskaia meditsina, 2014. [in Russian]
12. Панков Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции. *Биохимия*. 1999; 64: 601–9. / Pankov Iu.A. Zhirovaia tkan' kak endokrinnii organ, reguliruiushchii rost, polovoe sozrevanie i drugie fiziologicheskie funktsii. *Biokhimiia*. 1999; 64: 601–9. [in Russian]
13. Lyon CJ et al. Mini-review: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195–200.
14. Könnner AC, Brüning JC. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab* 2012; 16 (2): 144–52.
15. Coppari R, Вьярблх С. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11 (9): 692–708.
16. Jung CH, Kim MS. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch Pharm Res* 2013; 36 (2): 201–7.
17. Paz-Filho G, Mastrorardi C, Franco CB et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56 (9): 597–607.
18. Roncavi DAK, van RLR. Promotion of human adipocyte precursor replication by 17β-estradiol in culture. *J Clin Invest* 1977; 62: 503–8.
19. Dobs AS, Bachorik PS, Arver S et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (3): 1026–33.
20. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2548–56.
21. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
22. American Diabetes association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 12–54.
23. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology* 2007; 132 (6): 2169–80.
24. Schmidt MI, Saad MJA, Duncan BB. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2005; 2 (3): 307–12.
25. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. Role of adipokines in obesity-linked insulin resistance, metabolic syndrome and atherosclerosis. *Atherosclerosis Suppl* 2006; 7 (3): 164–70.

С полным списком литературы вы можете ознакомиться на сайте журнала *Consilium Medicum*: <http://con-med.ru>.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Калининченко Светлана Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФПК МР ФГАУ ВО РУДН, науч. рук. Клиники профессора Калининко. E-mail: [info@proandro.ru](mailto:info@proandro.ru)  
**Тюзиков Игорь Адамович** – канд. мед. наук, проф. РАЕ, засл. работник науки и образования, консультант Клиники профессора Калининко  
**Ворслов Леонид Олегович** – канд. мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФПК МР ФГАУ ВО РУДН, консультант Клиники профессора Калининко  
**Тишова Юлия Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФПК МР ФГАУ ВО РУДН, зав. эндокринологическим отд-нием Клиники профессора Калининко  
**Греков Евгений Александрович** – врач уролог-андролог, зав. урологическим отд-нием Клиники профессора Калининко  
**Фомин Александр Михайлович** – врач-эндокринолог Клиники профессора Калининко, ассистент и ученый секретарь каф. эндокринологии ФПК МР ФГАУ ВО РУДН

# Клинический случай наблюдения пациента с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени

К.А.Комшилова<sup>✉</sup>, Е.А.Трошина

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, тесно ассоциированное с ожирением, особенно абдоминальным, и разными метаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2, что, естественно, отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни лиц с ожирением. В статье приведен клинический случай наблюдения и лечения пациента с ожирением и НАЖБП, ассоциированных с характерным комплексом метаболических нарушений. Показано, что комбинированная терапия, включающая модификацию образа жизни и прием метформина у лиц с ожирением и НАЖБП, является безопасной и эффективной в отношении коррекции обнаруженных метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, метформин.

<sup>✉</sup>komshilovaksenia@rambler.ru

**Для цитирования:** Комшилова К.А., Трошина Е.А. Клинический случай наблюдения пациента с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 59–61.

## Clinical observation of patient with obesity and non-alcoholic fatty liver disease case study

К.А.Комшилова<sup>✉</sup>, Е.А.Трошина

Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ul'ianova, d. 11

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an obesity-related disease associated especially with abdominal obesity, and various metabolic markers of cardiovascular disease and diabetes mellitus type 2 risk and all these parameters can affect the incidence of disease, prognosis and longevity of people with obesity. The article deals with the case study of observation and treatment of the patient with obesity and NAFLD, associated with a characteristic complex of metabolic disorders. We have shown that combined therapy, including the modification of lifestyle and application of metformin in people with obesity and NAFLD, is safe and effective correction of metabolic disorders.

**Key words:** obesity, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metformin.

<sup>✉</sup>komshilovaksenia@rambler.ru

**For citation:** Komshilova K.A., Troshina E.A. Clinical observation of patient with obesity and non-alcoholic fatty liver disease case study. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 59–61.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание, основным признаком которого является накопление жира в гепатоцитах, не связанное со злоупотреблением алкоголем и объединяющее разные клинико-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз. НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, метаболическим синдромом и разными кардиометаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2 (СД 2), что, естественно, отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни лиц с ожирением [1–3]. НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением, однако НАСГ при отсутствии своевременной терапии может прогрессировать и приводить к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [4, 5]. По данным исследований, ожирение, гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность (ИР) – наиболее значимые факторы, способствующие развитию НАЖБП и ее прогрессированию [2, 6]. При ожирении распространенность разных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и колеблется от 75 до 93% [5, 7].

В связи с высокой распространенностью ожирения, СД 2, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений особую актуальность в настоящее время приобретают вопросы терапии НАЖБП. В настоящее время не разработано строгих алгоритмов лечения пациентов с НАЖБП. Терапия НАЖБП должна быть направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных с ней кардиометаболических нарушений. Учитывая тот факт, что ключевым механизмом в развитии НАЖБП и ее осложнений при висцеральном ожирении становится ИР, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих поло-

жительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину – **инсулиносенситайзеров**. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин. Данные некоторых зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [8–10]. **Метформин** не только напрямую воздействует на ИР, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов, оказывая выраженное антиатерогенное, кардиопротективное и противовоспалительное действие. Влияние метформина на гистологическую картину печени, по данным литературы, неоднозначно. Некоторые исследования показали, что на фоне терапии метформином у пациентов с НАЖБП уменьшается выраженность стеатоза, воспаления и, по некоторым данным, фиброза печени [9, 10]. Согласно результатам метаанализа, проведенного G.Vernon и соавт., метформин не оказывает существенного эффекта на гистологическую картину в печени и не рекомендуется в качестве специфической гепатотропной терапии у взрослых пациентов с НАСГ [11]. По данным рекомендаций Американской ассоциации по изучению болезней печени, терапия метформином снижает ИР и уровень трансаминаз, но не оказывает существенного влияния на улучшение гистологической картины в печени и в связи с этим не рекомендована для лечения НАЖБП [12]. Таким образом, использование метформина для терапии НАСГ в настоящее время рассматривается в качестве экспериментального. Однако улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП – крайне важный компонент в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении развития СД 2 и его осложнений, более того, в литературе доказано применение метформина для профилактики развития СД 2 у лиц высокого риска, в связи с чем использование метформина у пациентов с ожирением и НАЖБП обосновано с целью коррекции имеющихся нарушений углеводного обмена.

Учитывая актуальность изучения данной проблемы, приводим наблюдение пациента с ожирением и НАЖБП, ассоциированных с характерным комплексом метаболических нарушений.

### Клинический случай

**Больной С. 38 лет** поступил в отделение терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ в связи с прогрессирующим нарастанием массы тела.

**Жалобы:** на прогрессирующую прибавку массы тела.

**Анамнез заболевания:** избыточная масса тела с 18-летнего возраста, в настоящее время максимальная (105 кг). Периодически пациенту давались общие рекомендации по питанию, которые практически им не выполнялись, либо соблюдались короткие промежутки времени и не оказывали эффекта. В течение последних лет несколько раз фиксировались повышенные цифры артериального давления (АД) с максимальным повышением до 160/90 мм рт. ст. Пациент ведет малоподвижный образ жизни. Питание нерегулярное, с частыми перекусами. Нарушений пищевого поведения не выявлено. Алкоголь употребляет редко (не чаще 1 раза в месяц в умеренных количествах).

**Наследственность** отягощена по ожирению со стороны отца и матери.

**Результаты обследования:** данные клинического обследования: рост – 177 см, масса тела – 105 кг, объем талии – 114 см, индекс массы тела – 33,5 кг/м<sup>2</sup>. Подкожная клетчатка развита избыточно, распределена преимущественно по абдоминальному типу. АД 160/100 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений – 92 уд/мин. Периферических отеков нет, имеются мелкие розовые стрии в области внутренних поверхностей плеч, бедер, на животе. При пальпации печень не увеличена.

**Результаты гормонального обследования** – был исключен гипотиреоз: уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови в пределах референсных значений (3,24 мкЕд/мл). Учитывая наличие ожирения, стрий на теле, артериальной гипертензии, с целью исключения эндогенного гиперкортицизма проведен подавляющий тест с дексаметазоном, который оказался положительным: кортизол на фоне приема 1 мг дексаметазона – 31,4 нмоль/л. Уровни тестостерона и пролактина – в норме.

**Показатели липидного и углеводного обмена:** в биохимическом анализе крови обнаружено повышение общего холестерина (ОХС) до 5,92 ммоль/л и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) до 4,08 ммоль/л, снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) до 0,72 ммоль/л и гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов – 3,97 ммоль/л). У пациента впервые было выявлено повышение глюкозы плазмы натощак до 6,8 ммоль/л, в связи с чем проведены повторное исследование глюкозы, которая составила 6,3 ммоль/л, пероральный глюкозотолерантный тест, по результатам которого диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе (глюкоза плазмы натощак через 2 ч после приема 75 г водного раствора глюкозы – 9,8 ммоль/л). Инсулин в сыворотке крови натощак – 40,5 Ед/л (референсный интервал 2,3–26,4). Рассчитан косвенный показатель ИР – индекс НОМА-IR (индекс ИР) – по формуле:

$$\frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (Ед/л)}}{22,5} = 12,24,$$

что свидетельствовало о выраженной ИР.

**Показатели аминотрансфераз:** у больного обнаружено повышение печеночных трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 137,5 Ед/л (2,5 нормы), аспартатаминотрансфераза (АСТ) до 71,4 Ед/л (2,1 нормы) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) до 120,8 (2 нормы). Анализы на маркеры гепатитов В и С – отрицательные.

### Результаты инструментального обследования

Электрокардиограмма: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 90 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка. АД у пациента во время нахождения в стационаре колебалось от 130/70 до 160/100 мм рт. ст. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени – выявлена гепатомегалия (правая доля – 14 см – норма до 12 см; левая доля – 7,8 см – норма до 6 см), структура однородная, эхогенность равномерно повышена, звукопроводимость снижена, без дополнительных объемных образований, внутривенные протоки, холедох и воротная вена не расширены, желчный пузырь перегнут, стенки не утолщены, конкрементов нет. Заключение: эхографические признаки гепатомегалии, стеатоза печени.

Учитывая наличие жирового гепатоза по данным УЗИ, выраженность синдрома цитолиза, у пациента заподозрен НАСГ, в связи с чем проведена консультация гепатолога. С целью диагностики НАЖБП, ее стадии и выраженности стеатогепатита больному проведена *чрескожная пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем*. Пункционная биопсия печени является в настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, поскольку позволяет объективно диагностировать форму НАЖБП, оценить степень активности НАСГ, стадию фиброза и прогнозировать течение заболевания [13]. Визуальные методы диагностики НАЖБП, такие как УЗИ, компьютерная или магнитно-резонансная томография печени, обладают определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза, однако ни один из этих методов не позволяет достоверно определить стадию процесса, выявить стеатогепатит и определить степень его активности. По данным исследований, практическая значимость диагностики до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов составляет всего 50%. Биопсия печени сопровождается относительно малым риском развития осложнений (0,06–0,32%) и проводится в амбулаторных условиях.

**Заключение гепатобиопсии** (комплексная оценка морфологических изменений в печени при НАЖБП включала оценку выраженности стеатоза, внутривенной воспалительной инфильтрации, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброзных изменений): распространенная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов до 33%; портальные тракты расширены за счет фиброза и умеренно выраженной воспалительной инфильтрации, частично разрушающей пограничную пластинку; в дольках слабовыраженная инфильтрация; индекс гистологической активности по шкале Knodell: 8 баллов; индекс гистологической активности по шкале Brunt: стеатоз до 33%, баллонная дистрофия гепатоцитов минимальная, воспаление – умеренно выраженное, фиброз – слабо выраженный; индекс фиброза по Knodell – 1 балл, Ishak – 1 балл. Таким образом, данные изменения соответствуют НАСГ умеренной степени активности.

На основании клинических, лабораторных, инструментальных и гистологических данных обследования пациенту поставлен диагноз.

**Клинический диагноз:** экзогенно-конституциональное ожирение 1-й степени (индекс массы тела 33,5 кг/м<sup>2</sup>). Нарушенная толерантность к глюкозе. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 3. Дислипидемия 2b. НАСГ умеренной степени активности.

### Лечение

Поскольку ожирение – наиболее значимый фактор, способствующий развитию НАЖБП, в первую очередь терапевтические мероприятия были направлены на снижение массы тела. Доказано, что уменьшение массы тела и особенно массы висцерального жира оказывает благоприятное воздействие на большинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Основу терапии пациентов с ожирением и НАЖБП составляют немедика-

ментозные методы: сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–600 ккал) на этапе снижения массы тела и эукалорийное на этапе его поддержания, а также увеличение физической активности.

Физическая активность также является обязательной составляющей терапии. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием, наиболее значимо улучшаются показатели биохимических реакций и гистологических изменений при НАЖБП [3, 8, 13].

Проведен анализ дневника питания пациента, заполненного в течение 7 дней. Подсчет калорийности потребляемой пищи показал, что исходная калорийность суточного рациона составляет 3500–4500 ккал, в отдельные дни превышает 4500 ккал, доля жиров составляет 45–50% суточной калорийности. Пациент прошел мотивационное обучение по структурированной программе для лиц с ожирением. Было разработано индивидуальное дробное антиатерогенное питание с исключением легкоусвояемых углеводов, постепенным (не более 500 ккал) снижением калорийности в индивидуальном режиме.

В течение 4 мес была достигнута целевая калорийность рациона 2800 ккал с содержанием жира 30% от суточной калорийности.

Рекомендованная *гиполипидемическая диета* проводилась с последующим динамическим контролем показателей липидного спектра крови и решением вопроса о необходимости назначения гиполипидемических препаратов.

Пациент постоянно вел дневник питания. В течение первых 3 мес каждые 2 нед проводились беседы по питанию и анализ дневника питания. Также больной расширил уровень физической активности – ежедневно занимался на беговой дорожке по 30–40 мин.

Большое значение в лечении лиц с ожирением и НАЖБП придается коррекции ассоциированных с ними метаболических нарушений, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и СД 2.

Учитывая повышение АД у пациента, начата *антигипертензивная терапия* препаратами периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг в день под динамическим контролем уровня АД и пульса.

С целью коррекции обнаруженных нарушений углеводного обмена (нарушенной толерантности к глюкозе, ИР) и профилактики развития СД 2 пациенту была назначена терапия препаратами метформина, воздействующими на чувствительность периферических тканей к инсулину, с постепенной титрацией дозы с 500 до 2000 мг/сут.

При назначении метформина часто существуют опасения, связанные с повышением уровней печеночных трансаминаз на фоне лечения, однако в исследованиях показано отсутствие влияния метформина на их уровень, кроме того, трансаминазы нормализуются более чем у 50% больных, получающих метформин в течение года [8–10]. При значимом повышении трансаминаз более 2–2,5 нормы дополнительно может назначаться терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Учитывая выраженное повышение аминотрансфераз печени у нашего пациента, свидетельствующее о синдроме цитолиза на фоне НАСГ, временно была назначена терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты, обладающими противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптотическим и антифибротическим эффектами, в суточной дозе 1000 мг в день под контролем уровней аминотрансфераз через 4 нед.

### Динамический контроль

За 1-й месяц лечения масса тела снизилась на 4 кг, уменьшилась окружность талии на 3 см, стабилизировалось АД в пределах целевых значений (130–120/85 мм рт. ст.). Через месяц проведен повторный биохимический анализ крови, по данным которого отмечалось выраженное снижение уровней печеночных трансаминаз: АСТ – 52,0 Ед/л, АЛТ – 38,0 Ед/л, ГГТП – 90 Ед/л.

Через 6 мес: масса тела снизилась на 18 кг. Уровень ОХС – 5,0 ммоль/л; ХС ЛПВП – 0,9; ХС ЛПНП – 3,2; триглицеридов – 1,9. Исследованы показатели углеводного обмена на фоне отмены метформина на 7 дней: глюкоза плазмы крови натощак – 5,2 ммоль/л; на 120-й минуте орального глюкозотолерантного теста – 7,0 ммоль/л. АСТ – 32,0 Ед/л, АЛТ – 48,0 Ед/л, ГГТП – 40 Ед/л.

### Заключение

Приведенный клинический случай отражает характерный спектр ассоциированных с ожирением и НАЖБП метаболических осложнений: нарушенная толерантность к глюкозе, артериальная гипертензия, дислипидемия, что объективно указывает на важность ранней диагностики НАЖБП у лиц с ожирением и проведения терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания и, таким образом, развития нарушений углеводного и липидного обмена. Клинический пример наглядно демонстрирует, что комбинированная терапия, включающая модификацию образа жизни и прием метформина, у пациентов с ожирением и НАЖБП, является безопасной и эффективной, приводит к значимому снижению массы тела и позволяет воздействовать на важнейшие звенья патогенеза НАЖБП – ИР и висцеральное ожирение, а также способствует значимому улучшению параметров липидного, углеводного обмена и уровня трансаминаз.

### Литература/References

1. Targher G et al. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2010.
2. Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 50–5.
3. Stefan N, Kantartzis K, Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocr Rev* 2008; 29 (7): 939–60.
4. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28 (4): 339–50.
5. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Rev* 2010; 11 (6): 430–45.
6. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010; 103 (2): 71–83.
7. Festi D, Colecchia A, Sacco T et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev* 2004; 5 (1): 27–42.
8. Adams L, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate medical J* 2006; 82: 315–22.
9. Marchesini G, Bianchi G, Tomassetti S et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358 (9285): 893–4.
10. Nair S, Diehl A, Wiseman M. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23–8.
11. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–85.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 811–26.
13. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41 (6): 1313–21.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Комшилова Ксения Андреевна – науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ. E-mail: komshilovaksenia@rambler.ru

Трошина Екатерина Анатольевна – проф., д-р мед. наук, зав. отд-нием терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ

# Перспективы использования фармакологических эффектов таурина в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2

Е.В.Ших<sup>✉1</sup>, Г.И.Городецкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8

Развитие сахарного диабета (СД) негативно сказывается на состоянии печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию неалкогольной жировой болезни печени. Лечение, проводимое с применением пероральных гипогликемических лекарственных средств, также может оказывать негативное влияние на функциональное состояние печени. В ряде случаев применяется комбинированное назначение лекарств, что связано с недостаточной эффективностью монотерапии и/или наличием у пациента нескольких заболеваний, особенно у людей старшей возрастной группы. Полипрагмазия является одним из факторов, повышающих гепатотоксичность применяемых лекарственных препаратов.

Таким образом, не только этиология и патогенез СД, но и применяемая комплексная длительная многокомпонентная фармакотерапия требуют как можно более раннего назначения гепатопротекторов для предупреждения функционально значимых нарушений функции печени у пациентов с СД. Перспективными в этом плане являются препараты метаболического типа действия. Данные литературы и экспериментальных исследований позволяют предположить целесообразность применения в комплексной терапии СД серосодержащей аминокислоты таурин, которая обладает и гепатопротекторным, и гипогликемическим эффектом.

**Ключевые слова:** таурин, гепатопротектор, сахарный диабет, комплексная терапия.

✉ chih@mail.ru

**Для цитирования:** Ших Е.В., Городецкая Г.И. Перспективы использования фармакологических эффектов таурина в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 62–67.

## The prospects of using the pharmacological effects of taurine in the treatment of patients with diabetes mellitus type 2

E.V.Shih<sup>✉1</sup>, G.I.Gorodetskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 1;

<sup>2</sup>Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127051, Russian Federation, Moscow, Petrovskii b-r, d. 8

The development of diabetes mellitus (DM) affects liver, disrupts the protein metabolism, amino acids, fats and other substances in hepatocytes, and predisposes to the non-alcoholic fatty liver disease. The treatment using oral hypoglycemic drugs can also make negative effect on the functional state of the liver. In some cases the combined drug treatment is prescribed, because of low efficacy of monotherapy and/or the presence of a patient with several diseases, particularly concerning the older people. Polypharmacy is one of the factors increasing the hepatotoxicity of drugs.

Thus, not only the etiology and pathogenesis of the DM but also the application of complex long-term multi-component drug therapy requires the early hepatoprotectors application to prevent significant functional disorders of the liver in patients with DM. The drugs possessing metabolic type of action are advantageous now. The literature and experimental studies data let us suggest the reasonability of the complex therapy application using taurine – the sulfur-containing amino acids, in patients with DM, which possess the hepatoprotective, and hypoglycemic effect.

**Key words:** taurine, hepatoprotector, diabetes mellitus, complex therapy.

✉ chih@mail.ru

**For citation:** Shih E.V., Gorodetskaya G.I. The prospects of using the pharmacological effects of taurine in the treatment of patients with diabetes mellitus type 2. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 62–67.

### Нарушения функции печени при сахарном диабете и лекарственная терапия

В основе патогенеза сахарного диабета (СД) лежат три эндокринных дефекта: нарушение продукции инсулина, инсулинорезистентность и нарушенный ответ печени на инсулин, не приводящий к торможению глюконеогенеза. Согласно последним оценкам поражения печени – одна из наиболее частых патологий при СД. Криптогенный цирроз печени, в том числе обусловленный СД, стал третьим ведущим показанием к трансплантации печени в развитых странах. Одной из частых причин смертности, связанной с СД типа 2, являются заболевания печени. В популяционном исследовании Verona Diabetes Study цирроз печени находится на 4-м месте среди причин летальных исходов СД (4,4% от количества смертей). В другом проспективном когортном исследовании частота цирроза печени как причины летального исхода больных СД составила 12,5% [1].

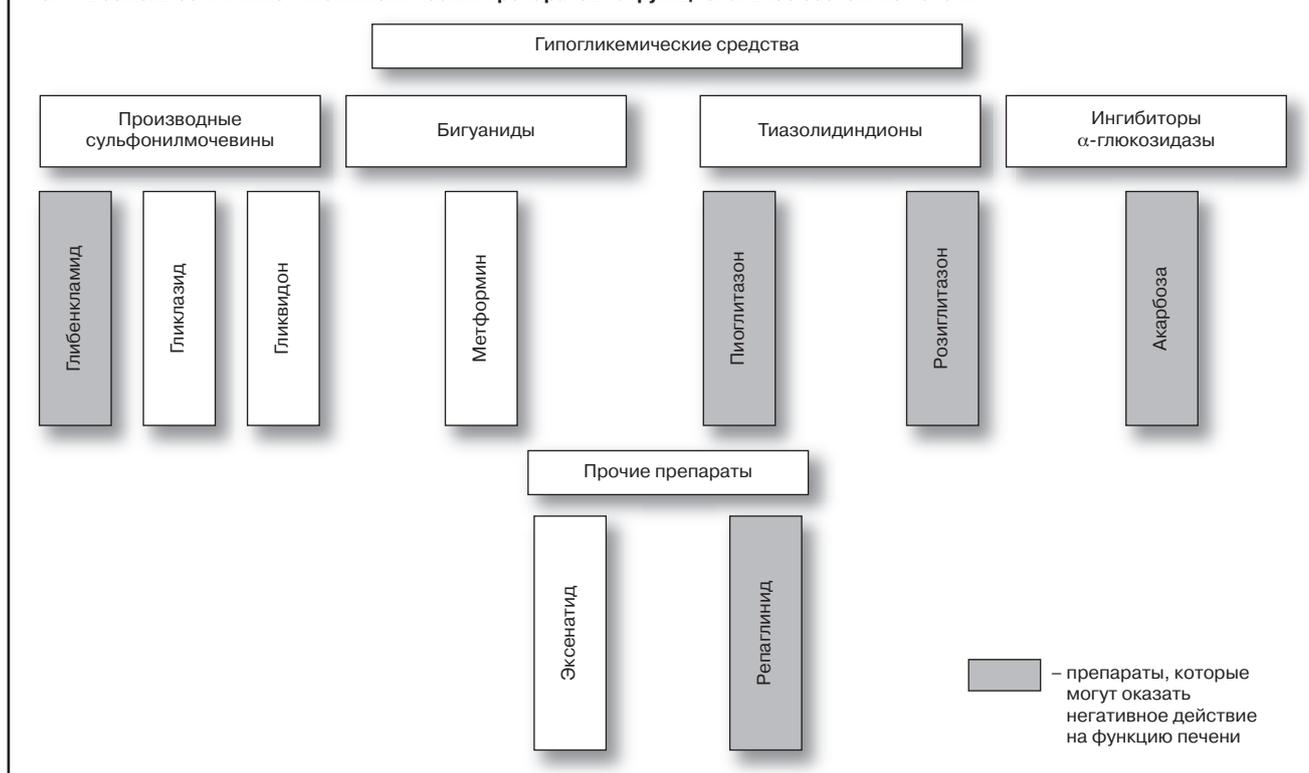
Развитие СД негативно сказывается на состоянии печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию хронических заболеваний печени.

Долгие годы для определения поражений печени при СД использовали различную терминологию, которая включала

такие понятия, как «диабетическая гепатопатия», «жировой гепатоз», «жировая дистрофия печени». Однако в последние годы в связи с улучшением понимания механизмов формирования и прогрессирования изменений в печени при СД закрепился термин «неалкогольная жировая болезнь печени», объединяющий понятия «неалкогольный стеатоз» и «неалкогольный стеатогепатит», имеющие общие признаки с синдромом инсулинорезистентности и отражающие этапы развития патологического процесса [2].

С другой стороны, само лечение, проводимое с применением пероральных гипогликемических лекарственных средств (ЛС), может оказывать негативное влияние на функциональное состояние печени (рис. 1). Так, согласно инструкции по медицинскому применению (Регистр лекарственных средств России) глибенкламид может вызывать повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит; гликлазид – желтуху (крайне редко); пиоглитазон – повышение активности аланинаминотрансферазы и креатининфосфокиназы как при использовании в монотерапии, так и в комбинации с метформинном и с производными сульфонилмочевины, описаны также единичные случаи летальных исходов, однако наличие причинно-следственной связи не установлено; акарбоза – уве-

Рис. 1. Возможное влияние гипогликемических препаратов на функциональное состояние печени.



личение уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), желтуху, гепатит (в единичных случаях – фульминантный с летальным исходом); репаглинид в отдельных случаях – нарушение функции печени (транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз), в очень редких случаях сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, однако причинно-следственная связь с репаглинидом установлена не была. На представленной схеме-классификации гипогликемических средств лекарственные препараты, которые могут оказать негативное действие на функцию печени, выделены серым цветом. Известным является факт, что гепатотоксическое действие троглитазона, которое не было выявлено в доклинических токсикологических исследованиях, но проявилось при использовании препарата в клинике, заставило отказаться от его применения в медицинской практике.

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение лекарств, что связано с недостаточной эффективностью монотерапии и/или наличием у пациента нескольких заболеваний, особенно у людей старшей возрастной группы. Известно, что около 80% пожилых людей страдают хроническими заболеваниями. В Великобритании при исследовании репрезентативной выборки из людей старше 65 лет выяснилось, что 70% из них были назначены лекарства. В среднем на 1 человека приходилось 2,8 назначенного лекарства. Почти каждое третье назначение было признано «фармакологически небеспорным». В Италии 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4–6 лекарств, а 12% – больше 9. И в Великобритании, и в США пожилые люди потребляют не менее 30% всех назначаемых лекарств. В США средний человек старше 65 лет получает 10,7 нового и возобновляемого рецепта в год. По результатам анализа историй болезни в крупных стационарах полипрагмазия выявлена в 25% случаев. Из них более 10 препаратов одновременно получали 2% пациентов, 7 и более препаратов – 15% пациентов, 5 и более препаратов – 7% пациентов [3].

Полипрагмазия является одним из факторов, повышающих гепатотоксичность применяемых лекарственных

препаратов. Крупное исследование, посвященное проблеме взаимодействия ЛС, было проведено в Швеции. По задумке авторов, исследование должно было ответить на вопрос: существует ли зависимость между количеством назначаемых лекарственных препаратов и частотой развития потенциальных лекарственных взаимодействий в популяции пожилых пациентов? Это крупномасштабное исследование, охватившее 2/3 пожилого населения Швеции, позволило научно подтвердить необходимость тщательного мониторинга фармакотерапии пожилых пациентов и пациентов старческого возраста в связи высокой вероятностью развития лекарственных взаимодействий [4].

Основные механизмы взаимодействий лекарств связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Есть данные о взаимосвязи между изоферментами цитохрома P450, принимающими участие в метаболизме ЛС, и развитием лекарственных поражений печени. Последние чаще вызывают ЛС, подвергающиеся биотрансформации с участием CYP2C9 (пероральные гипогликемические ЛС) и CYP2C19, чем CYP3A и CYP2D6 [5].

Некоторые препараты могут изменять гепатотоксический потенциал других ЛС путем индукции или ингибирования ферментов цитохрома P450, что приводит к накоплению токсичных метаболитов [6].

Таким образом, гепатотоксичность ЛС, особенно при длительном приеме и назначении в комбинации с другими лекарственными препаратами, не всегда обусловлена его прямой органотоксичностью. Потенциально гепатотоксичным можно считать практически любое ЛС, так как повреждающий эффект может быть связан с дозой, путем введения препарата, длительностью применения, индивидуальными особенностями организма и т.д. Печень – это орган, в котором происходит I и II фаза метаболизма лекарственных препаратов, в результате чего могут образовываться токсичные промежуточные продукты и свободные радикалы, повреждающие печень. Не все лекарственные препараты способны метаболизироваться через систему печеночных ферментов, подвергаясь дальнейшей биотрансформации. К настоящему времени изучены и иные механизмы повреждения печени при приеме ле-

карственных препаратов, например механизм иммунной гепатотоксичности. Лекарственное вещество или его метаболит могут оказаться гаптенем для белков печеночной паренхимы, вызывая ее иммунное повреждение. В целом ЛС могут вызывать поражение печени вследствие как прямого токсического (обычно предсказуемого и дозозависимого), так и токсико-иммунологического (идиосинкразического), или аллергического, типов воздействий [7].

По патогенезу повреждения печени можно разделить на цитотоксические, которые проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом, и холестатические, которые проявляются нарушением секреции желчи, развитием желтухи. Стеатоз является наиболее ранним проявлением гепатотоксичности. В основе инициации стеатоза лежат следующие механизмы: нарушение синтеза белка в клетках печени; нарушение процессов конъюгации триглицеридов с белками и образования липопротеинов низкой плотности; повреждение механизмов транспорта липопротеинов через клеточные мембраны; угнетение синтеза фосфолипидов; нарушение окисления жирных кислот в митохондриях; нарушение биоэнергетики в клетках, необходимых для осуществления синтеза белка и фосфолипидов.

Таким образом, не только этиология и патогенез СД, но и применяемая комплексная длительная многокомпонентная фармакотерапия требуют как можно более раннего назначения гепатопротекторов для предупреждения функционально значимых нарушений функции печени у пациентов с СД.

В последние годы помимо традиционных специфических средств в лечении СД и гипергликемических состояний стали шире применять в комплексном подходе препараты метаболического типа действия. К таким препаратам можно отнести серосодержащую аминокислоту таурин, которая обладает широким спектром многокомпонентного биологического действия: гепатопротекторного, кардиопротекторного и антигипоксического, индуцирует снижение содержания глюкозы в крови, проявляя, таким образом, гипогликемические свойства.

### Механизмы гепатопротекторного действия таурина

Гепатопротекторы – разнородная группа ЛС, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. К гепатопротекторам относятся ЛС, обладающие способностью повышать устойчивость гепатоцитов к воздействию разных повреждающих агентов, усиливающие ее детоксицирующую (обезвреживающую) функцию посредством повышения активности ферментных систем и/или мембраностабилизирующего действия, а также способствующие восстановлению функциональной активности гепатоцитов после воздействия на них разных повреждающих факторов.

ЛС, применяемые для лечения заболеваний печени, обладают разными фармакологическими механизмами защитного действия. Гепатопротекторное действие большинства препаратов связывают с ингибированием ферментативного перекисного окисления липидов, их способностью нейтрализовать различные свободные радикалы, оказывая при этом антиоксидантный эффект. Другие препараты являются строительным материалом липидного слоя клеток печени, оказывают мембраностабилизирующий эффект и восстанавливают структуру мембран гепатоцитов. Третьи – индуцируют микросомальные ферменты печени, повышают скорость синтеза и активность этих ферментов, способствуют усилению биотрансформации веществ, активируют метаболические процессы, что способствует быстрому выведению из организма чужеродных токсичных соединений. Четвертые – обладают широким спектром биологической активности, содержат

комплекс витаминов и незаменимых аминокислот, повышают устойчивость организма к воздействию неблагоприятных факторов, уменьшают токсические эффекты, в том числе и после принятия алкоголя и др. [8].

Большой интерес для клиницистов в последнее время представляет таурин, который является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеинамина, метионина (рис. 2). Таурин – жизненно необходимая сульфаминокислота, которая была найдена практически у всех видов животных. В растительном мире это вещество не встречается. Исключение составляют красные водоросли. Так как синтез таурина у людей ограничен, существует необходимость дополнительного его употребления.

Во второй половине XX в. в научной литературе было опубликовано большое количество работ, посвященных эффектам таурина. Благоприятное лечебное действие было обнаружено при сердечно-сосудистых заболеваниях, гликозидных интоксикациях, гиперхолестеринемии, заболеваниях печени, в том числе лекарственных, алкоголизме [9].

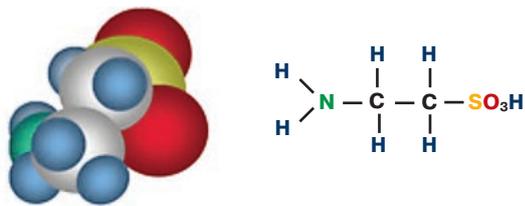
Результаты экспериментальных данных показали, что реперфузионная ишемия печени обусловлена не только травмой печени, но и эндоксемией, которая усугубляет ИР-индуцированные повреждения печени и дисфункцию или даже может быть причиной печеночной недостаточности. Применение таурина приводило к защите печени от ишемии и реперфузии. Эти данные подчеркивают потенциальную возможность использования таурина в защите печени от эндотоксина, вызванного травмой, особенно после ИР-индуцированного повреждения печени. Гепатопротекторное действие таурина, полученное в этой серии экспериментов, можно объяснить его противовоспалительным, антиоксидательным и антиапоптотическим эффектами.

Проведено исследование влияния низкобелковой диеты на экспрессию генов у мышей. Оказалось, что такая диета затрагивает 2013 генов в печени и 967 генов скелетных мышц. Регуляция таурином затрагивает гены в печени, регулирующие метаболизм жирных кислот, окислительное фосфорилирование и цикл трикарбоновых кислот в скелетных мышцах. Авторы делают заключение, что уменьшение поступления белка при гестации приводит к дефициту массы при рождении, которая связана со значительным изменением генной экспрессии. Эти эффекты значительно уменьшаются при добавлении в рацион таурина. Таким образом, таурин является ключевым компонентом в метаболическом фетальном программировании.

Кроме того, таурин защищает гепатоциты при разных воздействиях: при диете с высоким содержанием холестерина, при отравлении эндотоксином, этанолом, четыреххлористым углеродом, циклоспорином. Таурин уменьшает пролиферацию, оксидативный стресс и фиброгенез.

Назначение таурина может быть эффективным способом метаболической профилактики и коррекции нарушений функций печени при возможной передозировке парацетамола. Дополнительное введение таурина препятствует цитотоксическому действию высоких доз парацетамола, способствует выведению метаболитов парацетамола из организма, поддерживает функционирование эндогенных систем детоксикации и способствует сохранению пула глутатиона. Одновременно таурин оптимизирует изменение внутриклеточного объема за счет регулирования уровня  $Ca^{2+}$  в гепатоцитах, способен подавлять процессы перекисного окисления липидов, стабилизировать мембранную проницаемость и транспорт ионов. Таурин, участвуя в фосфорилировании некоторых регуляторных и мембранных белков, изменяет их конформацию и как следствие – структурно-функциональные свойства мембран клеток. Таким образом, мембраностабилизирующие,

Рис. 2. Структура таурина.



антиоксидантные и гепатопротекторные свойства позволяют рассматривать таурин в качестве средства для профилактики и лечения СУР2Е1-ассоциированных повреждений печени, в том числе при передозировке парацетамола [10].

Полученные в эксперименте данные о положительном влиянии таурина на функцию печени послужили основанием для создания лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторным действием. Одним из таких новых перспективных препаратов на основе таурина является отечественный препарат Дибикор. Доказано, что Дибикор обладает гепатопротекторными свойствами при дислипидемиях разного генеза; заболеваниях печени, протекающих с жировой инфильтрацией гепатоцитов; хронических интоксикациях печени, вызванных четыреххлористым углеродом, гликозидами и другими лекарствами (лекарственное поражение печени). Эти оба показания взаимосвязаны, так как при нормализации функции гепатоцитов восстанавливается обмен жиров и липидный профиль.

Опыт применения Дибикора у больных хроническим персистирующим гепатитом показал, что препарат в дозе 0,5 г 2 раза в день приводил к значительному улучшению печеночного кровотока и уменьшению цитолитического воспалительного синдрома [11].

Аналогичные результаты были получены сотрудниками ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», которые показали, что после курса терапии Дибикором длительностью 21 день в дозе 1 г/сут отмечалось значительное клиническое улучшение у больных, страдающих хроническим активным гепатитом. Предшествующая гормональная терапия (преднизолон 40 мг/сут) к клинико-лабораторному улучшению не привела: сохранялись высокая активность ферментов и снижение печеночного кровотока [12].

В дополнительном изучении нуждается вопрос о возможном влиянии таурина в качестве антиоксиданта на активность цитохромов системы P450, метаболизирующих пероральные гипогликемические средства (в основном СУР 2С9 P450), что важно, с одной стороны, для объяснения повышения эффективности комплексной терапии с применением таурина, с другой – с точки зрения обеспечения безопасности комплексной терапии вследствие индуцирующего действия таурина на цитохром P450 3A4.

Данные экспериментальных исследований, результаты применения Дибикора в клинике подтверждают наличие у таурина гепатопротекторных эффектов и расширяют возможности его клинического применения.

### Экспериментальное изучение гипогликемического действия таурина

Гипогликемический эффект таурина впервые показан в 1935 г. D.Ackerman и H.Heisen. В конце 1970-х годов Г.А.Докшина и соавт. показали, что таурин повышает поглощение глюкозы в лейкоцитах и накопление гликогена в печени и диафрагме крыс. J.Maturo и E.Kulakowsky также описали инсулиноподобный эффект таурина. W.Lampson и соавт. обнаружили, что таурин потенцирует эффекты инсулина, влияя, подобно ему, на активность фосфоорилазы и гликогенсинтазы [13].

**Таблица 1. Изучение гипогликемического действия таурина в условиях глюкозотолерантного теста у крыс (однократное введение, n=12) [15]**

|  | Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л |           |           |           |            |
|--|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
|  | через 1 ч                        | через 2 ч | через 3 ч | через 4 ч | через 24 ч |
| Интактные крысы  | 3,0±0,3                          | 3,1±0,2   | 3,3±0,2   | 3,3±0,2   | 3,4±0,2    |
| Контроль по 1 мл H <sub>2</sub> O + «сахарная нагрузка» 5 г/кг (40% раствор) | 2,7±0,2                          | 6,8±0,6   | 7,7±0,8   | 9,2±1,0   | 6,7±0,7    |
| <i>p</i> <sub>2-1</sub>  |                                  | <0,001    | <0,001    | <0,001    | <0,001     |
| Таурин 750 мг/кг перорально + «сахарная нагрузка»                            | 2,9±0,2                          | 5,4±0,6   | 6,3±0,6   | 7,2±1,2   | 4,0±0,3    |
| <i>p</i> <sub>6-2</sub>  |                                  |           |           |           | <0,05      |

Существуют экспериментальные доказательства гипогликемического эффекта таурина на разных моделях диабета.

Исследования проводили как у интактных животных, так и в условиях экспериментального диабета на крысах.

Исследования выполнены в соответствии с требованиями Фармакологического комитета Минздрава России [14]. Состояние углеводного обмена в организме оценивали по концентрации глюкозы в сыворотке крови с помощью ферментативного глюкозооксидазного метода, используя стандартные наборы фирмы Human (Германия). При окислении глюкозы под действием глюкозооксидазы образуется эквивалентное количество перекиси водорода. Под действием пероксидазы перекись водорода окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации глюкозы в пробе.

Экспериментальный диабет – модель заболевания, искусственно вызываемого у животных, для изучения этиологии, патогенеза обменных нарушений и лечения. В зависимости от вида и возраста животных, их индивидуальной чувствительности, характера проведенного воздействия гипергликемия может быть стойкой, транзиторной или же нарушения углеводного обмена выявляются только в изменениях показателей теста толерантности к глюкозе – «сахарная нагрузка». Экспериментальный диабет может быть вызван введением гормонов (гипофиза, щитовидной железы), глюкагона, адреналина, стрептозотоцина, аллоксана, а также «сахарной нагрузкой».

Наиболее распространенной моделью является аллоксановый диабет, при котором возникают дистрофические изменения в β-клетках поджелудочной железы и увеличивается уровень глюкозы в крови.

Эффективность гипогликемического действия таурина изучали на трех экспериментальных моделях: пероральный тест толерантности к глюкозе – «сахарная нагрузка», адреналиновая модель, аллоксановый диабет. Эксперименты проведены на 300 беспородных белых крысах-самцах массой 200–250 г. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли стандартными метода-

ми с применением t-критерия Стьюдента с помощью пакета прикладных программ Statgraphics.

**Моделирование перорального глюкозотолерантного теста (профилактическое введение).** Для изучения специфической гипогликемической активности таурина проводили эксперименты с моделированием перорального глюкозотолерантного теста на крысах, голодавших в течение 18 ч. Глюкозу в виде 40% раствора (5 г/кг) – «сахарная нагрузка» – вводили через зонд однократно. За 1 ч до «сахарной нагрузки» животным вводили таурин (750 мг/кг) перорально. Через 1, 2, 3, 4 и 24 ч после «сахарной нагрузки» животных выводили из опыта, собирали кровь для дальнейшего определения уровня глюкозы.

Результаты исследований влияния таурина на уровень глюкозы при однократном введении в условиях перорального глюкозотолерантного теста («сахарная нагрузка») представлены в табл. 1. Из нее видно, что при пероральном введении 40% раствора глюкозы животным (контроль) уровень глюкозы в крови через 1–2 ч после введения «сахарной нагрузки» увеличивался в 2–2,5 раза, достигал максимума через 3 ч, снижался к 4 ч, а через сутки уже достоверно не отличался от исходных значений. При введении таурина (750 мг/кг) отмечалось достоверное снижение гипергликемии на сроке 4 ч.

**Моделирование гипергликемии, вызванной введением адреналина (профилактическое введение).** Гипергликемию моделировали с помощью однократного внутрибрюшинного введения 0,01% раствора адреналина (1,5 мг/кг) в 2 сериях. В 1-й серии таурин (750 мг/кг) вводили перорально однократно за 1 ч до введения адреналина. Во 2-й серии гипергликемию моделировали на животных, которые предварительно в течение 10 дней получали таурин (750 мг/кг). Взятие крови для определения концентрации глюкозы во всех опытах проводили в утренние часы до и после введения раствора адреналина. Во 2-й серии гипергликемию моделировали на животных, которым предварительно в течение 10 дней вводили тестируемые препараты. Гипогликемическое действие таурина (750 мг/кг) проявлялось через 2 ч после стимулирующего действия адреналина, снижая уровень глюкозы в 1,5 раза (табл. 2).

**Таблица 2. Влияние таурина на уровень глюкозы в крови в условиях адреналиновой модели у крыс (n=12) [15]**

|  | Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л |           |           |           |
|--|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|  | через 1 ч                        | через 2 ч | через 3 ч | через 4 ч |
| <i>Однократное введение</i>                                  |                                  |           |           |           |
| Интактные крысы  | 2,7±0,2                          | 3,1±0,2   | 2,2±0,1   | 2,6±0,1   |
| Контроль. Адреналин 1,5 мг/кг внутрибрюшинно (0,01% раствор) | 2,9±0,1                          | 8,3±0,1   | 15,5±0,6  | 12,9±1,2  |
| <i>p</i> <sub>2-1</sub>                                      |                                  | <0,001    | <0,001    | <0,001    |
| Таурин (750 мг/кг) + адреналин                               | 4,2±0,3                          | 10,0±0,6  | 9,0±0,7   | 7,9±0,8   |
| <i>p</i> <sub>4-2</sub>                                      |                                  |           | <0,05     | <0,01     |
| <i>Срок лечения до 10 дней</i>                               |                                  |           |           |           |
| Интактные крысы  | 3,0±0,5                          | 3,1±0,5   | 3,2±0,6   | 3,6±0,7   |
| Контроль. Адреналин 1,5 мг/кг внутрибрюшинно однократно      | 3,1±0,2                          | 7,8±0,7   | 13,0±0,9  | 9,9±0,9   |
| <i>p</i> <sub>2-1</sub>                                      |                                  | <0,001    | <0,001    | <0,001    |
| Таурин (750 мг/кг) + адреналин                               | 4,2±0,3                          | 6,3±0,6   | 8,5±0,7   | 6,4±0,8   |
| <i>p</i> <sub>4-2</sub>                                      |                                  |           | <0,05     | <0,01     |

**Модель аллоксанового диабета (лечение).** СД моделировали путем подкожного введения тетрагидрата аллоксана (100 мг/кг) крысам, голодавшим в течение 18 ч. Животные были разделены на 2 серии. После формирования диабета на 4-е сутки таурин (750 мг/кг) вводили перорально утром и вечером. Первую серию животных выводили из опыта через 7 сут, вторую – через 14 дней лечения, кровь собирали для дальнейшего определения уровня глюкозы.

Однократное введение тетрагидрата аллоксана (100 мг/кг) вызывало устойчивое повышение концентрации глюкозы в крови крыс в течение 7 дней (аллоксан –  $10,7 \pm 1,0$ , интактные животные –  $4,0 \pm 0,2$ ) и 14 дней (аллоксан –  $11,4 \pm 0,2$ , интактные животные –  $3,9 \pm 0,2$ ). Таурин достоверно снижал концентрацию глюкозы в сыворотке крови (до  $5,1 \pm 0,2$  и  $6,5 \pm 0,7$  ммоль/л) [15].

### Экспериментальные исследования роли таурина в предотвращении эндотелиальной дисфункции при гипергликемии

Таурин – естественная аминокислота, которая обладает свойством антиоксиданта. Одна из его главных ролей в организме – защита ткани против оксидантов, содержащих хлор, особенно гипохлорной кислоты. Таурин найден в высоких концентрациях в нейтрофилах, и ранее проведенные исследования показывали, что он обладает мощными антимикробными свойствами и уменьшает апоптоз эндотелиальных клеток, вызванный высоким уровнем глюкозы. У людей таурин, как было показано, регулирует конститутивный уровень синтазы окиси азота, является цитопротектором.

Авторы одного из экспериментальных исследований выдвинули гипотезу о роли таурина в предотвращении эндотелиальной дисфункции у диабетика: уменьшение микрососудистых изменений, связанных с гипергликемией. Проведено изучение изменения взаимодействия лейкоцитов с эндотелием [16].

Исследование проведено на животной модели. Крысы-самцы были рандомизированы в группы: 1-я – контроль, 2-я – гипергликемические и 3-я – гипергликемические, предварительно получавшие таурин. Таурин (200 мг/кг) давали в течение 5 дней до эксперимента. Гипергликемию получали внутривенным вливанием 50% глюкозы. Глюкоза в крови достигла устойчивой концентрации, в 3 раза превосходящей базальный первоначальный уровень через 30 мин. Использовалась интравитальная микроскопия для измерения роллинга лейкоцитов, адгезии и трансэндотелиальной миграции в мезентериальных посткапиллярных венах в течение 3 ч. Внутриклеточная молекула адгезии 1 (ICAM-1) определялась иммуноцитохимически в мезентериальной ткани.

Предварительный прием таурина приводит к существенному уменьшению лейкоцит-эндотелиальной адгезии и трансэндотелиальной миграции после острой гипергликемии, но не скорости роллинга лейкоцитов. В качестве механизма защитного действия таурина авторы исследования рассматривают возможность ингибирования экспрессии молекулы ICAM-1 [16].

### Заключение

Данные литературы и экспериментальных исследований позволяют предположить целесообразность применения в комплексной терапии СД серосодержащей аминокислоты таурин, которая обладает и гепатопротекторным, и гипогликемическим эффектом.

### Литература/References

- De Marco R, Locatelli F, Zoppini G. Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes. *Epidemiology/Health Services/Psychosocial Research. Diabetes Care* 1999; 22 (5).
- Бабак О.Я. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом: современная тактика и стратегия терапии. / Babak O.A. Zabolevaniia pečeni u patsientov s sakharnym diabetom: sovremennaia taktika i strategiia terapii. [in Russian]
- Белоусов Ю.Б., Манешина О.А. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов. *Качественная клин. практика.* 2008; 3. / Belousov Ju.B., Maneshina O.A. Polipragmazia i lekarstvennye vzaimodeistviia u pozhilykh patsientov. *Kachestvennaia klin. praktika.* 2008; 3. [in Russian]
- Данилина К.С., Головина О.В., Сычев Д.А. Частота потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пожилых пациентов, находящихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении. *Клин. геронтология.* 2014; 1: 14–7. / Danilina K.S., Golovina O.V., Sychev D.A. Chastota potentsial'no znachimykh mezhlekarstvennykh vzaimodeistvii u pozhilykh patsientov, nakhodiashchikhsia na stacionarnom lechenii v terapevticheskom otdelenii. *Klin. gerontologiya.* 2014; 1: 14–7. [in Russian]
- Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Лечащий врач.* 2012; 2: 84–8. / Ushkalova E.A., Koroviakova E.A. Lekarstvennye porazheniia pečeni pri primenении antibakterial'nykh sredstv. *Lechashchii vrach.* 2012; 2: 84–8. [in Russian]
- Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010; 38: 3–11.
- Казюлин А.Н. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике. *Мед. совет.* 2012; 9. / Kaziulin A.N. Lekarstvennaia gepatotoksichnost' v klinicheskoi praktike. *Med. sovet.* 2012; 9. [in Russian]
- Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. *Болезни органов пищеварения.* 2001; 2: 16–8. / Bueverov A.O. Mesto gepatoprotektorov v lechenii zabolevanii pečeni. *Bolezni organov pishchevarenia.* 2001; 2: 16–8. [in Russian]
- Аметов Л.С., Кочергина И.И., Елизарова Е.П. Опыт применения дибикора при сахарном диабете 2-го типа. *Проблемы эндокринологии.* 2007; 53 (4). / Ametov L.S., Kochergina I.I., Elizarova E.P. Opyt primeneniia dibikora pri sakharnom diabete 2-go tipa. *Problemy endokrinologii.* 2007; 53 (4). [in Russian]
- Горещая М.В., Шейбак В.М. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом. *Известия национальной академии наук Белоруссии.* 2013 (3): 96–101. / Goretskaia M.V., Sheibak V.M. Gepatoprotekturnye svoistva taurina pri intoksikatsii parasetamolom. *Izvestiia natsional'noi akademii nauk Belorussii.* 2013 (3): 96–101. [in Russian]
- <http://www.dibikor.ru/vk/gastrology.htm#Loseva>
- Возможность применения Дибикора в гастроэнтерологии (интервью с Л.А.Звенигородской). *Мед. вестн.* 2008; 31 (458): 11. / Vozmozhnost' primeneniia Dibikora v gastroenterologii (interv'iu s L.A.Zvenigorodskoi). *Med. vestn.* 2008; 31 (458): 11. [in Russian]
- Недосугова Л.В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета. *Фарматека.* 2008; 17: 22–7. / Nedosugova L.V. Mesto Dibikora v kompleksnoi terapii sakharnogo diabeta. *Farmateka.* 2008; 17: 22–7. [in Russian]
- Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых пероральных гипогликемических фармакологических веществ. *Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств.* М., 1986; с. 101–6. / Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniiu novykh peroral'nykh hipoglikemicheskikh farmakologicheskikh veshchestv. *Rukovodiashchie metodicheskie materialy po eksperimental'nomu i klinicheskomu izucheniiu novykh lekarstvennykh sredstv.* М., 1986; s. 101–6. [in Russian]
- Гавровская Л.К., Тихонов В.П., Сапронов Н.С., Крылова И.Б. Средство, обладающее гипогликемической активностью (РФ №2385717). / Gavrovskaja L.K., Tikhonov V.P., Saproinov N.S., Krylova I.B. Sredstvo, obladaiushchee hipoglikemicheskoi aktivnost'iu (RF №2385717). [in Russian]
- Casey RG, Chen G, Joyce M et al. Taurine reduces high glucose induced leukocyte–endothelial interactions via down-regulation of ICAM-1. *J Anat* 2002; 200 (5): 525–6. Doi: 10.1046/j.1469-7580.2002.00047\_9.x.
- Yildirim Z, Kilic N, Ozer C et al. Effects of taurine in cellular responses to oxidative stress in young and middle-aged rat liver. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1100: 553–61.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., каф. клинической фармакологии и профилактики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: chih@mail.ru

Городецкая Галина Ивановна – науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП

# Применение витаминов группы В в комплексном лечении диабетической нейропатии

Е.В.Бирюкова<sup>✉</sup>, Т.Р.Ягубова

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Сахарный диабет является заболеванием, связанным с развитием разных осложнений. Диабетическая нейропатия – одно из наиболее тяжелых осложнений. Рассмотрены ключевые звенья патогенеза диабетической нейропатии. Подчеркивается значимость раннего выявления и лечения хронических осложнений сахарного диабета. Обсуждаются подходы к терапии диабетической нейропатии, включающие применение витаминов группы В.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хронические осложнения, диабетическая нейропатия, витамины группы В, Нейромультивит.

<sup>✉</sup>lena@obsudim.ru

**Для цитирования:** Бирюкова Е.В., Ягубова Т.Р. Применение витаминов группы В в комплексном лечении диабетической нейропатии. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 68–72.

## B-complex vitamins for complex treatment of diabetic neuropathy

E.V.Biryukova<sup>✉</sup>, T.R.Yagubova

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Diabetes mellitus is a disease associated with the development of various complications. Diabetic neuropathy is one of the most serious complications. We discussed the key links of diabetic neuropathy pathogenesis. We indicated the importance of early detection and treatment of the chronic complications of diabetes mellitus. We discussed the approaches to the treatment of diabetic neuropathy using vitamin B complex.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic complications, diabetic neuropathy, vitamin B complex, Neuromultivit.

<sup>✉</sup>lena@obsudim.ru

**For citation:** Biryukova E.V., Yarugova T.R. B-complex vitamins for complex treatment of diabetic neuropathy. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 68–72.

С 1970-х годов в мире отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД), темпы которого в настоящее время продолжают экспоненциально увеличиваться [1, 9]. Современные успехи лечения СД привели к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, следствием чего стал рост числа больных с тяжелыми диабетическими осложнениями [4, 21]. Гипергликемия сочетается с повреждением разных органов и систем организма, особенно органов зрения, почек, сердечно-сосудистой и нервной системы. Это диабетическая ретинопатия, приводящая к слепоте; диабетическая нефропатия, имеющая в финале почечную недостаточность; наконец, диабетическая полинейропатия (ДПН), ведущая к нетравматическим ампутациям. Серьезную угрозу, особенно для пациентов с СД типа 2 (СД 2), представляют макрососудистые осложнения; СД считается основным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 8, 14, 19]. Велики экономические последствия, обусловленные сосудистыми осложнениями диабета. Так, присоединение диабетических осложнений в среднем повышает стоимость лечения в 3–10 раз (табл. 1).

ДПН представляет собой одно из наиболее тяжелых осложнений СД. Частота ДПН, по разным оценкам, составляет от 30 до 90%, четко нарастая по мере увеличения длительности и степени тяжести заболевания [3, 7, 21]. Наряду с высокой распространенностью ДПН кардинально меняет жизнь пациентов, поскольку приводит к преждевременной инвалидизации, значительному ухудшению психического и соматического здоровья и преждевременной смертности пациентов, страдающих диабетом [2, 7, 11].

Патологическое влияние гипергликемии на органы и ткани реализуется сложными механизмами. В этом плане следует учитывать, что нервная система крайне уязвима для гипергликемии, играющей ключевую роль в нарушении функции ее разных отделов при СД [9]. При этом выраженные колебания концентрации глюкозы в крови с достижением высоких пиковых значений имеют большее повреждающее действие, чем постоянная высокая концентрация гликемии. Утилизация глюкозы в нервной тка-

ни происходит по концентрационному градиенту инсулиннезависимыми механизмами [3, 4]. Как следствие нервная ткань, равно как и другие инсулиннезависимые ткани, не способна ограничивать поступление глюкозы в случае гипергликемии. В условиях хронической гипергликемии активируются многочисленные альтернативные пути обмена глюкозы – полиоловый, гексозаминовый путь, путь протеинкиназы С (см. рисунок), что приводит к сосудистым и метаболическим сдвигам.

Вначале наблюдаются обратимые функциональные изменения со стороны нервов, в дальнейшем – дегенерация и демиелинизация нервного волокна, дополняющиеся нарушением эндотелиальной функции, в итоге развивается тяжелое повреждение нервной ткани [4, 7]. Кроме того, гипергликемия способствует образованию реактивных форм кислорода в плазме крови, мембранах и цитоплазме клеток и, как следствие, последующему формированию оксидативного стресса, которому также способствует недостаточная эффективность антиоксидантной системы, характеризующая больных СД [11]. К тому же с ранних стадий нарушения углеводного обмена происходит снижение биодоступности оксида азота с сопутствующим повышением образования супероксид-аниона, как результат –

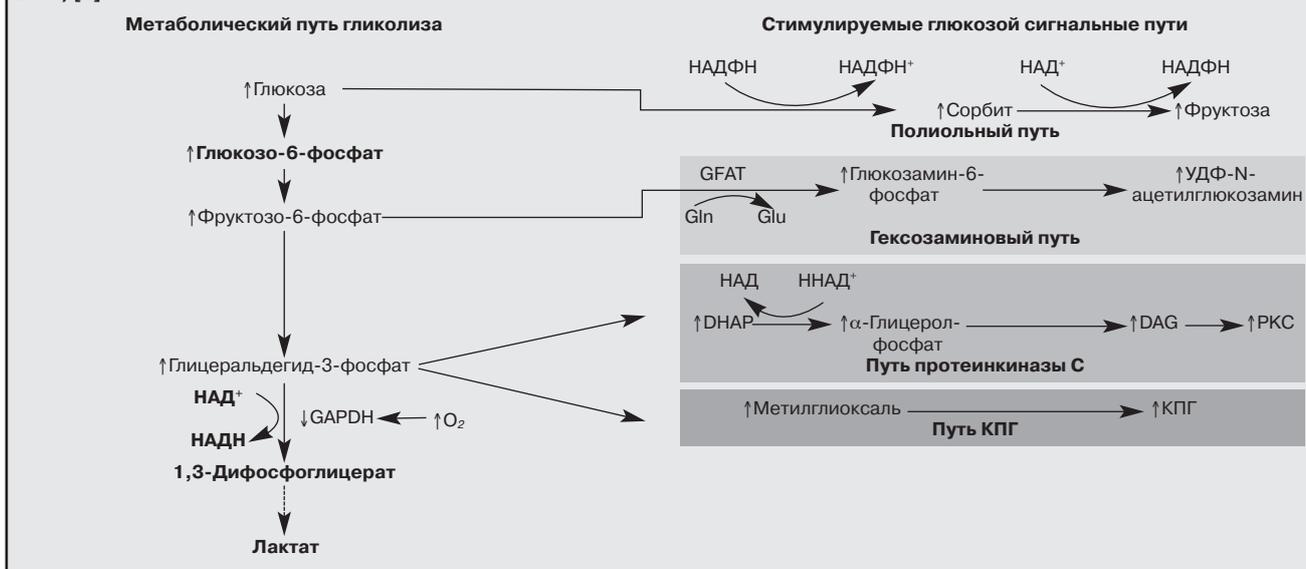
**Таблица 1. Стоимость амбулаторного обследования и терапии одного пациента с СД в течение года (расчет произведен по стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД, утвержденным Минздравсоцразвития России в 2007 г.)\***

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

ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Примечание. \*Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. 2007; 3: 55–7.

Основные независимые механизмы повреждения тканей, индуцированные гипергликемией (цитировано по M. Brownlee, 2001, 2005) [4].



запускаются патологические метаболические пути обмена глюкозы, в том числе путь образования конечных продуктов гликирования (КПГ) и путь активации внутриклеточных сигнальных молекул – протеинкиназы C и ядерного фактора каппа-B (NF-κB). КПГ взаимодействуют с рецепторами на поверхности эндотелиоцитов и макрофагов, что сопровождается активацией продукции разных ростовых факторов, молекул адгезии, интерлейкинов и т.д. [3, 4]. Кроме того, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови, внутриклеточная продукция КПГ приводит к нарушению функции клеток, воспалению и сосудистым повреждениям. Последствия активации протеинкиназы C и NF-κB включают снижение продукции оксида азота, повышение уровня эндотелина-1, ингибитора активатора плазминогена-1; нарушается кровоток, и возникает окклюзия капилляров [19].

**ДПН характеризуются** диффузным поражением нервных волокон, входящих в состав разных нервов; могут быть поражены тонкие, толстые волокна или те и другие, что и определяет особенности клинической картины. Как правило, симптоматика ДПН чаще начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем, по мере вовлечения все более коротких волокон, распространяется и в проксимальном направлении [7, 9]. Поражение тонких сенсорных нервных волокон проявляется снижением или потерей температурной, болевой чувствительности. Дегенеративные изменения толстых сенсорных нервных волокон ведут к нарушению вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Наблюдаются ослабление глубоких сухожильных рефлексов и замедление скорости

распространения возбуждения. При поражении моторных нервов характерны атрофия мелких мышц стопы, нарушение тонуса сгибателей и разгибателей пальцев, атрофия межкостных мышц, что приводит к развитию деформации пальцев стопы [11]. Клинические проявления ДПН делятся на так называемые негативные и позитивные симптомы, среди них более опасными являются последние (табл. 2).

Особенностью ДПН является частое наличие болевого синдрома – невропатической боли [19].

Нельзя переоценить **значимость раннего обнаружения и лечения хронических осложнений СД** [5, 10, 14]. Известно, что ДПН становится основой развития 75% случаев синдрома диабетической стопы, угрожающие проявления которого – язвенно-некротические процессы, а наиболее тяжелое последствие – ампутация конечности, которые в 1/2 случаев возможно предотвратить [2, 3]. Клинические проявления ДПН возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД типа 1 (СД 1). В отличие от СД 1, которому присущи яркие первые клинические симптомы, гипергликемия при СД 2 длительное время может никак клинически не проявляться и существовать

**Таблица 2. Позитивные и негативные симптомы ДПН**

| Симптомы   | Клинические проявления   |
|------------|--|
| Позитивные | Постоянная тупая или жгучая боль   |
|            | Болезненные парестезии (дисестезии)                                      |
|            | Вызванная боль (гипералгезия, аллодиния)                                 |
| Негативные | Пароксизмальная пронизывающая или стреляющая боль                        |
|            | Гипоалгезия, аналгезия   |
|            | Гипестезия, анестезия  |
|            | Снижение вибрационной, температурной чувствительности и чувства давления |
|            | Уменьшение глубоких рефлексов  |

**Таблица 3. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013) [1]**

| Время определения  | Концентрация глюкозы, ммоль/л |                 |
|--|-------------------------------|-----------------|
|  | цельная капиллярная кровь     | венозная плазма |
| <i>Норма</i>   |                               |                 |
| Натощак*   | <5,6                          | <6,1            |
| Через 2 ч после ПГТТ   | <7,8                          | <7,8            |
| <b>СД</b>  |                               |                 |
| Натощак  | ≥6,1                          | ≥7,0            |
| Через 2 ч после ПГТТ   | ≥11,1                         | ≥11,1           |
| Или случайное определение**  | ≥11,1                         | ≥11,1           |
| <i>Нарушение толерантности к глюкозе</i>   |                               |                 |
| Натощак (если определяется)  | <6,1                          | <7,0            |
| Через 2 ч после ПГТТ   | ≥7,8 и <11,1                  | ≥7,8 и <11,1    |
| <i>Нарушенная гликемия натощак</i>   |                               |                 |
| Натощак  | ≥5,6 и <6,1                   | ≥6,1 и <7,0     |
| Через 2 ч после ПГТТ (если определяется)   | <7,8                          | <7,8            |
| Примечание. ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; *«натощак» означает уровень глюкозы утром после предварительного голодания не менее 8 ч и не более 14 ч; ** измерение уровня глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи. |                               |                 |

**Таблица 4. Уровень HbA<sub>1c</sub> в диагностике нарушений углеводного обмена**

| Уровень HbA <sub>1c</sub> , % | Характеристика состояния |
|-------------------------------|--------------------------|
| <5,7                          | Норма                    |
| 5,7–6,4                       | Высокий риск СД          |
| ≥6,5                          | СД                       |

годы до установления диагноза. Именно поэтому к данному времени у 1/2 больных уже обнаруживаются разные тяжелые диабетические осложнения, включая ДПН. В частности, в исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было показано, что к моменту обнаружения СД 2 осложнения заболевания уже присутствуют: у 30% пациентов – поражение артерий нижних конечностей; у 15% – ретинопатия; у 15% – нейропатия; у 30% – микроальбуминурия; у 5–10% – протеинурия; у 1% – хроническая почечная недостаточность (ХПН). Исходя из сказанного, несомненно, важно активное выявление СД 2 [28]. В настоящее время окончательный диагноз СД 2 уточняется рядом лабораторных исследований, основанных на диагностических критериях Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (1999–2006 гг.); табл. 3.

С 2011 г. для диагностики СД 2 одобрено использование уровня гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) – интегрального показателя, который отражает средний уровень гликемии за предшествующие 2–3 мес (табл. 4).

### Подходы к терапии ДПН

*Важным аспектом терапии любого диабетического осложнения, в том числе и ДПН, являются достижение и длительное поддержание близкого к нормальному уровню гликемии, позволяющие уменьшить риск развития и прогрессирования осложнений СД [6, 12, 14].* Доказательства, полученные в крупных клинических исследованиях, четко демонстрируют, что достижение эффективного контроля гликемии предотвращает или значительно снижает риск развития и прогрессирования хронических осложнений у пациентов с СД [5, 10].

Медикаментозное снижение гипергликемии достигается назначением сахароснижающих препаратов, которое ориентировано на достижение индивидуальных целевых метаболических показателей. Достижение и длительное поддержание гликемического контроля по-прежнему остается нелегкой задачей, несмотря на доступность большого количества сахароснижающих препаратов. Неинсулиновые сахароснижающие средства включают несколько основных групп: метформин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, инкретиномиметики, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа с разным сахароснижающим потенциалом.

При выборе индивидуальных целей терапии следует учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ), наличие тяжелых осложнений и риск тяжелой гипогликемии (табл. 5) [1].

Мультифакторный характер патогенеза ДПН определяет разные подходы к лечению, которые включают фармакологические воздействия, направленные на улучшение метаболических процессов в нервной ткани, ибо в механизмах развития ДПН иницилирующая роль принадлежит именно метаболическим нарушениям [2, 4, 9]. Терапия ме-

таболического характера призвана устранить последствия повреждающего действия на разные отделы нервной системы при ДПН [12, 15]. В этом отношении витамины группы В, используемые длительно в клинической практике, нивелируют отрицательные последствия влияния хронической гипергликемии и других патологических сдвигов на нервную ткань и применяются в терапии ДПН [9, 11, 26].

Известно, что физиологической функции основных витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) свойственно взаимопотенцирование эффектов друг друга, что учитывается при их совместном применении [23]. Для коррекции метаболических нарушений в нервной ткани при ДПН применяется Нейромультивит® – сбалансированный витаминный комплекс, основные действующие вещества которого – тиамин гидрохлорид (витамин В<sub>1</sub>) 100 мг, пиридоксин гидрохлорид (витамин В<sub>6</sub>) 200 мг и цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) 0,2 мг. Показаниями для назначения Нейромультивита, учитывая его нейротропные метаболические эффекты, являются полинейропатии разного генеза, в том числе ДПН, при которой препарат применяется в составе комплексной терапии. Нейромультивит® рекомендуется применять после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, по 1 таблетке 1–3 раза в сутки. Несомненным преимуществом является удобство применения лекарственной формы Нейромультивита, что обусловлено отсутствием необходимости парентерального введения.

В целом витамины группы В отличают полимодальное нейротропное действие, способность улучшать регенерацию нервов, что дополняет анальгетический лечебный эффект. Напомним, что, имея множество функций в организме, витамины группы В особенно необходимы для нормального функционирования нервной системы [22, 26]. Остановимся на отдельных компонентах Нейромультивита.

Дефицит тиамина сопутствует патогенезу ДПН [4, 20]. Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) является водорастворимым витамином, среди пищевых продуктов им особенно богаты мясо, печень, яйца, бобовые, дрожжи и цельные зерна. Следует учитывать, что в случае тепловой обработки пищи витамин В<sub>1</sub> быстро разрушается. Тиамин участвует в метаболизме углеводов, нуклеиновых кислот, белков, жиров, особенно незаменим в функционировании нейронов, активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения [20, 27]. В нервной ткани при дефиците тиамина происходит подавление активности фермента транскетолазы, имеющего ключевую роль в метаболизме углеводов, нарушении функции митохондрий со снижением потребления кислорода; наблюдаются дегенеративные изменения нервов [26, 27]. Известно, что при поступлении тиамина в клетки в несколько раз возрастает активность фермента транскетолазы, которая снижена у больных СД. Напомним, что путем фосфорилирования витамина В<sub>1</sub> образуется активный метаболит бенфотиамина – тиаминпирофосфат, который активирует транскетолазу – фермент, лимитирующий скорость реакций пентозофосфатного пути обмена глюкозы и обеспечивающий утилизацию промежуточных продуктов гликолиза [4, 26]. В результате блокируются основные пути гипергликемического повреждения тканей (полиоловый, гексозаминовый путь, путь протеинкиназы С), также уменьшается образование КПП, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки. Активацию этих патологических мета-

**Таблица 5. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA<sub>1c</sub> [1]**

| Наличие тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии | Целевые показатели HbA <sub>1c</sub> |            |                              |
|---|--------------------------------------|------------|------------------------------|
|   | Возраст                              |            |                              |
|   | Молодой, %                           | Средний, % | Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет, % |
| Нет   | <6,5                                 | <7,0       | <7,5                         |
| Да  | <7,0                                 | <7,5       | <8,0                         |

болических сдвигов можно предотвратить, стимулируя под воздействием тиамин пентозофосфатный путь, который поставляет рибозо-5-фосфат для синтеза ДНК и НАДФ, необходимых в процессах восстановления нервной ткани [4, 15].

Другой важный витамин, необходимый для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы, – это витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин). Его пищевыми источниками являются злаковые, бобовые, дрожжи, молоко, мясо и другие продукты. Пиридоксин выступает как кофактор многочисленных ферментов, действующих в нервной ткани. Стоит отметить, что благодаря своей способности регулировать обмен аминокислот витамин В<sub>6</sub> влияет на структурно-функциональное состояние нервной ткани, обеспечивает синаптическую передачу за счет участия в синтезе ключевых нейромедиаторов. Витамин В<sub>6</sub> способствует ускорению регенерации периферических нервов, поскольку активизирует синтез миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон [16]. Интересно, что пиридоксин играет ведущую роль в продукции нейромедиаторов, задействованных в антиноцицептивной системе, – норадреналина и серотонина, во многом ответственных за формирование чувства эйфории, благополучия и хорошего настроения [11]. Немаловажно, что витамин В<sub>6</sub> увеличивает внутриклеточные запасы магния, имеющего значение в метаболических процессах и деятельности нервной системы в целом.

Основные пищевые источники витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламин) – это исключительно продукты животного происхождения: яичный желток, мясо, печень, почки и рыба. Витамин В<sub>12</sub> участвует в ряде жизненно важных биохимических реакций – переносе метильных групп, синтезе нуклеиновых кислот, белка, обмене аминокислот, углеводов и жиров, а также в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина и гемопоез. Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин – необходимы для репликации и роста клеток, в том числе нервных клеток [17, 22, 24]. Среди нейротропных эффектов наиболее значима способность витамина В<sub>12</sub> восстанавливать структуру миелиновой оболочки. Это свойство витамина В<sub>12</sub> имеет особое значение для пациентов с СД, у которых поражение нервной системы характеризуется истончением нервных волокон, нарушением структуры миелиновой оболочки нервов [7, 11, 24]. Следует отметить способность цианокобаламина ускорять регенерацию нервов и уменьшать нейропатическую боль вследствие антиноцицептивного действия на болевые рецепторные окончания [24, 25].

Дефицит витамина В<sub>12</sub>, нередко наблюдающийся при СД, может вызываться рядом факторов, среди которых наиболее частые: снижение потребления витамина с пищей и синдром мальабсорбции [17, 22]. В настоящее время активно дискутируется вопрос о возможном влиянии сахароснижающего препарата метформина на процессы всасывания В<sub>12</sub> в кишечном тракте [17, 18]. Существует мнение, что метформин вызывает мальабсорбцию витамина В<sub>12</sub>, которая может повысить риск развития дефицита витамина В<sub>12</sub> с последующими негативными последствиями для нервной и сердечно-сосудистой системы [22]. Применение метформина может приводить к снижению концентрации В<sub>12</sub> в крови. Интересные результаты получены в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J.de Jager с участием 390 больных СД 2, получавших инсулинотерапию [6]. В исследовании изучали влияние 52-недельной терапии метформином на развитие дефицита В<sub>12</sub> (менее 150 пмоль/л) и снижение концентрации (в диапазоне 150–220 пмоль/л); средняя доза метформина составила 2050 мг/сут. На I этапе лечения (за 12 нед до периода рандомизации) все больные получали только инсулин, сопутствующее лечение было пре-

кращено. На II этапе участники были рандомизированы на две группы: метформина и плацебо с продолжением инсулинотерапии; III этап – долгосрочная фаза лечения (4,3 года). Результаты исследования показали, что по сравнению с плацебо лечение метформином было ассоциировано со снижением на 19% концентрации витамина В<sub>12</sub> ( $p < 0,001$ ), причем после поправки полученных результатов на возраст, пол, длительность СД, курение, дозы получаемого инсулина, предшествующее лечение метформином, индекс массы тела различия были статистически значимы.

L.Reinstatler и соавт. проанализировали результаты исследования лиц старше 50 лет с СД 2 ( $n=1621$ ) и без СД 2 ( $n=6867$ ), которые ранее приняли участие в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) в период с 1999 по 2006 г. [18]. Проведенный анализ выявил наличие дефицита В<sub>12</sub> у 5,8% лиц с СД, применявших метформин, по сравнению с 2,4% пациентов, не получавших этот препарат ( $p=0,0026$ ) и 3,3% лиц без СД 2 ( $p=0,0002$ ); применение метформина ассоциировалось с дефицитом витамина В<sub>12</sub> (отношение шансов 2,92 при 95% доверительном интервале 1,26–6,78).

Важно подчеркнуть, что дефицит В<sub>12</sub> сопровождается гипергомоцистеинемией, которая оказывает потенциально токсические эффекты на нейроны и сосудистый эндотелий, способствует сердечно-сосудистым заболеваниям [22].

Итак, витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) оказывают многочисленные благоприятные эффекты на поврежденную нервную ткань, собственные ДПН, что в целом способствует ускорению регенерации поврежденных нервов, восстановлению структуры миелиновой оболочки и нервной проводимости. Учитывая взаимодополняющее и взаимопотенцирующее действие каждого из витаминов группы В, оптимальным является применение не монопрепаратов, а комбинаций, содержащих каждый из них – и тиамин (В<sub>1</sub>), и пиридоксин (В<sub>6</sub>), и цианокобаламин (В<sub>12</sub>). В этом смысле препарат Нейромультивит® является хорошим примером такого препарата. Нейромультивит® относится к высокодозной комбинации витаминов, поэтому у пациентов, страдающих ДПН, сопровождающейся дефицитом витаминов группы В, его применение может быть эффективным.

Следует дополнить, что именно в больших дозах витамины группы В обладают анальгезирующими свойствами, способствуют усилению кровотока и уменьшению нейропатической боли, что следует учитывать при выборе лекарственного средства.

#### Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 7-й выпуск. М., 2015. / Algorithmu spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoii. 7-i vypusk. M., 2015. [in Russian]
2. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennwall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005a; 366: 1719–24.
3. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005b; 28: 956–62.
4. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–25.

5. DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
6. De Jager J, Kooy A, Leher P. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2181>.
7. Dejgaard A. Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15: 97–112.
8. Happich M, John J, Stamenitis S et al. The quality of life and economic burden of neuropathy in diabetic patients in Germany in 2002 – results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 223–30.
9. Harati Y. Diabetes and the nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25 (2): 325–59.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
11. Kempner P (ed). Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Budapest: Springer Scientific Publisher, 2002.
12. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12. <http://www.jdmsonline.com/content/12/1/17>
13. Mahajan R, Gupta K. Revisiting metformin: annual vitamin B<sub>12</sub> supplementation may become mandatory with longterm metformin use. *J Young Pharm* 2010; 2: 428–9.
14. Marshall S, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *Brit Med J* 2006; 333: 475–80.
15. McCandless DW. Thiamine Deficiency and Associated Clinical Disorders. Humana Press 2009.
16. Mooney S, Leuendorf J-E, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B<sub>6</sub>: A Long Known Compound of Surprising Complexity Molecules 2009; 14: 329–51.
17. Pflipsen M, Oh R, Saguil A et al. The Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med* 2009; 22 (5): 528–34. Doi: 10.3122/jabfm.2009.05.090044. Erratum in: *J Am Board Fam Med* 2010; 23 (5): 695.
18. Reinstatler L, Qi YP, Williamson R, Garn JV et al. Association of Biochemical B<sub>12</sub> Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin B<sub>12</sub> Supplements. *Diabetes Care* 2012; 35 (2): 327–33. Doi: 10.2337/dc11-1582.
19. Said G. Diabetic Neuropathy. *A Review Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3 (6): 331–40.
20. Saito N, Kimura M, Kuchiba A, Itokawa Y. Blood thiamine levels in outpatients with diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol* 1987; 33 (6): 421–31.
21. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 245–52.
22. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) metabolism: emerging concept in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007; 21: 113–30.
23. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrin Diabetes* 1996; 104: 311–6.
24. Sun Y, Lai M, Lu C. Effectiveness of Vitamin B<sub>12</sub> on Diabetic Neuropathy: Systematic Review of Clinical Controlled Trials. *Acta Neurol Taiwan* 2005; 14: 48–54.
25. Talaei A, Siavash M, Majidi H, Chehrei A. Vitamin B<sub>12</sub> may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60: 71–6.
26. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1: 287–98.
27. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007; 50: 2164–70.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бирюкова Елена Валерьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)  
**Ягубова Тамара Расимовна** – ординатор каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова







