



**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ
НА ВАШ**



<http://www.rmj.ru/reg/>

Глубокоуважаемые коллеги!

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – это хроническое, прогрессирующее заболевание, тесно связанное с риском развития как микро-, так и макрососудистых осложнений.

В настоящее время СД страдает 5% населения нашей планеты, и его распространенность стремительно растет, особенно среди лиц пожилого возраста. В этой связи принято говорить о неинфекционной эпидемии нашего времени. Следует особо подчеркнуть, что СД в первую очередь ассоциируется с гипергликемией, и поэтому сосудистые осложнения прежде всего связаны именно с отсутствием гликемического контроля. Так, известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют до 70% всех причин преждевременной смерти у пациентов с СД.



Таким образом, можно заключить, что эпидемия СД сопровождается эпидемией связанных с ним сосудистых заболеваний. Практически двое из троих пациентов с симптоматической хронической болезнью сердца имеют нарушения метаболизма глюкозы. А, например, на ишемическую болезнь сердца и инсульт приходится самая высокая доля сопутствующих заболеваний, связанных с СД.

Известно также, что пациенты с СД и ССЗ имеют неблагоприятный прогноз. Так, показатели смертности от ССЗ в 2–4 раза выше среди лиц с СД по сравнению с лицами без СД, даже после поправки на традиционные факторы риска ССЗ, такие как возраст, ожирение, курение, дислипидемия и артериальная гипертензия.

Следует обратить внимание на результаты исследований доктора Браунли и его стройную концепцию, фактически подчеркивающую, что единым объединяющим механизмом развития осложнений при СД является гипергликемия, которая в свою очередь активирует четыре пути повреждения:

- полиоловый путь (гипергликемия усиливается через полиоловые пути, ведущие к внутриклеточному окислительному стрессу);
- гексаминовый путь (приводящий к нарушению экспрессии генов и вызванной гипергликемией дисфункции кардиомиоцитов);
-
- путь протеинкиназы (внутриклеточная гипергликемия усиливает синтез диацилглицерола, активирующего PKC, что приводит к различным воздействиям на экспрессию генов);
- и, наконец, усиление процессов, связанных с гликированием конечных продуктов (AGE).

Однако, несмотря на необходимость контроля за глюкотоксичностью, в последние годы все чаще обсуждается также целесообразность жестко контролировать липотоксичность и связанные с ней метаболические нарушения.

Так, известно, что инсулинорезистентность, вызванная повышением уровня свободных жирных кислот, приводит к усилению производства супероксида в клетках эндотелия. Свободные жирные кислоты индуцируют повышение образования супероксида, активирующего провоспалительные сигналы, также способствующие развитию эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, экспериментальные исследования показывают, что микро- и макрососудистые осложнения имеют некоторое патофизиологическое сходство. Оба процесса включают нарушение функции эндотелия, воспаление, неоваскуляризацию, апоптоз и гиперкоагуляцию.

Все вышесказанное диктует необходимость разработки и внедрения многофакторного и мультидисциплинарного подхода к управлению СД.

Профессор А.С. Аметов
Зав. кафедрой эндокринологии с курсом диабетологии РМАПО

Содержание:

Главный редактор номера –
профессор А.С. Аметов

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Вступительное слово
А.С. Аметов

945

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новые алгоритмы управления
сахарным диабетом 2-го типа
А.С. Аметов

948

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков

954

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия
неврологических заболеваний
О.А. Шавловская

960

Центральный несахарный диабет –
современные представления о диагностике и лечении
М.Б. Анциферов, Н.В. Маркина

966

Инсулинотерапия.
Роль и место в управлении СД 2-го типа
А.С. Аметов

970

Современные подходы к диагностике
и лечению первичного гиперпаратиреоза
М.Б. Анциферов, Н.В. Маркина

974

Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания
Э.Н. Бланкова, Ф.Т. Агеев, Е.М. Середенина,
О.Ю. Рябцева, О.Н. Свирида, Н.Щ. Иртуганов

980

ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Современные представления о диабетической
периферической полинейропатии у детей и подростков:
патогенетические аспекты и возможности терапии
Г.А. Галкина, А.А. Афонин, М.В. Комкова,
Н.В. Морозова, А.А. Воропай

988

План мероприятий по специальности
«Эндокринология» на 2014 год

992

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Комплексный подход в лечении сахарного диабета
1-го типа в условиях современного стационара
(клинический случай)

993

Д.В. Коржов, А.С. Аметов, Е.С. Доскина, Е.Ю. Пашкова

Интересные факты

996

Клинические тесты и задачи

998

РМЖ

№ 13, 2014
105066, г. Москва,
Спартаковская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор
А.Н. Хитров
редактор
Н.А. Челкунова
медицинский редактор
Е.В. Каннер

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов
Проф. А.А. Баранов
Проф. Б.Р. Гельфанд
Проф. Л.И. Дворецкий
Проф. Е.А. Егоров
Проф. В.Т. Ивашкин
Проф. А.Д. Каприн
Проф. Ю.А. Карпов
Проф. В.Н. Краснов
Проф. А.Д. Макацария
Проф. Е.Л. Насонов
Проф. М.А. Пирадов
Проф. В.Н. Прилепская
Проф. В.М. Свистушкин
Проф. В.Ю. Сельчук
Проф. В.Н. Серов
Проф. С.М. Федоров
Проф. А.Г. Чучалин
Проф. Л.А. Щепалина
Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича
А.С. Гудзь

дизайн

Т.В. Литовченко
В.П. Смирнов

отдел распространения

М.В. Казаков
П.А. Пучкова
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «ВИВА-СТАР»
Адрес: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 40000 экз. Заказ № 153964

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ)

▲ – на правах рекламы



22 НОЯБРЯ 2014 ГОДА IV МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе IV Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая состоится 22 ноября 2014 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36/9).

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

В работе Конференции предполагается участие более 500 медицинских специалистов.

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

**ОРГАНИЗОВАНА ONLINE - ТРАНСЛЯЦИЯ ЗАСЕДАНИЙ КОНФЕРЕНЦИИ
подробная информация на сайте www.infomedfarmdialog.ru**

Адрес проведения:

Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9

Время работы:

22 ноября 2014 г. с 09:00 до 19:00

(Регистрация участников Конференции с 09:00)

Посещение заседаний Конференции по пригласительным билетам.

Ждем Вас и желаем успешной работы!

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцневская, д. 25, стр. 1

8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47

www.imfd.ru



Координаторы проекта:

Каримова Олеся Алексеевна karimova@imfd.ru

Иващенко Валерия Николаевна ivn@imfd.ru

Чумичева Евгения Анатольевна evgeniya@imfd.ru

Тюрина Дария Александровна daria@imfd.ru

Размещение в гостиницах:

Туристическая компания «Prospect»

Тел.: 8 (495) 229-81-49

E-mail: info-prospect@mail.ru

Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2-го типа

Профессор А.С. Аметов

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) – прогрессирующее заболевание, которое характеризуется постоянным ухудшением гликемического контроля, причиной этого являются инсулинорезистентность и нарушение функции β -клеток. Известно, что инсулинорезистентность возникает в результате сложных взаимодействий между специализированным жировым депо и иммунной системой, что в результате приводит к развитию состояния хронического воспаления. В то же время нарушение функции β -клеток поджелудочной железы развивается в течение 10–15 лет до того момента, когда они уже не будут в состоянии производить и секретировать достаточное количество инсулина. Многочисленные исследования показывают, что во время установления диагноза функция β -клеток снижена на 50–70%! Было показано, что в течение первых 15 лет скорость потери массы функционирующих клеток составляет 2–3% в год, а через 3 года после установления диагноза скорость потери функции уже составляет в среднем 18% ежегодно.

Важно отметить, что по уровню гликированного гемоглобина можно реально прогнозировать риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и других осложнений СД 2-го типа. У пациентов с СД 2-го типа нарушения эндотелиальной функции наряду со склонностью к тромбозу способствуют прогрессированию атеросклероза и его осложнений.

Следует особо подчеркнуть, что в настоящее время в распоряжении врачей-клиницистов имеется достаточно широкий спектр лекарственных препаратов для коррекции гипергликемии. Тем не менее, в странах со средним и низким уровнем дохода на душу населения многие из лекарственных препаратов доступны ограниченно. Кроме того, для того чтобы фармакологическое лечение использовалось эффективно и безопасно, вне всякого сомнения, должны разрабатываться и внедряться руководства к действию – Алгоритмы управления.

В этой связи абсолютно справедливо звучит вопрос – помогают ли нам руководства в управлении СД 2-го типа? Несомненный ответ – да, но это зависит от качества руководства. В этом плане нужно подчеркнуть, что руководство должно быть основано на доказательствах, а не на мнении высокопоставленных лиц.

Несомненный интерес в этом плане представляет дискуссия, развернувшаяся вокруг алгоритма управления ADA/EASD: доказательства или мнения? В 2010 г. в журнале «Diabetologia» появился критический анализ, представленный группой ученых, – G. Scherthaner и соавт. В частности, было сказано:

«... – на наш взгляд, этот алгоритм не основан на доказательствах и не предлагает лучшее качество лечения

на основе нашего понимания многофакторной патофизиологии СД 2-го типа;

– алгоритм ADA/EASD не предлагает соответствующий выбор индивидуализации лечения с целью устойчивого контроля глюкозы и снижения осложнений СД 2-го типа;

– алгоритм ADA/EASD рекомендует HbA1c ниже 7% или 6,5%, но без указания на конкретное противодиабетическое лечение, возраст пациентов, длительность СД 2-го типа и наличие сердечно-сосудистых заболеваний».

Алгоритмы лечения должны быть предназначены для того, чтобы служить ориентирами при выборе путей, посредством которых сахароснижающие средства могут быть использованы по отдельности или в составе комбинированного лечения. Многие национальные рекомендации включают алгоритмы лечения, основанные на имеющихся доказательствах, локальной доступности и правилах рецептурного отпуска препаратов [3–5, 7]. Некоторые новые рекомендации основаны на консенсусе экспертов (Российский консенсус, 2011–2012). В своих глобальных рекомендациях по профилактике и лечению СД 2-го типа, изданных в 2005 г., Международная федерация диабета (МФД) определила выбор препаратов, но не сформулировала алгоритм лечения, главным образом в связи с выраженными различиями между странами по наличию, доступности и стоимости препаратов. Однако в обновленных рекомендациях приводится общий алгоритм, предназначенный для адаптации с целью использования в каждой конкретной стране.

Разработка алгоритмов управления СД 2-го типа сложна по ряду причин. Основной проблемой является существенно ограниченная доказательная база по выбору конкретных вариантов лечения или комбинаций препаратов, что может быть проиллюстрировано следующим примером. Если не учитывать модификацию образа жизни, в настоящее время в нашем распоряжении имеются сахароснижающие препараты как минимум 7 терапевтических классов: метформин, производные сульфонилмочевины – ПСМ (включая глиниды), ингибиторы α -глюкозидазы, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и инсулин. Если терапию начинают с одного из пяти классов пероральных препаратов и адекватный контроль гликемии не достигается, выбирают второй препарат из 6 классов. Если требуется третий препарат, остается еще 5 классов, из которых можно выбрать, и, наконец, если назначают четвертый препарат, остается еще 4 класса для выбора. Это означает, что существует 150 вариантов

(5x6x5) тройной терапии и 600 вариантов (5x6x5x4) терапии четырьмя препаратами, и это без учета сочетаний препаратов в рамках одного класса, к примеру, базального инсулина и премикс-инсулинов. Таким образом, очевидно, что алгоритмы лечения не могут быть по-настоящему научно-обоснованными ввиду отсутствия сравнительных исследований для всех доступных комбинаций препаратов. Тем не менее, можно разработать основанные на доказательствах консенсусные алгоритмы, хотя в таких случаях важен баланс имеющихся доказательств и консенсуса экспертов, чтобы избежать потенциальных ошибок, имеющих место в некоторых алгоритмах.

Необходимо подчеркнуть важность выбора целей терапии. Стоит ли назначать жесткие цели управления СД 2-го типа? Известно, что снижение уровня гликированного гемоглобина до 7% уменьшает риск развития микрососудистых и невропатических осложнений СД и ассоциировано с долгосрочным снижением риска макрососудистых осложнений. ADA подтверждает необходимость раннего назначения противодиабетических препаратов наряду с изменением образа жизни и метформинном; при отсутствии достижения целей необходимо быстрое добавление препаратов и переход к другой схеме лечения.

Современные цели лечения основаны на мнении, что достижение уровня гликированного гемоглобина до 7% предотвращает развитие микрососудистых осложнений у больных СД 2-го типа. В исследовании **UKPDS** было продемонстрировано, что интенсивное лечение инсулином или ПСМ, по сравнению со стандартной терапией, предпочтительнее с точки зрения первичной профилактики у пациентов с впервые установленным диагнозом СД 2-го типа: более чем за 10 лет лечения отмечалось снижение на 25% риска развития микрососудистых конечных точек (пролиферативной ретинопатии с геморрагиями в стекловидное тело, тяжелой почечной недостаточности), что в основном было обусловлено снижением на 29% риска пролиферативной ретинопатии без статистически значимого снижения геморрагии в стекловидное тело и почечной недостаточности. После 9 лет лечения отмечалось значительное снижение – на 24% – риска развития микроальбуминурии. Однако снижение частоты сердечно-сосудистых событий нельзя назвать значительным: отмечалось снижение риска развития ИМ в группе интенсивного лечения по сравнению со стандартной, однако статистическая значимость данного результата – погранична.

Уровень гликированного гемоглобина (исходный 7% в обеих группах) в группе интенсивного лечения за 1 год снизился на 1%, в то время как в стандартной группе не менялся, в последующем с течением времени отмечалось повышение этого показателя в обеих группах. В результате исследования через 10 лет уровень гликированного гемоглобина равнялся 7% в интенсифицированной группе и 7,9% – в стандартной. В этом исследовании интенсифицированное лечение основывалось на применении инсулина и ПСМ (хлорпропамид или глибенкламид), по окончании которого в данной группе от-

мечалась прибавка в весе в среднем на 3,1 кг, по сравнению со стандартной группой, которая также, возможно, имела отрицательное влияние на сердечно-сосудистые результаты.

Исследование **PROactive** – это второе превентивное исследование, в котором оценивалось влияние пиоглитазона/плацебо во главе других методов лечения на смертность и ССЗ. Это исследование продемонстрировало снижение на 16% смертности, риска развития вторичных конечных точек общей смертности, ИМ, инсульта, однако не отмечалось снижения риска развития острого коронарного синдрома, эндоваскулярных хирургических вмешательств на коронарных артериях или артериях нижних конечностей, ампутаций нижней конечности выше лодыжки. В этом исследовании, где целевым был уровень гликированного гемоглобина менее 6,5% в обеих группах, в среднем показатель HbA1c снизился на 0,8% в группе пиоглитазона и в итоге равнялся таковому в исследовании UKPDS по окончании 10 лет.

Эта сохраняющаяся неопределенность в отношении того, снижает ли риск развития ССЗ интенсивный контроль гликемии, стало пусковым моментом для долгосрочных мегаисследований. Эти исследования сравнивали эффекты интенсивной терапии и традиционного лечения на риск сосудистых осложнений СД у пациентов с установленным СД 2-го типа и относительно высоким риском развития ССЗ: ADVANCE, VADT, ACCORD. Исследование **ACCORD** было приостановлено на 18 мес. раньше из-за возросшего риска развития общей и сердечно-сосудистой летальности у пациентов в группе, рандомизированной по жесткому гликемическому контролю (целевой уровень HbA1c – менее 6,0%).

В исследовании **VADT**, где пациенты были выделены в группу интенсивного гликемического контроля с целевым уровнем HbA1c 6%, не отмечалось значимого снижения риска развития ни первичной конечной точки крупных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых осложнений, застойная сердечная недостаточность, хирургические вмешательства на артериях, неоперабельная ишемическая болезнь сердца и ампутация вследствие ишемической гангрены), ни летальности после 5,6 лет наблюдений. В исследовании ADVANCE, где применялся гликлазид MB и целевой уровень HbA1c равнялся 6,5% и менее, не было выявлено отрицательного влияния препарата на летальность, кроме того, отмечалось статистически незначимое уменьшение риска (от 7 до 12%) общей и сердечно-сосудистой летальности.

Результаты исследования **ADVANCE** показали, что интенсивный гликемический контроль существенно снижал риск сочетанных микро- и макрососудистых событий, в основном за счет значимого снижения на 14% микрососудистых осложнений. Снижение риска развития макрососудистых осложнений было статистически незначимым. Снижение риска микрососудистых осложнений было обусловлено, прежде всего, значительным – на 21% – снижением частоты развития нефропатии, в т. ч. снижением на 30% встречаемости макроальбумину-

рии. Было отмечено также снижение на 9% риска развития микроальбуминурии. Более того, у пациентов с исходной альбуминурией в группе интенсивного лечения в 62% случаев отмечалось обратное развитие процесса, по крайней мере на 1-й стадии (от микроальбуминурии – к нормоальбуминурии, от макроальбуминурии – к микроальбуминурии), с преимущественным достижением нормоальбуминурии. По сравнению с традиционным гликемическим контролем интенсивный контроль гликемии повышал вероятность регресса альбуминурии на 15%. Это очень важное открытие, т. к. альбуминурия является известным фактором риска ССЗ и ее прогрессирование приводит в итоге к терминальной почечной недостаточности.

Изменения образа жизни, включающие модификацию диеты, повышение уровня физической активности, коррекцию избыточной массы тела и отказ от курения, являются необходимыми компонентами управления СД 2-го типа. В алгоритме МФД они рекомендуются на первом этапе лечения, что согласуется и с другими руководствами. Последующие изменения в тактике лечения рекомендуется производить, если через 3 мес. такой подход оказывается неэффективным в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), а также плохо переносится или приводит к гипогликемии. На каждом последующем этапе в руководстве МФД рекомендуется как обычный, так и альтернативный подход. Необходимо оценивать изменения в ответ на добавление препарата или увеличение дозы, при этом неэффективные препараты должны быть отменены.

В недавно опубликованном обновлении предыдущего системного обзора представлено сравнение эффективности и безопасности препаратов, применяющихся для лечения СД 2-го типа, кроме ингибиторов α -глюкозидазы и инсулина. Однако этот обзор был ограничен в связи с отсутствием исследований, позволяющих провести всестороннее сравнение всех фармакологических классов и исходов, особенно что касается новейших препаратов. Для большинства противодиабетических препаратов при назначении в виде монотерапии была обнаружена примерно одинаковая эффективность в снижении уровня HbA1c (~ на 1%), однако были и исключения. Отмечались различия и по другим клиническим показателям: метформин был более эффективным, чем другие средства в снижении массы тела (хотя анализ включал незначительное количество данных по агонистам ГПП-1), ПСМ повышали риск развития легкой и умеренной гипогликемии, а тиазолидиндионы повышали риск развития застойной сердечной недостаточности и переломов костей. Сила доказательств была низкой или недостаточной, чтобы обосновать заключения по поводу сравнительной эффективности противодиабетических препаратов в снижении общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также риска развития микрососудистых осложнений. Таким образом, современные схемы лечения основаны больше на умозаключениях, чем на реальных данных в отношении эффективности.

Метформин считается пероральным сахароснижающим препаратом первого ряда и обычно рекомендуется к назначению при отсутствии к нему противопоказаний, таких, например, как почечная недостаточность. Обоснованием для этой рекомендации во многих руководствах является его влияние на массу тела, низкий риск гипогликемии и невысокая стоимость. Тем не менее, часто отмечается непереносимость препарата со стороны ЖКТ, а необходимость регулярного контроля функции почек может быть проблематичной для многих систем здравоохранения. Что касается данных по долгосрочным исходам, то они были получены лишь в одном, дополнительном исследовании UKPDS у людей с избыточной массой тела. При этом вторичном анализе сравнивали группу из 342 человек, распределенных на прием метформина, и группу из 951 пациента с избыточной массой тела, – с интенсивным контролем глюкозы крови с помощью хлорпропамида, глибенкламида или инсулина. В группе метформина медиана HbA1c была почти такой же, как и в группе интенсивного контроля с помощью ПСМ или инсулина. Тем не менее, в группе с назначением метформина наблюдалось достоверно более выраженное снижение риска любой связанной с диабетом конечной точки, а также общей смертности. Что касается других исходов, включая ИМ и микрососудистые осложнения, достоверных различий по сравнению с группами интенсивного лечения не отмечалось. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что метформин способен уменьшить сердечно-сосудистый риск в большей степени, чем можно предполагать, исходя из величины снижения HbA1c. Тем не менее, недавно проведенный метаанализ рандомизированных клинических исследований с оценкой влияния метформина на сердечно-сосудистые события и смертность не подтвердил возможную пользу метформина в улучшении макрососудистых исходов.

Обычно альтернативой для метформина как препарата первого ряда являются **ПСМ и ингибиторы α -глюкозидазы**. ПСМ эффективны и широко используются, однако они могут приводить к прибавке массы тела и повышать риск развития гипогликемии. Проведено лишь несколько исследований с оценкой исходов при лечении ПСМ по сравнению с другими препаратами. Тем не менее, в исследовании ADVANCE с применением стратегии интенсивного контроля гликемии, основанного на гликлазиде, отмечалось достоверное снижение риска основных микрососудистых событий, главным образом за счет снижения риска развития нефропатии, при этом не наблюдалось прибавки массы тела, а уровни развития гипогликемии были низкими.

Хотя ПСМ относят к одному классу препаратов, между ними могут иметься существенные различия. В работе Шрамма и соавт. (Schramm et al.) приводился анализ смертности и сердечно-сосудистого риска на фоне применения современных стимуляторов секреции инсулина по сравнению с метформином в Датском национальном исследовании. Показатели общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и риск достижения составной конечной точки при использовании

различных препаратов оценивали в среднем через 3,3 года лечения. По сравнению с метформином терапия глимепиридом, глибенкламидом, глипизидом или толбутамидом ассоциировалась с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности и риска достижения составной конечной точки. По общим показателям исходов гликлазид и репаглинид не отличались от метформина.

Ингибиторы α -глюкозидазы широко используются и популярны во многих странах, особенно азиатских. Однако на фоне их применения часто возникают желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как метеоризм и диарея. Хейнфельд и соавт. (Hanefeld et al.) провели метаанализ влияния ингибитора α -глюкозидазы на частоту сердечно-сосудистых событий в 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с длительностью наблюдения не менее 52 нед. и обнаружили достоверное снижение риска развития ИМ и любого сердечно-сосудистого события.

Если монотерапия не позволяет достичь целевого уровня гликемии, необходимо назначить второй препарат. Из множества вариантов в руководстве МФД рекомендуется добавить ПСМ в качестве стандартного подхода у пациентов на метформине. Вместо ПСМ может быть добавлен ингибитор α -глюкозидазы, ингибитор ДПП-4 или тиазолидиндион. Если учитывать только данные по эффективности, выбор небольшой. Комбинированная терапия уменьшает уровни HbA1c в большей степени, чем монотерапия (разница примерно на 1%), при этом большинство комбинаций приводят к одинаковому снижению этого показателя. Таким образом, основными факторами, определяющими выбор, являются доступность и стоимость препарата, а также риск нежелательных эффектов. Исходя из практических соображений, комбинированная терапия метформином и ПСМ продолжает широко использоваться во всем мире. Возможно, именно по этой причине в нескольких исследованиях изучали долгосрочные исходы именно для данной комбинации препаратов.

В исследовании UKPDS у пациентов, получающих ПСМ, раннее добавление метформина ассоциировалось с повышением риска связанных с СД осложнений и общей смертности, по сравнению с пациентами, продолжавшими принимать только ПСМ. Тем не менее, эпидемиологический анализ данных UKPDS с оценкой возможной связи с повышением уровней смертности выявил незначимое снижение риска смерти, связанной с СД, при лечении ПСМ в комбинации с метформином, по сравнению со всеми остальными препаратами. Недавно проведенный метаанализ также показал, что комбинация метформина и ПСМ ассоциировалась со снижением выживаемости, однако этот результат был преимущественно обусловлен включением исследования UKPDS. Тем не менее, в исследовании **RECORD** не было выявлено различий по исходам между комбинацией метформина и ПСМ по сравнению с добавлением метформина или ПСМ к росиглитазону.

Если терапия как метформином, так и ПСМ сопровождается побочными эффектами либо противопоказа-

на, следует рассмотреть другие варианты среди препаратов второго ряда. В частности, ингибитор α -глюкозидазы эффективен при комбинации с метформином или ПСМ и является вариантом для стран, где он широко назначается.

Ингибиторы ДПП-4 восстанавливают уровни эндогенных инкретинов, а также глюкозозависимым образом уровни инсулина и глюкагона. Метаанализ Амори и соавт. (Amori et al.) показал, что по сравнению с плацебо ингибиторы ДПП-4 снизили HbA1c примерно на 0,7% и были нейтральными в отношении гипогликемии и массы тела. Риск инфекции (назофарингит и инфекция мочевыводящих путей) был повышен, однако исследований с оценкой долгосрочной эффективности и безопасности этих средств не проводилось. Ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали эффективность при добавлении к метформину, ПСМ или комбинации метформина и ПСМ. В настоящее время они изучаются в более длительных исследованиях с оценкой сердечно-сосудистых исходов.

Тиазолидиндионы (глитазоны) снижают уровень глюкозы крови при назначении в виде моно-, би- или тритерапии. Тем не менее, их побочные эффекты и возрастающие опасения по поводу безопасности привели к снижению частоты использования этой группы препаратов. Наиболее частыми нежелательными эффектами являются прибавка массы тела и задержка жидкости в организме, что может привести к периферическому отеку и застойной сердечной недостаточности. Появляется все больше данных о том, что они могут повышать риск возникновения переломов, особенно у женщин. Результаты некоторых метаанализов свидетельствуют о возрастании риска ИМ при лечении росиглитазоном, хотя в исследовании RECORD этот эффект выявлен не был. Некоторые регулирующие органы потребовали привести предупреждение об этом риске на этикетке препарата и добавили новые ограничения по его назначению. Росиглитазон отзывается с рынка в Великобритании по рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), которое решило, что выгоды этого препарата больше не перевешивают потенциальные риски его применения. Терапия пиоглитазоном не сопровождалась увеличением сердечно-сосудистого риска, а в исследовании **PROACTIVE** сообщалось об улучшении некоторых исходов. Тем не менее, недавно появились опасения по поводу повышения риска развития рака мочевого пузыря при лечении препаратом на протяжении более чем 1 года. На основании этих опасений Франция приостановила использование пиоглитазона, а Германия рекомендовала не начинать лечение пиоглитазоном у новых пациентов.

Хотя в алгоритме МФД тиазолидиндионы включены как вариант для применения, преимущество отдается другим препаратам. Что касается их безопасности, МФД продолжит контролировать ситуацию, особенно в отношении любых последующих регуляторных ограничений.

Если контроль СД все еще остается неудовлетворительным и необходим третий препарат, стандартный

подход, согласно алгоритму МФД, заключается в добавлении третьего перорального препарата либо переводе пациента на инсулинотерапию. Агонисты рецепторов ГПП-1 указываются только как препараты альтернативного подхода, в основном в связи с их высокой стоимостью.

Интересно, что эти два варианта лечения у пациентов с неэффективностью двойной пероральной терапии сравнивали лишь в нескольких исследованиях, при этом в ряде работ отмечалось примерно одинаковое улучшение контроля СД. В одном из исследований у пациентов с СД 2-го типа, недостаточно контролируемым на фоне терапии двумя ПСМ и метформинном, сравнивали схемы с добавлением инсулина гларгина либо росиглитазона, при этом отмечалось похожее улучшение уровня HbA1c, за исключением группы пациентов с исходным HbA1c >9,5%, у которых уменьшение HbA1c на фоне введения инсулина гларгина было более выраженным, чем на фоне приема росиглитазона. Тем не менее, подтвержденные эпизоды гипогликемии были более частыми при лечении инсулином.

В качестве третьего перорального препарата могут быть назначены ингибитор ДПП-4, ингибитор α -глюкозидазы или тиазолидиндион. Что касается **инсулинов**, можно добавить базальный инсулин 1 р./сут либо инсулин премикс 2 р./сут, обычно в комбинации с пероральными противодиабетическими средствами. Дискуссии по поводу этих двух схем инсулинотерапии продолжаются, однако в недавно опубликованном систематическом обзоре отмечалось, что процент пациентов с достижением целевого уровня HbA1c <7,0% при использовании этих схем был примерно одинаковым. Тем не менее, имела значительная гетерогенность между результатами исследования, связанная с конечной дозой инсулина и применением пероральных препаратов; общая частота эпизодов гипогликемии также варьировала, хотя прибавка массы тела была меньше при лечении базальным инсулином.

Альтернативная возможность заключается в добавлении агониста рецепторов ГПП-1, который, по сравнению с плацебо, снизил уровень HbA1c на 1,0% и обеспечил умеренное и непрерывное снижение массы тела, а также отличался низким уровнем гипогликемии, хотя и ассоциировался с частыми желудочно-кишечными побочными эффектами, особенно тошнотой и рвотой. В настоящее время проводятся исследования агонистов рецепторов ГПП-1 с оценкой их долгосрочной эффективности и безопасности.

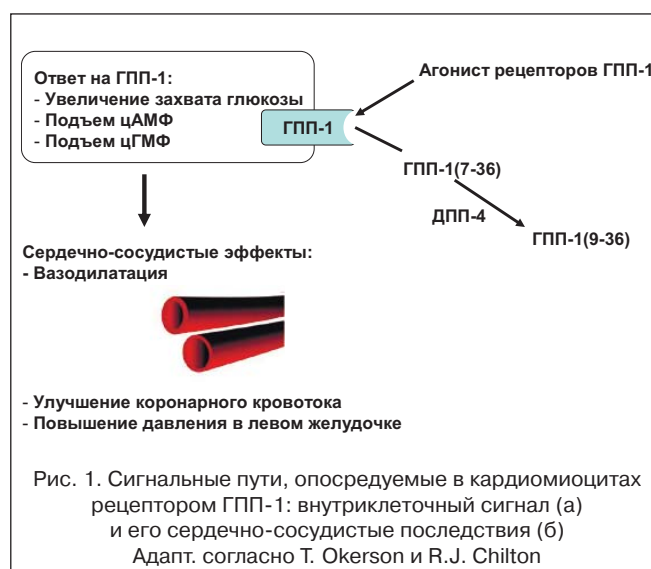
Последний этап в алгоритме МФД заключается в переходе на инсулинотерапию в случае, если тройная пероральная терапия потерпела неудачу в достижении целевого контроля гликемии, либо в усилении инсулинотерапии с помощью базального и прандиального инсулинов.

В общем алгоритме лечения МФД принимаются во внимание различия между странами по наличию, доступности и стоимости препаратов. Этот алгоритм не является предписывающим, а сформулирован скорее для того, чтобы облегчить его адаптацию для локально-

го применения в разных странах. Он будет непрерывно обновляться по мере появления новых данных, особенно результатов проводящихся в настоящее время исследований с оценкой исходов.

Качество управления СД 2-го типа не ограничивается только достижением хорошего гликемического контроля, но также зависит и от успешной терапии фоновых заболеваний – висцерального ожирения и сердечно-сосудистых нарушений. Фатальные сердечно-сосудистые события являются основной причиной смерти пациентов с СД 2-го типа. В настоящее время выявлена патогенетическая связь между ожирением, кардиальной патологией, нарушением углеводного обмена. Установлен вклад измененной секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в развитие каскада опасных метаболических нарушений. Включение в схему сахароснижающей терапии препаратов, действие которых основано на инкретиновом эффекте, позволяет повысить концентрации ГПП-1 до физиологических или супрафизиологических, обуславливая тем самым наряду с гликемическим эффектом положительное влияние на динамику негликемических параметров и снижение сердечно-сосудистого риска (ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1).

ГПП-1 усиливает физиологический глюкозозависимый инкретиновый эффект, заключающийся в повышении секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на пероральную углеводную нагрузку, и восстанавливает двухфазную секрецию инсулина. У здоровых лиц инкретиновый эффект обеспечивает 70% секретируемого инсулина. Кроме того, ГПП-1 является метаболическим сигналом для глюкозозависимой супрессии глюкагона α -клетками, замедления опорожнения желудка, подавления аппетита, обеспечивая по механизму центральной связи чувство насыщения, улучшения энергообмена. Большинство метаболических эффектов агПП-1 способствуют снижению массы тела. Следует отметить, что уменьшение кардиального риска при использовании агПП-1 превышает опосредованное лишь снижением массы тела.



НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии

Установлено, что рецепторы ГПП-1 расположены не только в β - и α -клетках поджелудочной железы, но и экстрапанкреатически – в печени, сердце, головном мозге, почках. В сердце рецепторы ГПП-4 имеются в кардиомиоцитах, миоцитах коронарных сосудов, эндокарде, эндотелии микрососудов, что и определяет кардиопротективный эффект аГПП-1 (рис. 1).

Показано, что аГПП-1 проявляют эффект как при связывании с соответствующими рецепторами (прямое действие), так и посредством нерецепторных путей (непрямое действие). Установлено, что аГПП-1 одновременно могут оказывать влияние на несколько факторов сердечно-сосудистого риска (коррекция массы тела и липидного профиля, уменьшение депо висцерального жира, снижение уровня АД, концентрация биомаркеров кардиального повреждения – провоспалительных цитокинов и адипокинов). Кроме того, отмечено положительное влияние на миокард не только активной формы ГПП-1(7-39), но и его неактивной формы ГПП-1(9-31), которая образуется при гидролитическом расщеплении под действием фермента дипептидилпептидазы-4. Таким образом, действие аГПП-1 характеризуется плейотропным эффектом.

Основным негликемическим эффектом аГПП-1 является снижение массы тела, выраженное настолько, что позволяет успешно использовать данные препараты в терапии ожирения без нарушения углеводного обмена. Установлено, что снижение массы тела закономерно определяет и снижение уровня сердечно-сосудистых факторов риска АД, биомаркеров воспаления и проагрегантной системы, улучшение липидного спектра. При этом снижение массы тела оказывается долгосрочным и не зависит от нежелательных гастроинтестинальных явлений. Так, в наблюдательном исследовании, проведенном в первичном звене эндокринологической помощи Великобритании, отмечено снижение массы тела на 4,5 кг за 12-месячный период у использующих аГПП-1 лиц.

В этой связи следует подчеркнуть, что в Алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов препараты, действие которых основано на инкретиновом эффекте, рекомендованы на самых ранних этапах лечения в варианте монотерапии, в сочетании с метформином и другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин, и, наконец, и в тройной комбинации. В этом случае глюкозозависимый механизм «восстановления» взаимоотношений между инсулином и глюкагоном является наиболее привлекательным.

Аналогичная идеология – раннее назначение инкретиновых препаратов – рекомендована и в других современных руководствах и алгоритмах большинства стран.

В заключение следует особо подчеркнуть, что алгоритмы – это информация к клиническому размышлению, а управление СД 2-го типа должно быть индивидуальным, «приталенным», для данного конкретного пациента.



ДИАБЕТОН® МВ 60



ADVANCE
ACTON IN DIABETE ET MALADIE SOUS-THERAPEE AINSI QUE DIABETON IN CONTROLLED EMULSION

- ➔ Простота достижения максимальной эффективной дозы
- ➔ Повышение приверженности больных к лечению
- ➔ Сохранение всех преимуществ: снижение риска осложнений, низкий риск гипогликемий

Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ.
Международное непатентованное название: гликлазид. **Лекарственная форма:** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: **Активное вещество:** гликлазид – 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.**
Фармакодинамика. Гликлазид является производным сульфонимочевины, гипогликемическим препаратом для приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием Н-содержащего гетероциклического кольца с эндокирической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и С-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемодинамические эффекты. **Влияние на секрецию инсулина.** При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложненной сахарной диабетом: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсификации гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонимочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический ketoацидоз; диабетическая прекома; диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность. **С осторожностью:** пожилой возраст, нерулевное или несбалансированное питание, недостаточность взаимодействия с другими лекарственными средствами); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется беременным и кормящим женщинам, лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенибутазоном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); **Беременность и период кормления грудью.** Опыты применения гликлазида во время беременности отсутствуют. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** **Препарат предназначен только для лечения взрослых.** Рекомендованную дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предельно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2 - 2 таблетки) в один прием. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **Локальные эффекты.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. **Гипогликемия.** Как и другие препараты группы сульфонимочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. **Другие локальные эффекты.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производных сульфонимочевины может развиться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Микказол, Фенитуйтом, Этанол*; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпропамид, Глюкокортикостероиды, Ритидин, сальбутамол, тербуталин (внутреннее введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: Ангиотензины (например, варафиллин). Производные сульфонимочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Al, по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.
*более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «Лаборатории Сервь Индустри», Франция. 000 «Сервь», Россия

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Профессор А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков

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

На сегодняшний день СД 2-го типа рассматривают как эквивалент присутствия у пациента клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), что говорит о необходимости уделять этой проблеме особое внимание. При диабете ССЗ встречаются в 2–5 раз чаще, чем у лиц без данной патологии. При этом высок риск развития таких состояний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Так, 69% больных СД имеют дислипидемию, 80% – АГ, 50–75% – диастолическую дисфункцию, 12–22% – хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Смертность от ИМ среди больных с СД в 1,5–2 раза выше, чем среди людей, не страдающих этим заболеванием, как в острой стадии ИМ, так и при продолжительном наблюдении [2]. Внезапная сердечная смертность среди всей кардиоваскулярной летальности составляет 50%. Центральное место в этом занимает аритмогенный характер СД [3]. Распространенность синусовой тахикардии при СД 2-го типа составляет 43,1% (без сопутствующего СД – 27,3%), пароксизмальных форм фибрилляции предсердий, увеличивающих риск смерти в 1,8–2 раза, у пациентов с СД – 2–8,6% (против единичных) [5, 6], суправентрикулярной экстрасистолии – 15,5% (против 9,1%) [3, 4]. Что касается структуры нарушения ритма у пациентов с обсуждаемым заболеванием, то она выглядит следующим образом: 90–97% – суправентрикулярная экстрасистолия, 60–68% – желудочковая экстрасистолия, 12–30% – пароксизмальная тахикардия [7].

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

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

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

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

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

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

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

Согласно Европейскому проспективному исследованию **EPIC-Norfolk**, повышение гликированного гемоглобина на 1% увеличивает риск ССЗ в 1,31 раза

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

Кроме этого, связь гипергликемии с ССЗ подтвердило исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study – проспективное исследование СД в Англии). Риск развития ХСН при СД составляет около 3% в год и прямо пропорционален уровню HbA1c [14]. Его снижение на 1% уменьшает риск смерти на 21%, ОИМ – на 14%, микрососудистых событий – на 14% и заболеваний периферических сосудов – на 43%. Исследователи доказали тот факт, что контроль гликемии снижал риск любого клинического исхода на 12%, а микрососудистых событий – на 25%. А если контроль гликемии сопровождался и поддержанием нормального уровня АД, риск развития любого осложнения уменьшался на 24%, смерти от длительного осложнения СД – на 37%, микрососудистых последствий – на 37%, ОНМК – на 44%.

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

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

- СД и ССЗ представляют собой взаимоотягощающие заболевания.

Вообще увеличение сердечно-сосудистой смертности на фоне СД можно объяснить множеством причин кроме гипергликемии: гипогликемия, лабильность показателей гликемии, дезорганизация автономной нервной системы со снижением парасимпатической защиты, специфические изменения миокарда (гипертрофия кардиомиоцитов, накопление гликогена, огромное количество незрелых эластических волокон, диффузный склероз интерстициальной ткани, липидная инфильтрация клеток миокарда, значительное расширение саркоплазматического ретикулума, митохондриоз, гиперплазия аппарата Гольджи, локальный миоцитоз и т. д.) [15]. Нельзя не заострить внимание на раннем развитии атеросклероза с формированием очаговых зон фиброза [16, 17]. Сам по себе СД 2-го типа ускоряет и усугубляет прогрессирование атеросклероза, который в большинстве случаев возникает до установления диагноза СД и появления начальной клиники. В структуре смертности пациентов с СД 2-го типа

примерно 60–75% занимает смерть от коронарного атеросклероза и 10–25% – от церебрального и периферического [18, 19].

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

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

Стоит отметить, что клинические проявления ИБС при СД имеют ряд особенностей [37]. Во-первых, одинаковая частота возникновения заболевания у мужчин и женщин, тогда как у лиц, не имеющих СД, ИБС чаще развивается у мужчин [38]. Во-вторых, у больных СД чаще имеют место безболевые («немые») формы ИБС, вплоть до безболевого ИМ, что объясняется наличием автономной нейропатии, из чего вытекает поздняя постановка диагноза, несвоевременное назначение лечения и, как следствие, более высокая частота развития осложнений [39]. Течение ИБС часто заканчивается внезапной аритмической смертью, а среди больных СД риск такого исхода увеличивается в 2 раза.

Определение степени риска ИБС требует оценки:

- сердечно-сосудистого анамнеза;
- образа жизни (курение, гиподинамия, неправильное питание);
- длительности СД;
- ИМТ и окружности талии (ожирение, особенно абдоминальное);
- АД;
- состояния периферических артерий (пульсации на артериях стоп, шумов на крупных сосудах);
- эректильной функции;
- уровня HbA1c;
- липидного профиля;
- глазного дна (ретинопатия);
- СКФ и соотношения альбумина/креатинина в моче (нефропатия);
- регистрации ЭКГ

Артериальная гипертензия. В популяции лишь треть больных АГ поддерживают АД ниже 140/90 мм рт. ст., а человек, страдающий СД, имеет повышенный риск сердечно-сосудистой патологии. Поэтому эта проблема весьма актуальна, ведь среди пациентов с диабетом 70–80% имеют сопутствующую АГ. Обусловлена подобная распространенность развитием сходных метаболических и сосудистых нарушений. Оба эти заболевания – мощные независимые факторы риска быстрого развития большого количества случаев кардиоваскулярной патологии, атеросклероза, поражений сосудов глазного дна, почек и периферических сосудов. Сочетание обсуждаемого «дуэта» резко увеличивает риск развития терминальных стадий диабетических осложнений – ХПН, слепоты, ампутации нижних конечностей. Так, при СД 2-го типа без АГ риск ИБС и инсульта в 2–3 раза выше, чем у лиц без СД, риск почечной недостаточности – в 15–20 раз выше, слепоты – в 10–20 раз, гангрены – в 20 раз. Однако при сопутствующей АГ риск всех вышеперечисленных осложнений возрастает еще в 2–3 раза.

Показатели контроля артериального давления

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

Еще одним основополагающим механизмом преждевременного и ускоренного прогрессирования ССЗ при СД служит **инсулинорезистентность** (ИР) [18, 22, 23]. ИР независима от других значимых факторов риска кардиальных осложнений значительно увеличивает предрасположенность к возникновению ССЗ [19, 24, 25].

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

Большое количество исследований доказало взаимосвязь метаболических механизмов и чувствительности периферических тканей к инсулину [27]. ИР – фактор развития и прогрессирования АГ, ИБС, ИМ, а, помимо прочего, и рака шейки матки, толстой и прямой кишки, яичников, молочных желез и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Также в настоящее время есть данные о причастности ИР к развитию структурных и функциональных изменений миокарда. Проведены исследования, доказывающие взаимосвязь ИР и гипертрофии ЛЖ или увеличения его массы у лиц без СД [28, 29]. В одном исследовании 140 пациентов с СД уровень тощакового плазменного инсулина оказался самым сильным независимым показателем массы ЛЖ у всех обследуемых лиц. В исследовании на крысах было выявлено, что ИР влияет на увеличение повреждения сократительной функции миокарда [30]. В более крупном исследовании (число участников – 2623) ИР была ассоциирована только с увеличенной массой ЛЖ, и эта взаимосвязь объяснялась ожирением [31].

Лица с инсулинорезистентностью

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

Также нельзя не затронуть тему **гипогликемии**. Ее влияние на увеличение сердечно-сосудистой смертности полноценно обосновано множеством различных механизмов. Во-первых, происходит изменение реологии – увеличение коагуляции крови и количества эритроцитов, приводящих к увеличению вязкости крови. Во-вторых, повышается концентрация эндотелина и С-реактивного белка, активируется симпатoadреналовая система (увеличивается ЧСС и АД), усиливается вазоконстрикция и уменьшается вазодилатация (гипоксия, нарушение кровоснабжения миокарда, аритмии) [32]. Помимо этого в условиях недостатка глюкозы происходит снижение АТФ, провоцирующее гипоксию и снижение ритма сердца с удлинени-

Алгоритм обследования больных СД для выявления ИБС***

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

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

ем интервала QT [33, 34]. Ну и, естественно, перенесенная гликемия снижает адаптацию организма к стрессу.

В исследовании Vode 101 пациенту проводили суточное мониторирование глюкозы в течение 12 дней. Больные, включенные в это исследование, не были осведомлены о результатах измерений глюкозы, а ведь они стали уникальными, поскольку было очевидно, что пациенты с 9-кратным контролем в течение суток по глюкометру пребывали в эугликемическом диапазоне всего 65% времени. Почти треть времени больные находились в гипергликемическом состоянии. Кроме того, были получены данные об эпизодах гипогликемии, на долю которых приходилось около 8% времени. Значимым служит то, что зарегистрированные случаи гипогликемии чаще происходили в ночные часы, что, по данным современной литературы, очень опасно в плане развития сердечно-сосудистых катастроф. В подтверждение можно привести пример суточного мониторирования гликемии пациента 70 лет с СД 2-го типа после перенесенного ИМ. Пациент находился на базисно-болюсной инсулинотерапии. У этого больного было установлено повышение уровня глюкозы в крови в утреннее время вследствие бессимптомных длительных ночных гликемий, не без влияния которых через 2 дня после обследования у него развился повторный ИМ.

В 2009 г. в Ливерпульском университете проводилось исследование по влиянию гипогликемии на динамику ЭКГ. 25 пациентам одновременно проводили мо-

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

Нарушения гликемии у пациентов с СД не ограничены только гипер- или гипогликемиями, они включают также и вариабельность показателя глюкозы крови. Много исследований показало, что лабильность уровня гликемии – это независимый фактор увеличения смертности у пациентов. В недавнем исследовании Krinsley говорилось о связи вариабельности гликемического профиля и смертельных исходов. Летальность при низкой вариабельности составила 12,1% и увеличивалась до 19,9%, 27,7% и 37,8% во втором, третьем и четвертом квартилях [42]. В 2008 г. Ceriello и соавт. выявили, что пики гликемии у пациентов с СД 2-го типа приводят к более значительному высвобождению 3-нитрозина-маркера оксидативного стресса и 8-изопростагландина F2a (маркера оксидативного стресса), чем при стабильно высоком уровне гликемии. Соответственно, это повышало риск ССЗ по сравнению с постоянной гипергликемией [43].

Кстати, затронув тему окислительного стресса, необходимо осветить и его вклад в развитие ССЗ. Множество работ последних лет указывают на связь таких заболеваний, как атеросклероз, ИБС, АГ, СД 2-го типа, с

Реклама



V Ежегодная научно-практическая конференция

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

3 октября 2014

Здание Правительства Москвы,
Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9

Научные руководители и председатели

А.М.Мкртумян, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» МЗ РФ

И.И.Захарьян, к.м.н., ведущий советник Главного медицинского управления УД Президента РФ

Основные темы — СД 2 типа и метаболический синдром, кардиометаболические нарушения и их коррекция у пациентов с СД 2 типа, эпидемия ожирения: предполагаемые причины, рациональная терапия артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом, факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом, лечение болевой диабетической полинейропатии

Приглашаются эндокринологи, кардиологи, гастроэнтерологи, терапевты и врачи общей практики. Участие бесплатное. Регистрация — www.medQ.ru

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

По окончании — выдается сертификат участника с уникальным кодом

Конференция транслируется в online-режиме на сайтах www.medQ.ru и www.medconference.ru

Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день проведения конференции

ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации, опосредованной уменьшением эндотелиальной продукции или биодоступности оксида азота (NO). При окислительном стрессе происходит повышенное образование свободных радикалов (реактивных производных кислорода) и/или снижение антиоксидантной активности, что нарушает баланс окислительно-восстановительных реакций и приводит к серьезным изменениям клеточной функции с последующим повреждением структуры клеток. При участии свободных радикалов также усиливается перекисное окисление липидов, вследствие чего наступает дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой. А это все может играть важную роль в снижении коронарного резерва у больных АГ с ангиографически неповрежденными коронарными артериями.

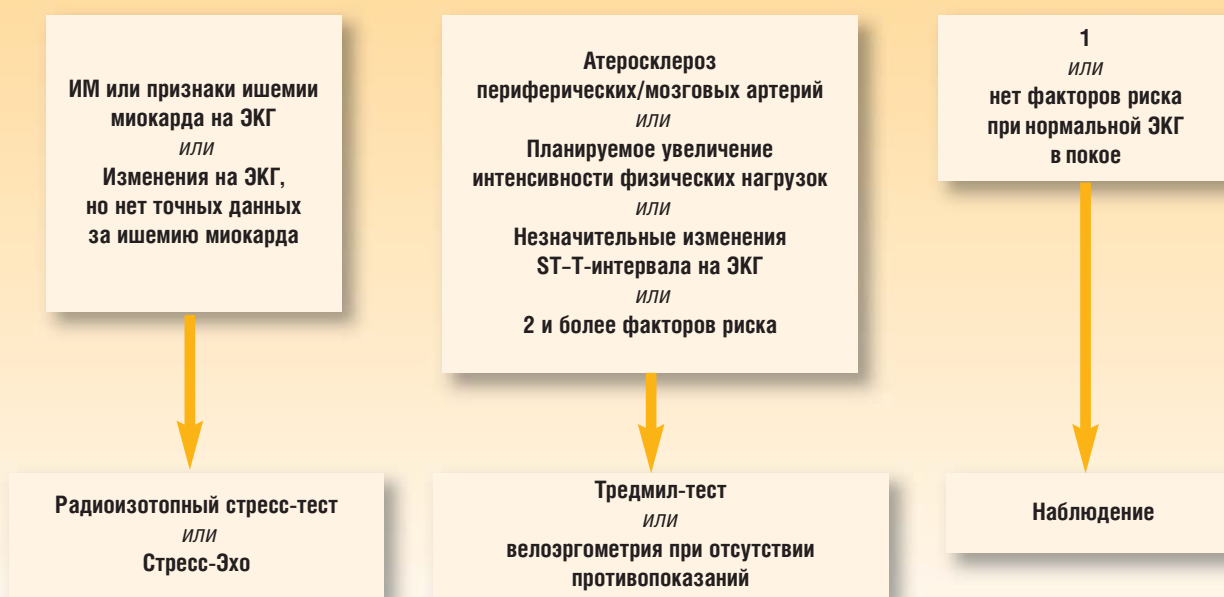
Кроме этого, СД – это причина непосредственного поражения сердечной мышцы (диабетической кардиомиопатии), приводящей к развитию ХСН и нарушению функции левого желудочка. Помимо упоминавшегося ранее атеросклероза поражение миокарда вызывают специфические изменения: микроангиопатии и нейропатии. ХСН и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

По данным Фремингемского исследования, СН встречается в 4 раза чаще у мужчин и в 8 раз чаще у женщин с СД 2-го типа в возрасте до 65 лет, чем в общей популяции [35]. Ежегодно СН развивается у 3,3% больных СД 2-го типа, не имевших ранее признаков СН [36]. В исследованиях **SOLVD** (Studies of Left Ventricular Dysfunction) и **RESOLVD** (Randomized Evaluation for Strategies of Left Ventricular Dysfunction) СД был независимым фактором риска повышенной смертности. В **DIGAMI** СН стала наиболее частой причиной летального исхода среди пациентов с СД 2-го типа и ИМ в анамнезе и обусловила 66% смертельных случаев в год.

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

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

Алгоритм кардиологического обследования больного СД**



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

Следствия влияния ДАН:

– Развитие безболевой ишемии за счет поражения афферентных волокон. По данным Р. Kempler, при холтеровском мониторинге выявлено 64,7% «немой» ишемии миокарда у пациентов с СД в сочетании с ДАН, в то время как при ее отсутствии – 4,1%.

– Повышение риска развития аритмии за счет снижения протективного действия парасимпатической системы [44].

– Нарушение суточного профиля АД в виде его недостаточного снижения в ночные часы, что является фактором риска поражения органов-мишеней и внезапной смерти. Отличия между СД 1-го и СД 2-го типа связаны с различиями в течении ДАН: при СД 2-го типа симптомы появляются, предшествуя моменту манифестации заболевания. Вероятней всего, это связано с более длительной продолжительностью метаболических нарушений при СД 2-го типа. Ранняя диагностика ДАН позволит верифицировать пациентов с высоким риском безболевой ишемии миокарда и внезапной смерти.

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

Литература

- Morris N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetol.* 2001. Vol. 44 (Suppl. 2). S. 14–21.
- Herlitz J., Maimberg K., Karlson B.W. et al. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction // *Acta Med. Scand.* 1988. Vol. 224 (1). P. 31–38.
- Масляева Л.В., Старченко Т.Г. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных с гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // *Материалы первого всероссийского съезда аритмологов. М., 2005. С. 72–74.*
- Osgren C.J. et al. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community // *Obes. Metab.* 2004. Vol. 6. P. 367–374.
- Rywik S.L. et al. Heart failure in patients seeking medical help in outpatients clinics. Pt I. General characteristics // *Eur. J. Heart Fail.* 2000. Vol. 2, № 4. P. 413–421.
- Нестерова И.В. и др. Аритмологическая характеристика больных с ХСН при сохраненном синусовом ритме и подход к ее улучшению // *Вестник аритмологии.* 2–3. № 31. С. 20–25.
- Измайлов А.Д., Коломин Е.Ю., Карпов Р.С. Сравнительная оценка эпизодов ишемии миокарда и нарушения ритма сердца по результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с гипертонической болезнью с инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Вестник аритмологии.* 2000. №3. С. 21–25.
- Ryden L., Standl E., Barnic M. et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology; European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28 (1). P. 88–136.
- Woodward M., Patel A., Zoungas S. et al. Does glycemic control offer similar benefits among patients with diabetes in different regions of the world? Results from the ADVANCE trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34 (12). P. 2491–2495.
- Low fasting plasma glucose levels as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality // *Circulation.* 2000. Vol. 101. P. 2047–2052.
- Drzewoski J., Zurawska-Klis M. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6. And tumor necrosis factor-alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22(10). P. 1921.
- Papanas N., Tziakias D., Chalikias G. et al. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients // *Diabetes Metab.* 2006. Vol. 32 (4). P. 344, 671–674.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al., ADVANCE Collaborative Group 2008. Intensive blood

glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 2560–2572.

14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study Group // Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.

15. Давыдов А.Л., Баранова Л.Ю. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных с сахарным диабетом типа 2 // *Проблемы эндокринологии.* 2005. №3. С. 21–25.

16. Николаев Н.А. и др. Внезапная коронарная смерть // *Сердце.* 2006. Т. 56 № 5. С. 265–267.

17. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation // *Thromb. J.* 2003. Vol. 1, № 1. P. 4.

18. Mazzone T., Chait A., Plutsky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: Insights from mechanistic studies // *Lancet.* 2008. Vol. 371. P. 1800–1809.

19. Meier M., Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies // *Vasc. Health Risk. Manag.* 2009. Vol. 5. P. 859–871.

20. Haffner S. M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 229–234.

21. Coutinho M., Genstein H.C. The relationship between glucose and incident cardiovascular events; met regression analysis of published data 20 studies of 95783 individuals followed for 1274 years // *Diabetes Care.* 1999. P. 223–240.

22. Ajan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2006. Vol. 3(3). P. 147–158.

23. Hemmingsen B., Lund S., Wetterslev J., Vaag A. Oral hypoglycaemic agents, insulin resistance and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161. P. 1–9.

24. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // *Сердце.* 2004. № 1 (13). С. 36–40.

25. Johnson J.A., Simpson S.H., Majumdar S.R., Toth E.L. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. P. 2244–2248.

26. Старостина Е.Г. Древал А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. М.: Медпрактика, 2000. 104 с.

27. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология: учебник для вузов. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2007. 432 с.

28. Patemostro G., Pagano D., Gnechi-Ruscione T. et al. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy // *Cardiovasc. Res.* 1999. Vol. 42. P. 246–253.

29. Davis C.L., Kapuku G., Snieder H. et al. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in healthy young people // *Am J. Med. Sci.* 2002. Vol. 324. P. 72–75.

30. De Kreutzenberg S.V., Avogaro A., Tiengo A. et al. Left ventricular mass in type 2 diabetes mellitus. A study employing a simple ECG index: the Cornell voltage // *J. Endocrinol. Invest.* 2000. Vol. 23. P. 139–144.

31. Hintz K.K., Ren J. Prediabetic insulin resistance is not permissive to the development of cardiac resistance to insulin-like growth factor I in ventricular myocytes // *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2002. Vol. 55. P. 89–98.

32. Investigating the dual nature of endothelin-1: ischemia or direct arrhythmogenic effect / T.Szabo, B. Merkely // *Life Sci.* 2000. Vol. 66, № 26. P. 2527–2541.

33. Dead in bed syndrome – a hypothesis // *Diabetes Obes. Metab.* 2006. Vol. 8. P. 261–263.

34. Lee S.P. et al. Influence of autonomic neuropathy on QT interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes // *Diabetes.* 2004. Vol. 53. P. 1535–1542.

35. Kannel W.B., McGee D.L., Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study // *JAMA.* 1979. Vol. 241. P. 2035–2038.

36. Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R. et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. P. 1614–1619.

37. Абдалкина Е.Н. Состояние диастолической функции миокарда левого желудочка у больных ИБС с нарушенной толерантностью к глюкозе // *Третий Российский диабетологический конгресс. Тез. докл. М., 2004. С. 17–218.*

38. Дедов И.И., Александров А.А. факторы риска ИБС у больных сахарным диабетом 2 типа: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции // *Качество жизни. Медицина.* 2003. № 2. 34 с.

39. Juutilainen A. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk // *Diabet. Care.* 2004. Vol. 27. P. 2898–2904.

40. Schanmweill C.M., Schneppenheim M., Perings S. et al. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy // *Cardiol.* 2002. Vol. 98. № 1–2. P. 33–39.

41. Cabou C., Campistrion G., Marsollier N. et al. Brain glucagonlike peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity // *Diabetes.* 2008. Vol. 57 № 10. P. 2577–2787.

42. Krinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36. P. 3008–3013.

43. Ceriello A. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // *Diabetes.* 2008. Vol. 57, № 5. P. 1349–1354.

44. Palatini P., Julius P., Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease // *Curr. Hypertens. Rep.* 2009. Vol. 11, № 3. P. 199–205.

45. Ilnat M.A., Kaltreider R.C., Thorpe J.E. Attenuated superoxide dismutase induction in retinal cells in response to intermittent high versus continuous high glucose // *Am. J. Biochem. Biotech.* 2007. Vol. 3. P. 16–23.

Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний

д.м.н. О.А. Шавловская

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота синтезируется в организме и выполняет роль коэнзима в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот [17–19]. Она представляет собой этилендиаминовую соль альфа-липоевой кислоты, которая, являясь простетической группой мультиферментных комплексов, играет важную роль в метаболизме клетки. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы), в организме образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот [18, 19]. Именно этим фактом, в первую очередь, обусловлен возрастающий интерес клиницистов к тиоктовой кислоте, что открывает новые возможности в применении тиоктовой кислоты в терапии заболеваний и патологических состояний, в основе которых лежит дисбаланс окислительно-антиоксидантного гомеостаза. Свойство нормализации клеточного метаболизма у тиоктовой кислоты реализуется в результате непосредственной инактивации свободных радикалов за счет их связывания SH-группами препарата [17]. У тиоктовой кислоты отмечены также свойства, потенцирующие противовоспалительное действие глюкокортикостероидов, и иммуностимулирующее действие. Кроме того, тиоктовая кислота близка по фармакологическим свойствам к витаминам группы В и обладает способностью уменьшать уровень сахара в крови и увеличивать содержание гликогена в печени [18].

Использование тиоктовой кислоты в медицинской практике в большей степени связано с развитием представлений об «окислительном стрессе» и перекисном окислении липидов как о достаточно универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей [24]. Антиоксидантный эффект тиоктовой кислоты обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле (отсюда приставка «тио»), а также способностью связывать свободные радикалы и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в перекисном окислении липидов) [10]. Тиоктовая кислота не только обладает са-

мостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных звеньев в организме [23]. В этом отношении ее протективное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона [8]. Выработка активных форм кислорода значительно возрастает при воспалении, иммунологических расстройствах, гипоксии, гипероксии, воздействии лекарств, излучений, дефиците антиоксидантов.

Тиоктовая кислота является одним из самых сильных антиоксидантов, используемых в лечении диабетической нейропатии [2, 25]. Тиоктовая кислота является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса, что объясняет ее эффективность. Дополнительным преимуществом в механизме действия тиоктовой кислоты считается ее четко зафиксированный эффект утилизации глюкозы [15]. Высокая эффективность и патогенетическое действие тиоктовой кислоты доказаны многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями. В основе адекватного и рационального применения препаратов тиоктовой кислоты лежат результаты многочисленных исследований (ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, NATHAN, DEKAN, SYDNEY), в которых отработывалась доза, кратность приема и длительность курса (табл. 1).

В рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования (**SYDNEY II**) проведена оценка эффективности тиоктовой кислоты в терапии больных с диабетической полинейропатией (ДПН) [1, 3]. Исследование проводилось в период с 2004 по 2006 г., в нем приняли участие 87 пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа, находившихся на стационарном (НУЗ ЦКБ №1 ОАО «РЖД») и амбулаторном лечении (кафедра эндокринологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава). В ходе исследования SYDNEY сделано заключение, что внутривенное введение альфа-липоевой кислоты в течение 3 нед. вызывает достоверное ослабление мучительных для пациентов невропатических симптомов и

Таблица 1. Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования эффективности препаратов тиоктовой кислоты на течение диабетической периферической и кардиальной автономной нейропатии [3, 11, 12, 28]

Название исследования	Число больных (n)	Дозировка препарата, мг	Продолжительность исследования
ALADIN I	328	100 / 600 / 1200 / плацебо	3 нед. внутривенно
ALADIN II	65	600 / 1200 / плацебо	2 года перорально
ALADIN III	508	600 внутривенно / 1800 перорально / плацебо	3 нед. внутривенно, 6 мес. перорально
DEKAN	73	800 / плацебо	4 мес. перорально
ORPIL	24	1800 / плацебо	3 нед. перорально

неврологической объективной симптоматики. Учитывая дозозависимый эффект развития побочных явлений, оптимальной является дозировка 600 мг тиоктовой кислоты. Авторы сделали вывод: в результате комплексного клинико-нейрофизиологического исследования пациентов с СД 1-го и 2-го типа отмечено, что наиболее ранним ЭМГ-показателем поражения чувствительного нерва при СД является снижение потенциала действия. Уменьшение боли происходило со 2-й нед. приема тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг/сут, с 4-й нед. приема – в дозе 1200 мг и только к 5-й нед. – на фоне приема 600 мг тиоктовой кислоты [3]. У пациентов с ДПН (n=24), участвующих в исследовании, при использовании тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг/сут в течение 3 нед. уменьшались нейропатические симптомы и неврологический дефицит, по частоте развития побочных эффектов таковые сопоставимы с группой плацебо [29].

В медицинской практике с лечебной целью используется ряд препаратов тиоктовой кислоты, которые представлены ее тремя основными солями: этилендиаминовой, трометамоловой и меглюминовой [12]. Одним из препаратов, активное вещество которого – тиоктовая (альфа-липоевой) кислота, является **Тиогаμμα**[®] (фармацевтическая компания «Вёрваг Фарма» (Германия)). Тиогаμμα[®] представляет собой меглюминовую соль альфа-липоевой кислоты, в качестве солюбилизатора используется полиэтиленгликоль, их преимущества состоят в подавлении образования свободных радикалов, улучшении энергетического метаболизма нейронов, восстановлении нарушенного эндоневрального кровотока. Препарат выпускается в виде таблеток, содержащих 600 мг препарата, раствора для внутривенных инфузий во флаконах, включающих 600 мг препарата в виде меглюминовой соли, и ампулах. Известно, что меглюмин (N-метил-D-глюкамин) используется в качестве стабилизатора во многих фармацевтических продуктах [12]. Меглюмин также используют для снижения токсичности гадолиниума в контрастных средах для магнитного резонанса. Он применяется в виде антимоноата меглюмина для лечения лейшманиоза. Было продемонстрировано, что в эксперименте мыши воспринимали дозу до 1 г/кг при внутривентральном введении без побочных эффектов. Имеется только одно сообщение о развитии анафилактической реакции у больного с остеоидной остеомой после применения гадотеровой и

гадопентетовой кислоты во время проведения МР-исследования. Описания других отрицательных эффектов меглюмина обнаружить не удалось. Таким образом, можно заключить, что из всех стабилизаторов, применяемых для изготовления лекарственных форм тиоктовой кислоты, меглюмин является наименее токсичным.

Инструкция по применению препарата Тиогаμμα[®] одобрена 15.04.1999 г. Фармакологическим государственным комитетом Минздрава России, перерегистрация 24.05.2010 г. (для таблетированных форм), 29.02.2012 г. (для инъекционных форм) [19]. Препарат назначается 1 р./сут 300–600 мг, принимают его не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Согласно данным исследования ALADIN I [28], действие альфа-липоевой кислоты на позитивные нейропатические симптомы в дозах 600 и 1200 мг практически не отличается. В проведенном исследовании при клиническом 3-недельном внутривенном введении альфа-липоевой кислоты побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще развивались при дозировке 1200 мг (32,6%), чем 600 мг (19,8%), при введении плацебо (20,7%) [28]. Сделан вывод, что дозировка альфа-липоевой кислоты в 600 мг и с точки зрения клинической эффективности, и с учетом возможности развития побочных эффектов является оптимальной.

Клиническое использование тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты (в частности, Тиогаммы[®]) основано на множестве биохимических и физиологических эффектов этого вещества [6]. Основные механизмы действия Тиогаммы[®], согласно изложенным в Методических рекомендациях В.В. Городецкого (2004) [8], могут быть представлены следующим образом:

- влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов (участие в окислительном декарбоксилировании кетокислот) с активацией цикла Кребса; усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой и потребления кислорода; повышение основного обмена; нормализация глюконеогенеза и кетогенеза; торможение образования холестерина;
- цитопротективное действие: повышение антиоксидантной активности (прямое и опосредованное через системы витаминов С/Е, цистин/цистеин и глутатионовую); стабилизация митохондриальных мембран;
- влияние на реактивность организма: стимуляция ретикулоэндотелиальной системы; иммуностропное

Таблица 2. Применение тиоктовой кислоты в различных областях медицины [10]

Основные эффекты	Заболевания и состояния
Нормализация углеводного обмена: • улучшение трансмембранного транспорта глюкозы; • повышение эффективности окислительного декарбоксилирования пирувата; • повышение скорости утилизации лактата	Сахарный диабет и его осложнения
Липотропное действие	Гиперхолестеринемия, атеросклероз, стеатоз печени
Антиоксидантные эффекты	Диабетическая полинейропатия; катаракта на фоне СД; отравление солями ртути, свинца; применение ототоксических препаратов; порфирии (?); врожденные гемолитические анемии; стрессовые ситуации, перегрузки; пожилой возраст; острые и хронические гепатиты (в особенности вирусные), циррозы печени; повреждение головного мозга; тяжелые инфекции

действие; противовоспалительная и обезболивающая активность (связанная с антиоксидантным действием);

- нейротропные эффекты: стимуляция роста аксонов, положительное влияние на аксональный транспорт, уменьшение вредного влияния на нервные клетки свободных радикалов, нормализация аномального поступления глюкозы к нерву, предупреждение и уменьшение повреждения нервов при экспериментальном диабете;

- гепатопротективное действие: накопление гликогена в печени, торможение накопления липидов в печени (при некоторых патологических состояниях), повышение активности ряда ферментов, улучшение функциональной активности печени;

- дезинтоксикационное действие (ФОС, свинец, мышьяк, ртуть, сулема, цианиды, фенотиазиды и др.).

Основные показания к применению препарата

Тиогама[®] в лечении заболеваний, сопровождающихся неврологической симптоматикой, сфокусированы на диабетической и алкогольной полинейропатии [18]. В настоящее время тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, в частности Тиогама[®], является наиболее эффективным средством в лечении периферической полинейропатии, что подтвердили широкомасштабные многоцентровые многолетние исследования, такие как ALADIN Study (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [16]. Однако антиоксидантная активность тиоктовой кислоты используется во многих областях медицины [10] (табл. 2).

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота является мощным липофильным антиоксидантом и по праву считается «золотым стандартом» патогенетического лечения диабетической полинейропатии (ДПН) [8]. В ряде исследований показано, что применение альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут внутривенно или перорально в течение от 3 нед. до 6 мес. уменьшает в клинически значимой степени главные симптомы ДПН, включая боль, парестезии и онемение. Известно, что причиной снижения на 50–70% скорости инсулинзависимого трансмембранного переноса глюкозы при СД является окислительный стресс. Основанием для терапии ДПН препаратами тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты является тот факт, что при СД имеется дефицит альфа-липоевой кислоты, а альфа-липоевая кислота (обладающей мощным антиоксидантным эффектом), в свою очередь, повышает биодоступность глюкозы в инсулинозависимых и инсулинонезависимых тканях, увеличивает поглощение глюкозы периферическими нервами до нормального уровня, а также способствует возрастанию эндоневральных запасов глюкозы, что благоприятно сказывается на восстановлении энергетического метаболизма нервов. Считается, что назначение тиоктовой кислоты целесообразно при инсулинорезистентных формах СД [10]. Оптимальным в этом случае считается назначение в начале лечения внутривенного капельного введения раствора альфа-липоевой кислоты в течение 3 нед. (15 капельниц) с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток (1 р./сут за 30–40 мин до еды) в течение 1–2 мес. [8].

Эффективность Тиогаммы[®] при ДПН убедительно продемонстрирована во многих клинических исследо-

ваниях. В Софийском медицинском университете (Болгария) Т. Танковой и соавт. (2000) проведено рандомизированное открытое плацебо-контролируемое исследование [7–9] по оценке эффективности препарата Тиогама[®] по 2-этапной схеме назначения: после периода внутривенных инфузий препарат назначался внутрь. Использовалась постоянная доза 600 мг/сут, внутривенное введение осуществлялось в течение 10 дней, прием внутрь – еще 50 дней. Выраженный клинический эффект проявляется после первых 10 дней терапии. При сравнении с контрольной группой у пациентов, получавших Тиогамму[®], на 40% снизилась интенсивность спонтанных болевых ощущений в ногах, на 35% возросла существенно сниженная до лечения вибрационная чувствительность, определявшаяся в различных зонах стопы. К концу курса терапии отмечена положительная динамика в уменьшении выраженности болевого синдрома по ВАШ, увеличении вибрационной чувствительности. Также получена положительная динамика показателей, характеризующих тяжесть поражения вегетативной нервной системы: за 60 дней терапии проявления вегетативной нейропатии сократились на 40% и в 2,5 раза уменьшилось падение систолического артериального давления при ортостатической пробе, что свидетельствует об улучшении функции вегетативной нервной системы.

В рамках другого моноцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования обследованы 120 больных СД 1-го и 2-го типа, из них 60 человек получали плацебо и 60 – альфа-липоевую кислоту (в дозе 600 мг в 225 мл физиологического раствора при времени внутривенного капельного введения 30–40 мин) [1]. Проведено изучение влияния данного препарата на клинические проявления ДПН, электромиографические (ЭМГ) показатели, показатели количественного сенсорного и автономного тестирования у 60 больных СД 1-го и 2-го типа. Длительность исследования составила 4 нед. Позитивные нейропатические симптомы были выбраны в качестве основного критерия клинической эффективности исследуемого препарата в связи с тем, что именно они в первую очередь нарушают качество жизни больного. Улучшение показателя дистальной латенции при ЭМГ-исследовании свидетельствуют о том, что основные неприятные ощущения (боль, жжение, онемение, парестезии), ухудшающие качество жизни больного, уменьшались на фоне терапии альфа-липовой кислотой, за счет улучшения функции периферических нервов. Таким образом, показана высокая эффективность препарата в отношении большинства изученных показателей состояния периферических нервов. Сделан вывод о том, что препараты тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты могут с успехом использоваться в лечении симптомной ДПН.

В исследовании И.И. Матвеевой и соавт. [13], проводимом в кабинете «Диабетическая стопа» Ижевского эндокринологического центра, обследовано 126 пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа (скрининг), которым назначали препарат тиоктовой кислоты в течение 10 дней внутривенно по 600 мг, в последующем в

ЗАЩИТА

ТЕРАПИЯ

ТИОГАММА®

Здоровье каждой клетки

- Уменьшает оксидативный стресс
- Входит в стандарты лечения диабетической полинейропатии*
- Оптимальная суточная доза (600 мг тиоктовой кислоты)
- Высокое немецкое качество
- Доступная цена



*Стандарт от 23 января 2013 г.
Об утверждении стандарта первичной
медико-санитарной помощи
при диабетической полиневропатии



таблетках по 600 мг ежедневно в течение 8–10 нед. По результатам исследования сделан вывод: препарат тиоктовой кислоты является высокоэффективным в терапии дистальной ДПН, улучшается клиническая симптоматика, состояние периферических нервов, уменьшается окислительный стресс, инсулинорезистентность.

В другом исследовании [14] 50 больным с диабетической и гипотиреодной дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатией назначался препарат Тиогама[®] сначала в дозе 600 мг (что эквивалентно 1167,70 мг глюминовой соли альфа-липоевой кислоты) внутривенно, капельно в течение 10 дней по 1 инъекции в день, скорость введения составляла не более 50 мг/мин. Также важно отметить, что отличительной особенностью препарата Тиогама[®] является форма выпуска, которая позволяет вводить препарат внутривенно, капельно, не требуя предварительного разведения. Затем в течение 30 дней больные принимали Тиогамму[®] по 600 мг утром и натощак. В ходе исследования автор пришел к выводу, что среди всех форм ДПН наибольший эффект применения препарата Тиогама[®] был отмечен при лечении острой сенсорной полинейропатии и радикулоплексопатии, при лечении прогрессирующей сенсомоторной полинейропатии применение Тиогаммы[®] также показало статистически значимый терапевтический результат. В отношении гипотиреодной полинейропатии Тиогама[®] показала высокую эффективность, в частности для снижения и устранения болевого синдрома, однако положительная динамика при лечении Тиогаммой[®] четко коррелировала с адекватной заместительной терапией тиреоидными гормонами.

В исследовании Е.Ю. Комелягиной и соавт. (2006) [11] представлены результаты сравнения эффективности двух вариантов терапии ДПН препаратами тиоктовой кислоты: 1-й вариант – пероральный прием 1800 мг/сут (600 мг 3 р./сут) в течение 4 нед. (n=15) и 2-й вариант – пероральный прием 600 мг/сут в течение 3 мес. (n=15). В ходе исследования было показано, в обоих режимах применения препарат тиоктовой кислоты обеспечивает достоверное снижение выраженности нейропатических жалоб у больных СД с удовлетворительным уровнем компенсации углеводного обмена. По результатам исследования авторы пришли к заключению: «...выбор режима терапии ДПН с использованием препаратов тиоктовой кислоты индивидуален и зависит от конкретной ситуации: при выраженной болевой симптоматике – более короткий по продолжительности курс с высокой дозировкой препарата (1800 мг/сут в течение 4 нед.), при невыраженных симптомах – более длительный курс с меньшей суточной дозировкой (600 мг/сут в течение 3 мес.)...».

Спектр применения препаратов, содержащих тиоктовую кислоту, как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии, постоянно расширяется. В сравнительном открытом рандомизированном исследовании [5], проведенном на кафедре профзаболеваний Санкт-Петербургской ГМА им. И.И. Мечникова, оценивалась эффективность препарата, активным веществом которого является тиоктовая кислота, в ком-

плексной терапии проявлений вибрационной болезни (синдром вегетативно-сенсорной полинейропатии конечностей, ангиодистонический синдром). Применение в дозировке 600 мг ежедневно в составе комплексной терапии в течение 21 дня достоверно снижает частоту субъективных жалоб пациентов, приводит к стойкому уменьшению рецидивов болевого синдрома в конечностях, урежению частоты приступов ангиоспазмов, усиливая эффект терапии в целом. Таким образом, была показана эффективность данного препарата в отношении сосудистого тонуса, кровенаполнения и венозного оттока, что, по мнению авторов, обуславливает развитие противовоспалительного, противоотечного, анальгезирующего эффектов и способствует нормализации гомеостаза.

Исследования М. Senoglu и соавт. (2009) [27] показали эффективность альфа-липоевой кислоты в отношении таких клинических симптомов, как боль, парестезии, гипостезия у пациентов с компрессионной радикулопатией вследствие дискорадикулярного конфликта. Данные результатов проведенного исследования коррелируют с исследованием, в котором М. Ranieri и соавт. (2009) [26] оценивали эффективность дополнительного использования комбинации альфа-липоевой и гамма-линоленовой кислоты в 6-недельной реабилитационной программе пациентов с дискогенной радикулопатией при сравнении с аналогичной группой пациентов, получавших только реабилитационную программу. Описан случай эффективного применения препарата тиоктовой кислоты (600 мг/сут. в течение 1 мес.) в составе комплексной терапии у больного с болезнью Лайма III стадии (нейроборрелиоз, изменения ЦНС, поражение ЧМН, периферическая полинейропатия нейроборрелиозом) [4].

Сотрудниками клиники неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ (ныне РНИМУ) Е.И. Чукановой и соавт. (2001–2014) [20–22] проведен ряд исследований по оценке эффективности применения тиоктовой кислоты в терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и при назначении в комплексной патогенетической терапии сосудистых когнитивных нарушений. На примере исследования 49 пациентов с ДЭ было показано [20], что при назначении препарата тиоктовой кислоты в режиме дозирования 600 мг 2 р./сут в течение 7 дней с переходом на 600 мг 1 р./сут в течение 53 дней перорально за 30 мин до еды позволяет добиться положительного эффекта к 7-м сут лечения (при дозе 1200 мг/сут), при снижении дозы до 600 мг/сут (с 8-го дня лечения) положительное влияние препарата на динамику неврологического статуса сохраняется и максимально выражено к 60-м сут. Отмечена положительная динамика в неврологическом и нейропсихологическом статусах больных ДЭ. По результатам исследования сделан вывод, что тиоктовая кислота эффективна не только при лечении пациентов с ДЭ, имеющих повышенный уровень глюкозы, но и у больных с церебрально-сосудистой недостаточностью без СД [20]. При исследовании группы из 128 больных ДЭ [21] проведен фармакоэкономический анализ эффективно-

сти лечения препаратом тиоктовой кислоты у больных с разными стадиями хронической церебральной сосудистой недостаточности. Препарат тиоктовой кислоты назначался перорально в суточной дозе 600 мг 2 р./сут в течение 7 дней с переходом на 600 мг 1 р./сут в течение 23 дней за 30 мин до еды. В ходе исследования установлено: у больных ДЭ I ст. – регресс астенического синдрома, вестибулярной атаксии, аксиальных рефлексов; у больных ДЭ II ст. – увеличение эффективности влияния на показатели шкалы «движение», атаксии, псевдобульбарного синдрома; у больных ДЭ III ст. – положительное влияние на показатели шкалы «движение», атаксии (лобной и мозжечковой), псевдобульбарного синдрома, которое сохранялось до 12-го мес. наблюдения, а также показано статистически достоверное влияние на динамику балльной оценки амиостатического синдрома. Авторы исследования пришли к выводу, что лечение тиоктовой кислотой у больных ДЭ приводит к значительному клиническому улучшению, снижает риск возникновения инсультов в течение заболевания и уменьшает процент прогрессирования заболевания у больных ДЭ I и II ст. Отмечен незначительный процент возникновения побочных эффектов. Тиоктовая кислота хорошо переносится больными, в т. ч. и пациентами старших возрастных групп. Терапия тиоктовой кислотой предпочтительна с экономической точки зрения по сравнению со стоимостью лечения пациентов контрольной группы, получавших гипотензивную и антитромботическую терапию, что связано с ее высокой эффективностью влияния на риск возникновения ТИА, инсультов и прогрессирование ДЭ.

Заключение

Имеющиеся сегодня данные позволяют рекомендовать назначение врачом препарата Тиогамма® в лечении пациентов с нейропатией соматогенного происхождения. С высокой степенью эффективности успешно применяется разработанная схема 2-этапного назначения препарата Тиогамма®: внутривенные инфузии готового раствора препарата Тиогамма® в течение 10 дней (во флаконах 50 мг раствора для инфузий 12 мг/мл, что эквивалентно 600 мг тиоктовой кислоты, при времени внутривенного капельного введения 30–40 мин) с последующим назначением таблетированной формы препарата (600 мг/сут) в течение 50 дней. С точки зрения клинической эффективности и с учетом возможности развития побочных эффектов дозировка тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в 600 мг/сут является оптимальной. Индивидуальный подход режима дозирования: при выраженной болевой симптоматике – более короткий по продолжительности курс с высокой дозировкой препарата (1800 мг/сут в течение 4 нед.), при менее выраженных симптомах – более длительный курс с меньшей суточной дозировкой (600 мг/сут в течение 3 мес.).

Важно отметить, что отличительной особенностью препарата Тиогамма® является форма выпуска, кото-

рая позволяет вводить препарат внутривенно, капельно, не требуя предварительного разведения.

Литература

1. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // Фарма-тека. 2004. № 11 (88). С. 69–73.
2. Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической поли-нейропатии // РМЖ. 2005. Т. 13. № 6. С. 339–343.
3. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Эффективность тиоктовой кислоты в лечении диабетической полинейропатии // РМЖ. 2008. №28. С. 1870–1875.
4. Антелава О.А., Ушакова М.А., Ананьева Л.П. и др. Клиническая манифестация нейроинфек-ции при болезни Лайма на фоне иммуносупрессивной терапии // РМЖ. 2014. № 7. С. 558–563.
5. Артамонов В.Г. Лашина Е.Л. Применение препарата тиолепта (тиоктовая кислота), в ком-бинированной терапии вибрационной болезни // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011. Т. 111. № 1. С. 82–85.
6. Воробьева О.В. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. №10. С. 86–90.
7. Галиева О.Р., Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Лечение диабетической нейропатии // РМЖ. 2005. Т. 13, №10.
8. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегене-ративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами // Методические рекомендации. М., 2004. 30 с.
9. Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю., Галиева О.Р. Лечение диабетической нейропатии // РМЖ. 2005. №10. С. 648–652.
10. Ивашкина Н.Ю., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Все ли мы знаем о лечебных возможнос-тях антиоксидантов? // РМЖ. 2000. № 4. С. 182–184.
11. Комелягина Е.Ю., Волковой А.К., Мыскина Н.А. и др. Сравнительная эффективность раз-личных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (тиоктацид бв) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // Фарматека. 2006. №17: <http://medi.ru/doc/144422.htm>
12. Корпачев В.В., Борщевская М.И. Лекарственные формы тиоктовой кислоты // Проблемы эндокринной патологии, 2006, №1: <http://farmak.ua/publication/338>
13. Матвеева И.И., Трусов В.В., Кузьмина Е.Л. и др. Частота дистальной нейропатии и опыт применения Тиоктацида у пациентов с впервые выявленным диабетом типа 2 // <http://medi.ru/doc/144420.htm>
14. Пимонова И.И. Применение препарата Тиогамма при заболеваниях периферической нерв-ной системы // <http://www.medvestnik.ru>
15. Рачин А.П., Анисимова С.Ю. Полинейропатии в практике врача семейной медицины: диаг-ностика и лечение // РМЖ. 2012. № 29. С. 1470–1473.
16. Тиоктовая кислота: инструкция по применению: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_852.htm
17. Тиогамма : инструкция по применению: <http://medi.ru/doc/1712.htm>
18. Тиогамма : инструкция по применению: <http://www.novo.ru/aptekan/tiogamma.htm>
19. Чуканова Е.И. Влияние Тиоктацида на клинические проявления и течение дисциркулятор-ной энцефалопатии // РМЖ. 2010. Т. 18. №10. С. 1–4.
20. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Применение антиоксидантных препаратов в комплексной па-тогенетической терапии сосудистых когнитивных нарушений // РМЖ. 2014. №10. С. 759–761.
21. Чуканова Е.И., Соколова Н.А. Эффективность тиоктацида при лечении больных дисцирку-ляторной энцефалопатией // <http://medi.ru/doc/144418.htm>
22. Терапия альфа-липоевой кислотой. Тиогамма. Научный обзор. Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко., 2003.
23. Arivazhagan P., Juliet P., Panneerselvam C. Effect of DL alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aged rats // Pharmacol. Res. 2000. Vol. 41(3). P. 299–303.
24. Gurer H., Ozgunes H., Oztezcan S. et al. Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity // Free Radic. Biol. Med. 1999. Vol. 27(1–2). P. 75–81.
25. Jacob S., Ruus P., Hermann R. et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates in-sulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial // Free Ra-dic. Biol. Med. 1999. Vol. 27(3–4). P. 309–314.
26. Ranieri M., Sciuscio M., Cortese A.M. et al. The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2009. Vol. 22 (3 Suppl). P. 45–50.
27. Senoglu M., Nacitarhan V., Kurutas E.B. et al. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural da-mage after crush injury to the rat sciatic nerve // J. Brachial. Plex. Peripher. Nerve. Inj. 2009. Vol. 4. P. 22.
28. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuro-pathy with the antioxidant -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetol. 1995. Vol. 38. P. 1425–1433.
29. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant -lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Med. 2004. Vol. 21. P. 114–121.

Центральный несахарный диабет – современные представления о диагностике и лечении

Профессор М.Б. Анциферов, Н.В. Маркина

ФГУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы

Центральный несахарный диабет (ЦНД) – это тяжелое заболевание гипоталамо-гипофизарной системы, имеющее в своей основе дефект синтеза или секреции антидиуретического гормона (АДГ). Распространенность ЦНД варьирует от 0,004–0,01%. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и начинается в 20–30-летнем возрасте [17].

Синтез и секреция антидиуретического гормона

Антидиуретический гормон вазопрессин синтезируется в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Связываясь с белком-носителем нейрофизином, комплекс АДГ-нейрофизин в виде гранул транспортируется к терминальным расширениям аксонов нейрогипофиза и срединного возвышения. В контактирующих с капиллярами окончаниях аксонов происходит накопление АДГ. Секреция АДГ зависит от осмоляльности плазмы, циркулирующего объема крови и уровня АД. На изменения электролитного состава крови реагируют осмотически чувствительные клетки, находящиеся в околожелудочковых отделах переднего гипоталамуса. Повышенная активность осморцепторов при повышении осмоляльности крови стимулирует вазопрессинергические нейроны, из окончаний которых в общий кровоток выделяется вазопрессин. В физиологических условиях осмоляльность плазмы находится в пределах 282–300

мОсм/кг [5]. В норме порогом для секреции АДГ является осмоляльность плазмы крови начиная с 280 мОсм/кг. Более низкие значения для секреции АДГ могут наблюдаться при беременности, острых психозах, онкологических заболеваниях. Снижение осмоляльности плазмы, вызванное приемом большого количества жидкости, подавляет секрецию АДГ. При уровне осмоляльности плазмы более 295 мОсм/кг отмечаются повышение секреции АДГ и активация центра жажды (рис. 1). Контролируемый осморцепторами сосудистого сплетения передней части гипоталамуса активированный центр жажды и АДГ препятствует дегидратации организма [18].

Регуляция секреции вазопрессина зависит и от изменений объема крови. При кровотечениях существенное влияние на секрецию вазопрессина оказывают волюморецепторы, расположенные в левом предсердии. В сосудах АД действует через V_1 -бароосморцепторы, которые располагаются на гладкомышечных клетках сосудов. Вазоконстрикторное действие вазопрессина при кровопотере обусловлено сокращением гладкомышечного слоя сосуда, что препятствует падению АД. При снижении АД более чем на 40% отмечается повышение уровня АДГ, в 100 раз превышающее значение его базальной концентрации [1, 3]. На повышение АД реагируют барорецепторы, расположенные в каротидном синусе и дуге аорты, что в конечном итоге приводит к снижению секреции АДГ. Кроме этого, АДГ участвует в регуляции гемостаза, синтезе простагландинов, способствует высвобождению ренина [6].

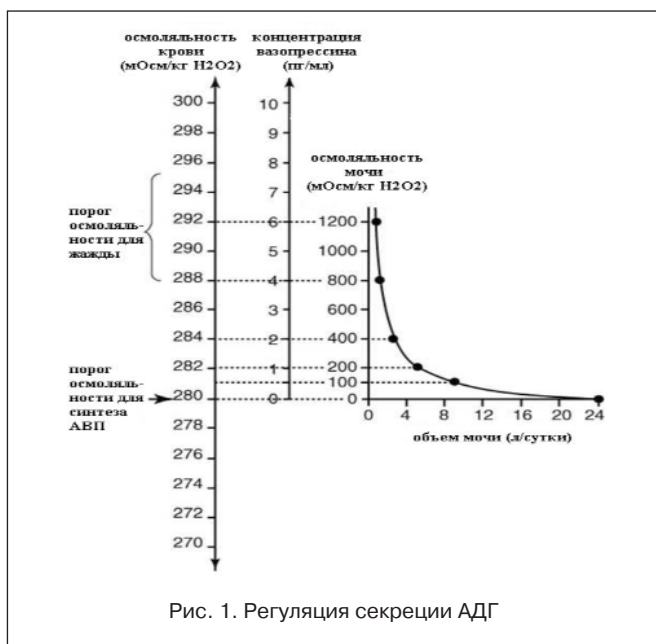
Ионы натрия и маннитол являются мощными стимуляторами секреции вазопрессина. Мочевина не влияет на секрецию гормона, а глюкоза приводит к торможению его секреции [3].

Механизм действия антидиуретического гормона

АДГ является самым важным регулятором задержки воды и обеспечивает гомеостаз жидкости совместно с предсердным натрийуретическим гормоном, альдостероном и ангиотензином II.

Главный физиологический эффект вазопрессина заключается в стимуляции реабсорбции воды в собирательных канальцах коркового и мозгового слоя почек против осмотического градиента давления [6].

В клетках почечных канальцев АДГ действует через V_2 -барорецепторы (вазопрессинозные рецепторы 2 типа), которые располагаются на базолатеральных мембранах клеток собирательных канальцев. Взаимодей-



ствии АДГ с V₂-рецепторами приводит к активации вазопрессинчувствительной аденилатциклазы и повышению продукции циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Циклический АМФ активизирует протеинкиназу А, которая в свою очередь стимулирует встраивание белков водных каналов, аквапорина-2 в апикальную мембрану клеток. Это обеспечивает транспорт воды из просвета собирательных трубочек в клетку и далее: через находящиеся на базолатеральной мембране белки водных каналов аквапорина-3 и аквапорина-4 вода транспортируется в межклеточное пространство, а затем в кровеносные сосуды. В результате образуется концентрированная моча с высокой осмоляльностью (рис. 2).

Осмотическая концентрация – это суммарная концентрация всех растворенных частиц. Она может трактоваться как осмолярность и измеряться в осмоль/л или как осмоляльность – в осмоль/кг. Различие между осмолярностью и осмоляльностью заключается в способе получения данной величины. Для осмолярности – это расчетный способ по концентрации основных электролитов в измеряемой жидкости. Формула расчета осмолярности :

Осмолярность = 2 x {Na (ммоль/л) + К (ммоль/л)} + глюкоза (ммоль/л) + мочевины (ммоль/л) + 0,03 x общий белок (г/л) [5].

Осмоляльность плазмы, мочи и других биологических жидкостей – это осмотическое давление, зависящее от количества ионов, глюкозы и мочевины, которое определяется с помощью прибора осмометра. Осмоляльность меньше осмолярности на величину онкотического давления.

При нормальной секреции АДГ осмолярность мочи всегда выше 300 мОсм/л и может увеличиваться даже до 1200 мОсм/л и выше. При дефиците АДГ осмолярность мочи ниже 200 мОсм/л [4, 5].

Этиологические факторы центрального несахарного диабета

Среди первичных причин развития ЦНД выделяют наследственную семейную форму заболевания, передаваемую по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу наследования. Наличие заболевания прослеживается в нескольких поколениях и может

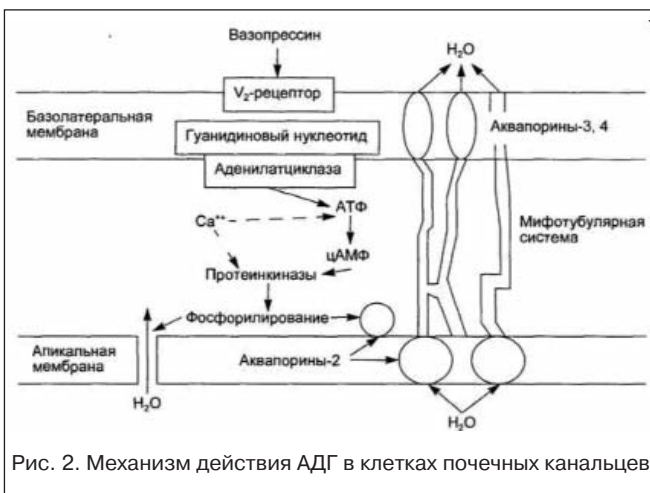


Рис. 2. Механизм действия АДГ в клетках почечных канальцев

затрагивать ряд членов семьи, оно обусловлено мутациями, приводящими к изменениям в строении АДГ (DIDMOAD- синдром). Врожденные анатомические дефекты развития среднего и промежуточного мозга также могут быть первичными причинами развития ЦНД. В 50–60% случаев первичную причину ЦНД установить не удастся – это так называемый идиопатический несахарный диабет [17].

Среди вторичных причин, приводящих к развитию ЦНД, называют черепно-мозговую травму (сотрясение головного мозга, травма глазницы, перелом основания черепа).

Развитие вторичного НСД может быть связано с состояниями после транскраниальной или трансфеноидальной операций на гипофизе по поводу таких опухолей головного мозга, как краниофарингиома, пинеалома, герминома, приводящих к сдавлению и атрофии задней доли гипофиза [12].

Воспалительные изменения гипоталамуса, супраоптикогипофизарного тракта, воронки, ножки, задней доли гипофиза также являются вторичными причинами развития ЦНД.

Ведущим фактором в возникновении органической формы заболевания является инфекция. Среди острых инфекционных заболеваний выделяют грипп, энцефалит, менингит, ангину, скарлатину, коклюш; среди хронических инфекционных заболеваний – туберкулез, бруцеллез, сифилис, малярию, ревматизм [9, 10].

Среди сосудистых причин ЦНД можно назвать синдром Шиена, нарушения кровоснабжения нейрогипофиза, тромбозы, аневризмы.

В зависимости от анатомической локализации ЦНД может быть постоянным или транзиторным. При повреждении супраоптического и паравентрикулярных ядер функция АДГ не восстанавливается.

В основе развития нефрогенного НД лежат врожденные рецепторные или ферментативные нарушения дистальных канальцев почек, приводящие к резистентности рецепторов к действию АДГ. При этом содержание эндогенного АДГ может быть нормальным или повышенным, а прием АДГ не устраняет симптомы заболевания. Нефрогенный НД может встречаться при длительно текущих хронических инфекциях мочевыводящих путей, мочекаменной болезни (МКБ), аденоме предстательной железы.

Симптоматический нефрогенный НД может развиваться при заболеваниях, сопровождающихся повреждением дистальных канальцев почек, таких как серповидно-клеточная анемия, саркоидоз, амилоидоз. В условиях гиперкальциемии снижается чувствительность к АДГ и уменьшается реабсорбция воды.

Психогенная полидипсия развивается на нервной почве преимущественно у женщин менопаузального возраста (табл. 1). Первичное возникновение жажды обусловлено функциональными нарушениями в центре жажды [14]. Под влиянием большого количества жидкости и увеличения объема циркулирующей плазмы посредством барорецепторного механизма происходит снижение секреции АДГ. Исследование мочи по Зим-

нижнему у этих пациентов выявляет снижение относительной плотности, тогда как концентрация натрия и осмолярность крови остается нормальной или пониженной. При ограничении употребления жидкости самочувствие больных остается удовлетворительным, при этом уменьшается количество мочи, а ее осмолярность повышается до физиологических пределов [11].

Клиническая картина центрального несахарного диабета

Для манифестации НД необходимо снижение секреторной способности нейрогипофиза на 85% [2, 8].

Основными симптомами НД являются обильное учащенное мочеиспускание и сильная жажда. Часто объем мочи превышает 5 л, может даже достигать 8–10 л в сутки.

Гиперосмолярность плазмы крови стимулирует центр жажды. Пациент не может обходиться без приема жидкости более 30 мин. Количество выпитой жидкости при легкой форме заболевания обычно достигает 3–5 л, при средней степени тяжести – 5–8 л, при тяжелой форме – 10 л и более. Моча обесцвечена, ее относительная плотность – 1000–1003 г/л. В условиях избыточного употребления жидкости у больных снижается аппетит, происходит перерастяжение желудка, снижается желудочно-кишечная секреция, замедляется моторика ЖКТ, развиваются запоры. При поражении гипоталамической области воспалительным или травматическим процессом наряду с НД могут наблюдаться и другие нарушения, такие как ожирение, патология роста, галакторея, гипотиреоз, сахарный диабет (СД) [3, 5]. При прогрессировании заболевания обезвоживание приводит к сухости кожи и слизистых, уменьшению слюно- и пототделения, развитию стоматитов и назофарингитов. При резком обезвоживании начинают нарастать общая слабость, сердцебиение, отмечается снижение АД, быстро усиливается головная боль, появляется тошнота. Больные становятся раздражительными, могут быть галлюцинации, судороги, коллаптоидные состояния.

Диагностика центрального несахарного диабета

Для подтверждения диагноза на первом этапе обследования должны быть исключены наиболее частые

Центральный НД	Нарушение синтеза или секреции АДГ
Нефрогенный НД	Нарушение чувствительности почек к АДГ
Гестагенный НД	Разрушение эндогенного АДГ аргининаминопептидазой
Ятрогенный НД	Прием препаратов, снижающих действие АДГ, длительный прием диуретиков
Первичная полидипсия	Психогенная – избыточное потребление жидкости Дипсогенная – снижение порога чувствительности осморцепторов для жажды

причины нефрогенного НД (сахарный диабет, гиперкальциемия, гипокалиемия, воспалительные заболевания почек). При выявлении гиперосмолярности плазмы (более 3000 мОсм/кг), гипернатриемии и гипоосмолярности мочи (100–200 мОсм/кг) переходят ко второму этапу обследования [5].

На этом этапе обследования проводят пробу с гидратацией (проба с сухоедением) для исключения первичной полидипсии и тест с десмопрессином для исключения нефрогенного НД.

Классическая проба с сухоедением заключается в запрещении употребления любой жидкости в течение 6–14 ч. До и в ходе теста (каждые 1–2 ч) измеряются масса тела, АД, пульс, определяется осмолярность плазмы крови, содержание натрия в плазме крови, объем и осмолярность мочи. Проба с сухоедением прекращается при потере пациентом массы тела более 5%, невыносимой жажде, нарастании содержания натрия и повышении осмолярности крови выше границ нормы. Если в ходе пробы осмолярность крови > 300 мОсм/кг, уровень натрия > 145 ммоль/л, при этом осмолярность мочи < 300 мОсм/кг, для дальнейшей дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного НД проводят тест с десмопрессином. Для этого пациент принимает 10 мкг или 0,1 мг десмопрессина или п/к, в/м или в/в вводится эквивалентная доза, равная 2 мкг десмопрессина. Пациенту разрешается выпить жидкости, по объему не превышающей 1,5-кратный объем выделенной мочи во время пробы с сухоедением. Через 2 и 4 ч собирается моча для определения объема и осмолярности.

Если после введения десмопрессина уровень осмолярности мочи увеличивается более чем на 50%, диагностируется центральная форма НД. Если эффект от вводимого препарата менее 50% или отсутствует, это свидетельствует о нефрогенной форме НД.

Трудности в диагностике представляют частичные формы ЦНД, нефрогенного НД, первичной полидипсии, т. к. в этих случаях отсутствует яркая клиническая картина. После пробы с сухоедением осмолярность мочи у этих пациентов определяется в диапазоне от 300 до 750 мОсм/кг, после приема десмопрессина осмолярность мочи составляет < 750 мОсм/кг. Дальнейшее обследование пациентов на фоне приема низких доз десмопрессина (10 мкг x 1–2 р./сут, 0,1 мг x 1–2 р./сут) в течение 7 дней включает определение суточного диуреза, осмолярности крови и мочи. У пациентов с первичной полидипсией на фоне приема препаратов десмопрессина общее самочувствие не улучшается.

Пациентам с подтвержденным диагнозом ЦНД проводится магнитно-резонансная томография головного мозга для установления причины заболевания и выявления патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области [5].

Лечение

Заместительная терапия ЦНД проводится синтетическим аналогом АДГ – десмопрессином. Особенности химической структуры десмопрессина заключаются в за-

Таблица 2. Сравнительная характеристика препаратов десмопрессина

Форма препарата	Начало действия	Клинич. значимая концентрация в крови	Длительность действия	Начальная доза препарата	Средняя суточная доза
Интраназальный спрей	15–30 мин	60 мин	8–24 ч	10 мкг х 2 р./сут	10–40 мкг
Таблетированная пероральная форма	1–2 ч	2–4 ч	8–12 ч	0,1 мг 2–3 р./сут за 30–40 мин до еды или через 2 ч после еды	0,1–1,6 мг
Таблетированная подъязычная форма	15–45 мин	60 мин	8–12 ч	60 мкг 2–3 р./сут за 5–10 мин до еды	60–360 мкг

Таблица 3. Эквивалентные дозы десмопрессина в виде таблетированной пероральной формы, таблетированной подъязычной формы и интраназального спрея

Таблетированная пероральная форма	Таблетированная подъязычная форма	Интраназальный спрей
0,1 мг	60 мкг	–
0,2 мг	120 мкг	10 мкг
0,4 мг	240 мкг	20 мкг

мещении L-аргинина в 8-ом положении цепи D-аргинином, а также дополнительное дезаминирование цистеина в 1-ом положении. Препарат действует только на V₂-рецепторы почечных канальцев и не действует на V₁-рецепторы гладкой мускулатуры кровеносных сосудов. В связи с этим на фоне приема препарата отмечаются минимальная сосудосуживающая активность и более выраженный и продолжительный антидиуретический эффект [16].

Среди лекарственных форм десмопрессина выделяют: таблетированную пероральную форму, таблетированную подъязычную форму и интраназальный спрей (табл. 2). При ЦНД средние терапевтические дозы таблетированного десмопрессина варьируют от 0,1 мг до 1,6 мг/сут, кратность приема составляет 2–3 р./сут. При употреблении таблетированной подъязычной формы начальная доза препарата – 60 мкг 2–3 р./сут, средняя суточная – от 60 до 360 мг/сут. При интраназальном введении препарата суточная доза – от 10 мкг до 40 мкг/сут, что обусловлено индивидуальной чувствительностью к препарату; кратность приема – 2 р./сут [7, 13].

При приеме таблетированной формы антидиуретический эффект наблюдается через 1–2 ч. Интраназальное введение обеспечивает более быстрое начало действия через 15–30 мин, т. к. введение препарата не связано с приемом пищи, что обеспечивает большую биодоступность [15]. Также быстрый терапевтический эффект отмечается при применении сублингвальной формы препарата, начало действия которой – 15–45 мин после приема. Интервал между приемом препарата и приемом пищи составляет 5–10 мин.

Необходимо учитывать, что прием пищи снижает абсорбцию препарата и его эффективность, поэтому рекомендовано принимать таблетированную форму препарата натощак за 30–40 мин до приема пищи или через 2 ч после него. Интраназальный спрей может применяться независимо от приема пищи у пациентов с различными

заболеваниями ЖКТ, у больных в условиях реанимационных отделений. В то же время катаральные явления у пациентов существенно затрудняют лечение этой формой десмопрессина. Подъязычная форма введения препарата практически не связана с приемом пищи, легко титруется. Эта форма десмопрессина позволяет более точно подбирать необходимую дозу препарата.

При замене или при переходе с одной формы десмопрессина на другую производят перерасчет приняваемой дозы (табл. 3).

Заключение

В настоящее время для эффективного лечения пациентов с ЦНД используются различные формы десмопрессина. Только индивидуальный подбор препарата и титрация его дозы позволяют добиться клинической и лабораторной компенсации заболевания.

Литература

1. Джон Ф. Лейкок, Питер Г. Вайс. Основы эндокринологии. М.: Медицина, 2000.
2. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Минирин в лечении несахарного диабета // *PMJ*. 2005. Т. 13. № 28. С.1961–1965.
3. Кочергина И.И. Несахарный диабет: избранные лекции по эндокринологии / Под. ред. А.А. Аметова. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. С. 217–254.
4. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Фофанова О.В. Диагностика и лечение несахарного диабета: метод. рекомендации. М., 2003.
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Центральный несахарный диабет: дифференциальная диагностика и лечение: метод. рекомендации. М., 2010.
6. Ball S.G. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology // *Ann. Clin. Biochem.* 2007. Vol. 44. P. 417–431.
7. Goldman M.B. et al. The influence of polydipsia on water excretion in hyponatremic, polydipsic, schizophrenic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1996. Vol. 81 (4). P. 1465–1470.
8. Goodfriend T.L., Friedman A.L., Shenker Y. Chapter 133. Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism. *Endocrinology*, 5th Edition / Ed. by De Groot L.J., Jameson J.L. Philadelphia: Saunders, 2006. Vol. 2. P. 1324–1367.
9. Laczi F. Diabetes insipidus: etiology, diagnosis and therapy // *Orv. Hetil.* 2002. Vol. 17. 143 (46). P. 2579–2585.
10. Maghnie M. Diabetes insipidus // *Horm. Res.* 2003. Vol. 59 (Suppl.). P. 142–154.
11. McKinley M.J., Jonson A.K. The physiological regulation of thirst and fluid intake // *News Physiol. Sci.* 2004. Vol. 19. P. 1–6.
12. Nemergetz E.C. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery a review of 881 patients // *J. Neurosurg.* 2005. Vol. 103. P. 448–454.
13. Robertson G.L. Disorders of Neurohypophysis. // *Harrisons Principles of Internal Medicine*, edited by Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. New York: Mc Graw-Hill, 2005. P. 2097–2101.
14. Robinson A.G., Verbalis J.G. Posterior pituitary. // *Ch. 9 in William's textbook of endocrinology*, 11th ed. – Saunders, 2000. Vol. 2. P. 263–273.
15. Sheehan J.M., Sheehan J.P., Douds G.L., Page R.B. DDAVP use in patients undergoing transsphenoidal surgery for pituitary adenomas // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2006. Vol. 148(3). P. 287–291.
16. Vande Walle J., Stockner M., Raes A., Norgaard J.P. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review // *Curr. Drug. Saf.* 2007. Vol. 2 (3). P. 232–238.
17. Verbalis J.G. Diabetes insipidus // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2003. Vol. 4. P. 177–185.
18. Prager-Khoutorsky M., Bourque C.W. Osmosensation in vasopressin neurons changing acin density to optimize function // *Trends Neurosci.* 2010. Vol. 33 (2). P. 76–83.

Инсулинотерапия. Роль и место в управлении СД 2-го типа

Профессор **А.С. Аметов**

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Беспрецедентные темпы распространения сахарного диабета (СД) в мире становятся одной из проблем здравоохранения и обременяют в равной степени как развитые, так и развивающиеся страны. Кроме того, в настоящее время мы наблюдаем рост числа случаев СД 2-го типа у детей и подростков, что в будущем может привести к формированию такого катастрофического бремени болезни, как сосудистые осложнения, а это в свою очередь негативно скажется и на молодой популяции. Хотя и возникают разногласия по вопросу влияния снижения уровня гликемии на риск развития макрососудистых осложнений заболевания, существует строгое единодушие во мнении, что снижение уровня сахара крови приводит к уменьшению риска развития ретинопатии и нефропатии как при СД 1-го, так и 2-го типа.

Несмотря на существование множества передовых принципов работы и наличие информационной поддержки, в целом контроль гликемии достигается в значительно меньшем количестве случаев, чем мы ожидаем.

В определенной мере такие неудовлетворительные результаты можно объяснить постоянно прогрессирующей дисфункцией β -клеток, в связи с чем у многих пациентов с СД 2-го типа лечение пероральными сахароснижающими препаратами не позволяет достичь или поддерживать адекватный гликемический контроль.

К сожалению, во многих из этих случаев гипогликемическая терапия не корректируется, что подвергает пациентов длительной гипергликемии и повышению риска развития осложнений.

Термин «клиническая инертность» появился для обозначения отсутствия назначения или интенсификации терапии при наличии клинических показаний. Наиболее ярко это проявляется в отношении назначения инсулина.

Таким образом, для улучшения результатов лечения и уменьшения риска возникновения осложнений заболевания более активное управление гликемией является оправданным, в т. ч. возможность более раннего применения инсулина, чем это принято на сегодняшний день.

Известно, что при СД 2-го типа существуют три широко признанные патофизиологические характеристики, на которые следует обращать внимание, когда речь идет о достижении нормогликемии:

- инсулинорезистентность;
- инсулинодефицит;
- нарушение действия инсулина.

Необходимо подчеркнуть, что среди существующих методов лечения СД 2-го типа только назначение инсулина целенаправленно в адрес всех вышеупомянутых патофизиологических дефектов. Это кажущееся в физиологическом смысле противоречие может быть объ-

яснено за счет инсулинорезистентности на уровне клеток-мишеней (мышцы, жир). Важно, что ткани-мишени резистентны по отношению к действию инсулина – или за счет дисфункции инсулиновых рецепторов на поверхности клеток-мишеней, или послерецепторных дефектов, связанных со стимуляцией транспортеров глюкозы и их транслокации, в связи с чем уровень глюкозы повышается и ответ β -клеток на поддерживающую гипергликемию, несмотря на повышенную продукцию инсулина, продолжает усиливаться. С течением времени, если инсулинорезистентность и гипергликемия продолжают сосуществовать, продукция инсулина β -клетками начинает снижаться, таким образом сигнализируя о развитии относительной инсулиновой недостаточности.

Без соответствующего лечения сочетание инсулинорезистентности и дефицита инсулина будет усиливать гипергликемию.

Таким образом, для улучшения результатов лечения и уменьшения риска возникновения осложнений заболевания более активное управление гликемией является оправданным, в т. ч. включая возможность более раннего применения инсулина, чем это принято на сегодняшний день.

Необходимо подчеркнуть, что более своевременное назначение инсулинотерапии приводит к значительному улучшению контроля гликемии у пациентов с СД 2-го типа, хотя вопрос о сроках начала использования инсулина по отношению к другой антигипергликемической терапии является предметом серьезных дебатов. В то же время назначение инсулина по сравнению с терапией пероральными сахароснижающими препаратами позволяет достичь наиболее эффективного гликемического контроля, хотя начало инсулинотерапии требует более широкого использования возможностей, времени и усилий как со стороны врача, так и со стороны пациента [Goldberg R.B. et al.; Davidson M.B.].

Говоря о современных возможностях инсулинотерапии, необходимо вспомнить, что открытие инсулина в 1921 г. Ф. Бантингом и Ч. Бестом в Университете г. Торонто (Канада), вне сомнения, является одним из наиболее значимых достижений в области современной медицины. В дальнейшем Коллип произвел очистку субстанции, полученной из поджелудочной железы собаки, до такого уровня, что ее возможно было вводить человеку, и Леонард Томпсон был первым пациентом, которому 11 января 1922 г. в госпитале Торонто была сделана инъекция инсулина. В последующие месяцы были разработаны стандартные методы очистки субстанции, и вскоре инсулин стал доступен в клинической практике.

Открытие инсулина было признано революционным

достижением в области не только диабетологии, но и медицины в целом. Инсулин, производимый в те годы, был животного происхождения, имел короткую продолжительность действия и для обеспечения хорошего контроля требовались 3–4 инъекции в сутки.

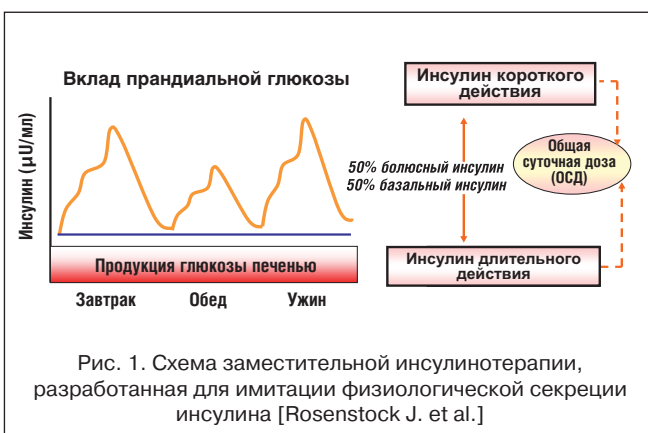
Следующий важный шаг в усовершенствовании возможностей инсулинотерапии был сделан в 1980 г., когда использование ДНК-технологий позволило создать коммерческое производство человеческого инсулина, что ликвидировало зависимость пациентов от возможной нехватки животного сырья.

Несмотря на успехи генно-инженерной технологии в плане получения инсулина, имеющего 100% соответствие набору и последовательности аминокислот инсулина человека, фармакокинетические характеристики его были далеки от реальных физиологических параметров. В связи с этим был сделан вывод о необходимости разработки препаратов инсулина, фармакокинетические параметры которых были бы максимально приближены к физиологическим условиям. Это послужило основой для разработки и создания промышленного производства аналогов человеческого инсулина. Причем в данном случае речь шла о создании аналогов инсулина как ультракороткого, так и длительного действия.

Говоря об усовершенствовании препаратов инсулина, целесообразно напомнить, что в идеале короткодействующий инсулин должен давать «живой» пик активности, сочетающийся с изменением уровня глюкозы в связи с приемом пищи, и затем быстро исчезающий. И, напротив, длительнодействующий инсулин должен обеспечивать постоянную базальную инсулинемию.

Обычно 50% суточной секреции инсулина приходится на базальную секрецию инсулина, который обеспечивает баланс между скоростью продукции глюкозы печенью и периферическим захватом глюкозы глюкозозависимыми тканями в течение ночи и в течение длительного периода между приемами пищи.

Оставшаяся часть инсулина необходима в качестве болюсного инсулина и используется для обеспечения постпрандиального гликемического контроля в ответ на прием пищи. Схема заместительной инсулинотерапии, разработанная для имитации физиологической секреции инсулина с позиции современных препаратов-аналогов инсулина, представлена на рисунке 1.



Показания к инсулинотерапии СД 2-го типа

Решение начать инсулинотерапию у больных СД 2-го типа является непростым. В этой связи можно вспомнить мнение экспертов Европейской группы по формированию политики в области СД 2-го типа, что лечение инсулином должно начинаться не слишком рано и не слишком поздно. Не слишком рано потому, что дефицит секреции инсулина может быть вторичным по отношению к инсулинорезистентности, и в связи с повышением риска развития гипогликемий, а также прибавки массы тела и, наконец, развития хронической периферической гипергликемии. Не слишком поздно – для того, чтобы иметь возможность добиться оптимального гликемического контроля.

Вопросы, которые должны быть заданы:

- Почему инсулинотерапия в принципе?
- Когда нужно начинать инсулинотерапию?
- Какой инсулин нужно назначать?
- Приемлема ли инсулинотерапия для данного пациента?
- Опасна ли инсулинотерапия?
- Имеет ли инсулинотерапия преимущества перед таблетированными препаратами?

По мнению профессора Stefano Del Prato, инсулинотерапия не должна рассматриваться только как финальная возможность для лечения больных СД 2-го типа. В то же время инсулинотерапия должна быть максимально физиологичной, и именно эту возможность предоставляют нам современные препараты инсулина.

Когда следует начинать инсулинотерапию?

СД 2-го типа – это прогрессирующее заболевание, и в конечном итоге этот вопрос будет вставать перед многими пациентами. К сожалению, однозначного ответа нет, что было хорошо проиллюстрировано недавним интерактивным опросом. Результаты опроса общественного мнения еще раз показали, что проблема лечения пациентов с СД 2-го типа, не контролируемым двумя пероральными сахароснижающими препаратами, является дискуссионной. Кроме того, предпочтительный вариант лечения, как было установлено, связан с местонахождением пациента и специализацией врача [Halperin F. et al.].

Традиционно отмечается ступенчатое назначение сахароснижающих препаратов, с окончательным «шагом» в виде инсулинотерапии через 10–15 лет после установления диагноза. И пациенты, и врачи зачастую не хотят начинать инсулинотерапию из-за опасений болезненных инъекций, гипогликемий и прибавки в весе [Nakar S. et al.; Polonsky W. et al.].

Дополнительные причины для «психологического сопротивления инсулину» среди пациентов – это негативные убеждения относительно инсулинотерапии в виде нестабильности результата, ограничений и низкой эффективности, личные неудачи и тяжесть болезни. Недостатком поэтапного подхода является то, что смена установленных мероприятий после неудачного лечения

часто задерживается, подвергая пациентов неконтролируемой гипергликемии в течение многих лет. Еще одной причиной для более оперативного реагирования на неудачи в лечении является то, что снижение гликемии, как было показано, уменьшает инсулинорезистентность, а также улучшает эндогенную секрецию инсулина.

Вышесказанное было подтверждено исследованием Weng и соавт., которые обнаружили, что короткий курс инсулинотерапии у больных с впервые выявленным СД 2-го типа не только восстанавливает, но и сохраняет функцию β -клеток, что приводит к длительной ремиссии заболевания. Интересно, что число ремиссий было значительно выше в группах интенсивной инсулинотерапии по сравнению с группой, получавшей пероральные сахароснижающие препараты.

Тем не менее, эти выводы должны быть подтверждены, и поэтому из соображений практичности и безопасности для пациентов многие клиницисты выступают за ступенчатое лечение СД при условии, что уровень $HbA_{1c} > 7,0\%$ служит сигналом для начала или изменения терапии. Кроме того, ответ на этот вызов должен быть быстрым; учитывая большую эффективность (+цена), инсулинотерапия должна быть назначена, когда целевой уровень гликемии не достигается через 2–3 мес. терапии двумя пероральными сахароснижающими препаратами в максимальных дозах. Пациентам с непереносимостью одного или более пероральных сахароснижающих препаратов, пациентам, не достигающим контроля гликемии с пероральными сахароснижающими препаратами в монотерапии, а также при наличии личных предпочтений показано раннее начало инсулинотерапии. Следует отметить, что быстрое добавление инсулинотерапии, как показывают многочисленные исследования, повышает удовлетворенность и качество жизни больных СД 2-го типа.

Данные 20-летнего исследования **UKPDS** также четко продемонстрировали прогрессирующий характер СД 2-го типа. Исследователи UKPDS пришли к заключению, что снижение функции β -клетки происходит на протяжении заболевания, и мы должны понимать, что лечение производными сульфонилмочевины со временем не сможет обеспечить контроль. Причем, это – не дефект препаратов сульфонилмочевины, это – дефект β -клеток. Так, через 6 лет терапии 60% пациентов, первоначально распределенных на терапию препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), уже находились на иных режимах терапии, преимущественно получая инсулинотерапию.

В эпидемиологических исследованиях, проведенных у лиц, не страдающих СД, была показана связь между эндогенной гиперинсулинемией и прогрессированием атеросклероза. Также существует озабоченность тем, что ранняя инсулинотерапия может быть опасной в плане ускорения развития ишемической болезни сердца (ИБС). Следует отметить, что связь между гиперинсулинемией и атеросклерозом была обусловлена в первую очередь высоким уровнем проинсулина [Haffner S.M., Hanley A.J.G., 2002]. В настоящее время, действительно, не существует ни экспериментальных, ни клинических исследований, которые бы доказывали, что экзогенное введение инсулина вызывает ускорение развития и прогрессирования атеросклероза.

Более того, наряду с результатами UKPDS, в исследовании **DIGAMI** было показано, что интенсивная инсулинотерапия при инфаркте миокарда сокращает относительный риск смертности на 28%.

В самом начале этого раздела мы считали обязательным представить ситуации, при которых пациентам показана инсулинотерапия в первую очередь. К таким клиническим группам относятся:

- 5–9% больных СД 2-го типа относятся к группа LADA;
- 9–16% больных СД имеют антитела к глутамат-декарбоксилазе;
- 3,8–4,8% больных СД 2-го типа имеют антитела к островковым клеткам.

Таким образом, от 18 до 30% больных СД 2-го типа в самом начале, на первых этапах лечения, должны получать инсулинотерапию, т. к. в связи с наличием у них аутоиммунного компонента пероральные сахароснижающие препараты будут у данных пациентов неэффективны.

Определенный интерес представляют рекомендации Американской диабетической ассоциации (АДА), разработанные для врачей общей практики. Эксперты АДА постановили, что одним из критериев необходимости начала инсулинотерапии является уровень гликемии. С этой целью они разделили уровни гликемии на 4 класса:

- 1-й класс – 6,1–7,7 ммоль/л;
- 2-й класс – 7,9–11,1 ммоль/л;
- 3-й класс – 11,2–13,3 ммоль/л;
- 4-й класс – более 13,4 ммоль/л.

При этом были сделаны выводы, что при уровне гликемии более 13,4 ммоль/л инсулинотерапия рекомендуется всегда! Следует иметь в виду, что назначение инсулина необходимо продолжить до тех пор, пока показатели гликемии не вернутся в 1-й класс. Далее возможно или продолжить инсулинотерапию, или рассмотреть перспективы возвращения к первоначальной терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП).

Важно подчеркнуть, что прежде чем вопрос о начале инсулинотерапии будет решен, требуется оценить много различных характеристик, например вес тела (нормальный, избыточный, стабильный), жизненный прогноз, наличие, характер и тяжесть микро- и макрососудистых осложнений либо нейропатии, недостаточность предшествующего лечения, а также наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

В случае сомнений в целесообразности инсулинотерапии необходимо убедиться в снижении инсулиносекреторной активности β -клеток, определяя уровень С-пептида в ответ на стимуляцию глюкагоном. Следует обратить внимание, что тест не может проводиться на фоне декомпенсации СД, поскольку гипергликемия оказывает дополнительный токсический эффект на β -клетки. Это может привести к ложному снижению секреторного ответа на стимуляцию. В то же время, инсулинотерапия в течение нескольких дней для коррекции метаболического дисбаланса не повлияет на уровень С-пептида.

Определение уровня С-пептида до и через 6 мин после внутривенной стимуляции 1 мг глюкагона рекомендуется как успешный вариант принятия решения, назначать или не назначать инсулинотерапию. Во время

пробы необходимо контролировать показатели АД! Уровень С-пептида в циркуляции крови натошак свыше 0,6 нмоль/л свидетельствует, что секреция собственного инсулина достаточна. В случаях снижения функциональных резервов уровень С-пептида после стимуляции не должен превышать 1,1 нмоль/л. Обращает на себя внимание факт, что тест с глюкагоном не позволяет судить о степени инсулинорезистентности. Поэтому, несмотря на указания о достаточной эндогенной секреции инсулина, назначение экзогенного инсулина может быть необходимым с клинической точки зрения.

Необходимо также знать, что противопоказаниями к пробе с глюкагоном является наличие феохромоцитомы и тяжелой гипертензии.

Итак, на вопрос: «**Когда начинать инсулинотерапию при СД 2-го типа?**», – большинство специалистов отвечает следующим образом:

На постоянной основе:

- выраженная гипергликемия на максимальных дозах ПССП;
- непредвиденная, незапланированная потеря массы тела;
- низкий уровень С-пептида.

На временной основе: инсулинотерапия при сахарном диабете 2-го типа назначается в первую очередь для снятия глюкозотоксичности, на фоне выраженной гипергликемии.

В ряде рандомизированных клинических исследований установлено, что инсулинотерапия снижает число микрососудистых осложнений. Кроме того, по последним данным Британского проспективного исследования СД (UKPDS), ранняя инсулинотерапия также снижает риск макрососудистых осложнений СД 2-го типа.

Следует подчеркнуть, что наряду с существованием консенсуса относительно необходимости назначения инсулинотерапии в то же время существуют и разногласия в том, как инициировать и активизировать этот вид лечения.

При анализе целого ряда исследований, посвященных оценке оптимальных параметров гликемического контроля, были сделаны попытки установить пороговые значения гликемии, ниже которых осложнения развиваться не будут.

Исследование UKPDS не обнаружило никаких доказательств в отношении существования такого порога для HbA1c, но вместо этого показало, что улучшение гликемического контроля связано со снижением риска осложнений во всем диапазоне гликемии («чем ниже, тем лучше»). В связи с этим для управления СД 2-го ти-

па возникли рекомендации «поддерживать уровень гликемии, близкий к недиабетическому диапазону насколько это возможно».

В отличие от UKPDS в исследовании Kumamoto такой порог, при котором у пациентов с СД 2-го типа не возникало прогрессирования микрососудистых осложнений, был обнаружен. Он соответствовал уровню HbA1c <6,5%, что позволяет предположить существование каких-то дополнительных выгод в снижении HbA1c ниже этого уровня.

Необходимо отметить, что среди ученых и врачей-клиницистов существуют некоторые разногласия в понимании термина «ранняя инсулинотерапия», что мы и попытались представить в таблице 1.

Подводя итоги существующей дискуссии в отношении роли и места инсулинотерапии в общем комплексе лечебных мероприятий при СД 2-го типа, можно отметить, что ранняя инсулинотерапия имеет целый ряд преимуществ, которые могут быть сформулированы следующим образом:

- преодоление глюкозотоксичности;
- раннее применение инсулинотерапии в истории развивающегося СД позволяет оптимизировать и/или заменить первую фазу инсулиновой секреции;
- контроль гликемии натошак позволяет контролировать общий суточный профиль гликемии;
- в ходе прогрессирования СД наступает период, когда необходимо воспроизвести как базальный, так и прандиальный инсулиновый профиль;
- индивидуализированные цели инсулинотерапии обеспечивают большую безопасность.

Итак, на сегодняшний день можно считать, что споры о том, является ли инсулинотерапия равноправным методом лечения больных СД 2-го типа, закончены. Результаты UKPDS показали, что хороший гликемический контроль, достигнутый благодаря интенсивной терапии, достоверно снижает прогрессирование микрососудистых осложнений СД и риск любого, связанного с СД, фатального исхода. При этом нет различий у пациентов, получающих ПСМ или инсулин. Однако не секрет, что инсулинотерапия – это более сложный метод сахароснижающей терапии, требующий большой отдачи от врача и пациента.

Следует особо подчеркнуть, что при рассмотрении эффективности, переносимости и стоимости различных вариантов лечения СД было показано, что инсулинотерапия является не только самой мощной, но и наиболее экономически выгодной стратегией лечения.

Таблица 1. Ранняя инсулинотерапия при СД 2-го типа

Аргументы за	Аргументы против
Эффективный контроль гликемии с минимумом повышения массы тела	Данные исследований окончательно не подтверждают гипотезу о том, что ранняя инсулинотерапия снижает сердечно-сосудистый риск
Быстрое снятие глюкозотоксичности для стабилизации гликемического контроля	Возможны побочные эффекты, такие как гипогликемия, повышение массы тела
Есть возможность вернуться к пероральной терапии	Усиление канцерогенного риска (?)
Интенсификация терапии для поддержания нормогликемии будет происходить параллельно снижению функции β-клеток поджелудочной железы	Тем не менее, при лечении до цели инсулинотерапия чаще всего необходима!

Современные подходы к диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза

Профессор **М.Б. Анциферов, Н.В. Маркина**

ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы»

Введение

До недавнего времени о первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) говорили как об одном из редких эндокринных заболеваний, которое сопровождается нарушением фосфорно-кальциевого обмена с развитием мочекаменной болезни (МКБ), поражением костной системы с патологическими (низкотравматическими) переломами.

Изменения в представлении об истинной распространенности этого заболевания произошли после широкого внедрения в стандартное биохимическое исследование крови определения общего и ионизированного кальция. Это позволило говорить о ПГПТ как о более распространенном эндокринном заболевании. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ПГПТ колеблется от 3,2 случаев на 100 тыс. жителей в Швейцарии до 7,8 случаев на 100 тыс. жителей в США. Распространенность ПГПТ среди молодых мужчин и женщин практически одинакова, при этом с возрастом у женщин подверженность этому заболеванию становится в 3 раза выше по сравнению с мужчинами. По данным Эндокринологического диспансера (ЭД) Департамента здравоохранения г. Москвы, ПГПТ распространен во всех группах населения, однако отмечается его преобладание в старшей возрастной группе. Наиболее часто ПГПТ диагностируется у женщин в возрасте старше 55 лет. Среди 302 пациентов, обратившихся в ЭД с впервые выявленным ПГПТ, было 290 женщин и 12 мужчин.

Диагностика первичного гиперпаратиреоза

Развитие ПГПТ в 80–85% случаев обусловлено аденомой одной из четырех околощитовидных желез (ОЩЖ), в 10–15% случаев наблюдается гиперплазия одной или нескольких ОЩЖ или множественные аденомы [5]. Топическую диагностику аденомы ОЩЖ проводят с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Информативность этого метода достигает 95%, однако при массе железы менее 0,5 г снижается до 30%. Как правило, аденомы ОЩЖ визуализируются при проведении сцинтиграфии с использованием технетрила. Чувствительность этого метода при аденоме ОЩЖ достигает 100%, а при гиперплазии ОЩЖ – 75%. Эктопиро-

ванная аденома ОЩЖ может наблюдаться в 20% случаев и не всегда выявляется на сцинтиграфии. В этом случае дополнительно проводят мультиспиральную компьютерную томографию органов головы и шеи для выявления аденомы в переднем средостении, перикарде, позадипищеводном пространстве.

Лабораторные методы диагностики ПГПТ основываются на определении паратгормона (ПТГ), свободного и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина, витамина D в крови, кальция и фосфора в суточной моче [3].

Патогенез и клинические проявления костно-висцеральных осложнений первичного гиперпаратиреоза

Основными органами-мишенями, которые поражаются при ПГПТ вследствие избыточной секреции ПТГ и гиперкальциемии, являются костно-мышечная, мочевыделительная системы, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Выявлена прямая взаимосвязь между уровнями ПТГ и кальция и повышением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии.

Поражение костно-мышечного аппарата при ПГПТ проявляется снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и формированием вторичного остеопороза. Развитие остеопороза непосредственно связано с влиянием ПТГ на костную ткань. ПТГ участвует в процессах дифференцировки и пролиферации остеокластов. Под действием лизосомных ферментов и водородных ионов, вырабатываемых зрелыми остеокластами, происходит растворение и деградация костного матрикса. В условиях ПГПТ процессы резорбции костной ткани преобладают над процессами формирования новой костной ткани и являются причиной развития низкотравматических переломов [1, 19].

Опосредованное действие ПТГ на костную ткань связано с его действием на почечные канальцы. ПТГ, снижая реабсорбцию фосфатов в почечных канальцах, усиливает фосфатурию, что приводит к снижению уровня фосфата в плазме крови и мобилизации кальция из костей [20].

Остеопоротические изменения в костях позвоночника варьируют от незначительной деформации костей вплоть до компрессионных переломов. Наибольшие изменения обнаруживаются в костях, имеющих корти-

кальное строение. Как правило, больные предъявляют жалобы на мышечную слабость, боли в костях, частые переломы, уменьшение роста за время заболевания. Риск развития переломов при ПГПТ в 2 раза выше в костях, имеющих как кортикальное, так и трабекулярное строение [25].

Для выявления костных осложнений ПГПТ проводится двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия дистального отдела лучевой кости, поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей. Необходимость включения в исследование дистального отдела лучевой кости обусловлена наиболее значимым снижением МПКТ в этой области при ПГПТ.

При тяжелом манифестном течении ПГПТ рентгенологическое исследование позволяет выявить тяжелые костные нарушения: кистозно-фиброзную остеоидиофию, субпериостальную резорбцию костной ткани. Основной причиной развития висцеральных нарушений на фоне ПГПТ является гиперкальциемия. Повышенная экскреция кальция с мочой приводит к снижению чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону, что проявляется в снижении почечной реабсорбции воды и концентрационной способности почек. Длительно протекающая гиперкальциемия приводит к развитию нефрокальциноза и, как следствие этого, к снижению скорости клубочковой фильтрации и развитию ХПН [19]. Снижение СКФ менее 60 мл/мин является показанием к оперативному лечению ПГПТ. Рецидивирующая МКБ у пациентов с ПГПТ встречается более чем в 60% случаев. Выявление нефролитиаза также является абсолютным показанием к оперативному удалению аденомы ОЩЖ. Несмотря на радикально проведенное лечение, риск развития нефролитиаза сохраняется на протяжении последующих 10 лет.

Всем пациентам с ПГПТ проводят УЗИ почек, определяют скорость клубочковой фильтрации (СКФ) для выявления висцеральных нарушений.

Структурные изменения коронарных сосудов при отсутствии симптомов поражения сердечно-сосудистой системы имеются у пациентов с мягкой формой ПГПТ. Артериальная гипертензия (АГ) выявляется при ПГПТ в 15–50% случаев. При более тяжелом течении ПГПТ поражение сердечно-сосудистой системы сопровождается кальцификацией коронарных артерий и клапанов сердца, гипертрофией левого желудочка. Наряду с гиперкальциемией в механизме развития АГ участвует также повышение содержания внутриклеточного кальция, увеличение активности ренина плазмы, гипомagnesемия и снижение скорости клубочковой фильтрации с развитием ХПН [13,16]. Несколько популяционных исследований подтвердили **прямую зависимость между повышенной заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем ПТГ и кальция в крови** [14].

Заболевания ЖКТ также напрямую связаны с гиперкальциемией, которая приводит к повышению секреции гастрина и соляной кислоты. У 50% больных с ПГПТ отмечается развитие пептических язв желудка и двена-

дцатиперстной кишки. Течение язвенной болезни у пациентов с ПГПТ сопровождается тошнотой, рвотой, анорексией, болью в эпигастриальной области [4]. Для выявления висцеральных желудочно-кишечных осложнений ПГПТ проводят эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС).

Ведение и лечение пациентов с разными формами первичного гиперпаратиреоза

В зависимости от уровня кальция, наличия костных, висцеральных или костно-висцеральных осложнений выделяют манифестную и мягкую формы ПГПТ. Мягкая форма ПГПТ, в свою очередь, подразделяется на малосимптомную и асимптомную формы.

Мягкая форма ПГПТ может быть диагностирована:

- при нормокальциемии или уровне кальция в сыворотке крови, превышающем верхнюю границу нормы не более чем на 0,25 ммоль/л;
- при отсутствии висцеральных проявлений ПГПТ;
- по результатам денситометрии МПКТ снижена по Т-критерию не более чем на 2,5 SD;
- в анамнезе отсутствуют указания на низкотравматичные переломы [3].

В последнее время частота выявления пациентов с мягкой формой ПГПТ возросла до 80% [26].

У 40% пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ в течение 3-летнего периода наблюдения выявлялась выраженная гиперкальциурия с развитием нефролитиаза, отмечалось снижение МПКТ с развитием низкотравматичных переломов. В то же время у большей части пациентов, наблюдавшихся в течение 8 лет, не отмечалось развития костных и висцеральных осложнений ПГПТ [15, 22]. Таким образом, решение об оперативном лечении пациента должно приниматься для каждого конкретного случая. При прогрессировании МКБ, снижении СКФ менее 60 мл/мин, развитии остеопороза или низкотравматичных переломов, а также при отрицательной динамике лабораторных показателей (повышение уровня кальция и ПТГ в сыворотке крови) рекомендовано оперативное лечение [3].

Ведение пациентов с мягкой, малосимптомной формой ПГПТ с остеопенией без переломов в анамнезе, как правило, консервативное. Всем пациентам рекомендуется диета с ограничением употребления кальция до 800–1000 мг/сут и увеличением потребления жидкости до 1,5–2,0 л [23]. Если в процессе динамического наблюдения отмечается снижение МПКТ с развитием остеопороза, пациентам назначают препараты из группы бисфосфонатов. Бисфосфонаты (БФ) представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов. Фосфатные группы БФ имеют две основные функции: связь с клеточным минералом и клеточно-опосредованную антирезорбтивную активность [11]. Основная клетка-мишень для воздействия БФ – остеокласт. При попадании в остеокласт путем эндоцитоза БФ воздействуют на митохондриальный путь – блокируют фермент фарнезилпиро-

фосфат-синтазу, что приводит к торможению модификации сигнальных белков, необходимых для нормальной функции остеокласта, и снижению его резорбтивной активности [10, 12]. Тактика активного наблюдения за пациентами должна обязательно включать в себя контроль таких показателей, как ПТГ, общий и ионизированный кальций, креатинин, суточная экскреция кальция с мочой (1 раз в 3 мес., далее – 1 раз в 6 мес.). Каждые 12 мес. обязательно проводят УЗИ почек, денситометрию [6, 7, 21].

В последнее время появилась возможность лечения вторичного остеопороза у пациентов с ПГПТ с применением моноклональных человеческих антител к RANKL (деносуаб). В отличие от других антирезорбтивных препаратов (бисфосфонатов) деносуаб уменьшает образование остеокластов, не нарушая при этом функцию зрелых клеток. Деносуаб (60 мг x 1 раз в 6 мес.) продемонстрировал лучший результат в плане повышения минеральной плотности кортикальной и трабекулярной костной ткани по сравнению с алендронатом (70 мг x 1 раз в неделю). Назначение деносуаба после терапии бисфосфонатами (алендронатом) приводит к дальнейшему повышению МПКТ [27].

Манифестная форма ПГПТ диагностируется, если:

- уровень общего кальция в крови более чем на 0,25 ммоль/л выше верхней границы нормы;
- имеются костные, висцеральные или костно-висцеральные осложнения ПГПТ.

При уровне кальция выше 3,0 ммоль/л у пациентов возможно развитие психоза [8]. Уровень кальция в диапазоне 3,5–4,0 ммоль/л может стать причиной развития гиперкальциемического криза, при котором летальность достигает 50–60%.

При выявлении манифестной формы ПГПТ с уточненной локализацией аденомы ОЩЖ рекомендовано оперативное лечение. При отрицательных результатах УЗИ и скинтиграфии ОЩЖ, МСКТ органов средостения и шеи у пациентов с высоким уровнем кальция и ПТГ и при наличии костных и висцеральных осложнений возможно оперативное вмешательство с ревизией всех зон возможного расположения ОЩЖ. Для подтверждения успешного удаления аденомы ОЩЖ рекомендуется интраоперационное определение уровня ПТГ [4].

Удаление аденомы ОЩЖ является самым радикальным методом лечения ПГПТ. Послеоперационным осложнением ПГПТ является стойкая или транзиторная гипокальциемия. В связи с этим пациенты длительное время нуждаются в приеме активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и препаратов кальция. В послеоперационном периоде средняя доза альфакальцидола может составлять 1,75 мкг/сут, средняя доза кальция – до 2000 мг/сут. При стойкой нормокальциемии дозы препаратов постепенно снижают до поддерживающих – 1,0–1,5 мкг активных метаболитов витамина D и 1000 мг кальция в сутки [4]. Хирургическое лечение и прием в послеоперационном периоде активных метаболитов витамина D и препаратов кальция приводят к достоверному повышению МПКТ в течение

12 мес. Женщинам в менопаузе с явлениями тяжелого остеопороза после приема препаратов кальция и альфакальцидола в течение года необходимо назначение препаратов из группы бисфосфонатов.

Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПГПТ проводится:

- при рецидивирующем течении гиперпаратиреоза;
- после нерадикально проведенной операции;
- при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания);
- при атипично расположенной аденоме ОЩЖ;
- при невозможности визуализировать аденому на скинтиграфии ОЩЖ, МСКТ органов средостения и шеи.

Пациенты находятся под динамическим наблюдением, визуализирующие исследования аденомы проводятся 1 раз в 12 мес.

При манифестной форме ПГПТ наблюдается высокий уровень кальция в крови. В связи с этим пациентам назначается аллостерический модулятор кальцийчувствительного рецептора (CaSR) – цинакальцет [17, 24]. Начальная доза препарата составляет 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2–4 нед. до достижения целевого уровня кальция. Максимальная доза препарата – 90 мг x 4 р./сут. Препарат принимается перорально во время приема пищи или сразу после него. Доза препарата титруется под контролем уровней общего и ионизированного кальция, экскреции кальция и фосфора с мочой [9, 18].

На фоне 3-летнего применения цинакальцета (30–90 мг/сут) у 65 пациентов с манифестной формой ПГПТ отмечено не только снижение уровня кальция в крови в течение первых 2-х мес., но и удержание полученного результата в течение всего периода наблюдения. Средний уровень общего кальция в крови до лечения составлял 2,91 ммоль/л, через 3 года на фоне лечения – 2,33 ммоль/л ($p < 0,001$; норма – 2,15–2,57 ммоль/л). Также отмечалось уменьшение уровня ионизированного кальция с 1,50 ммоль/л до 1,22 ммоль/л ($p < 0,001$; норма – 1,02–1,30 ммоль/л).

Пациентам с манифестной формой ПГПТ с тяжелыми костными осложнениями для предотвращения дальнейшей потери костной массы и снижения риска переломов назначается антирезорбтивная терапия препаратами из группы бисфосфонатов.

Первичный гиперпаратиреоз в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН-синдром)

Необходимо учитывать, что гиперпаратиреоз, обусловленный аденомой или гиперплазией ОЩЖ, в 1–2% случаев может быть частью синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН-синдром).

Синдром МЭН 1-го типа имеет аутосомно-доминантный тип наследования и связан с мутацией в гене супрессора опухолевого роста в длинном плече 11-й хромосомы. В 90% случаев ПГПТ является первым проявлением заболевания, которое длительное время про-

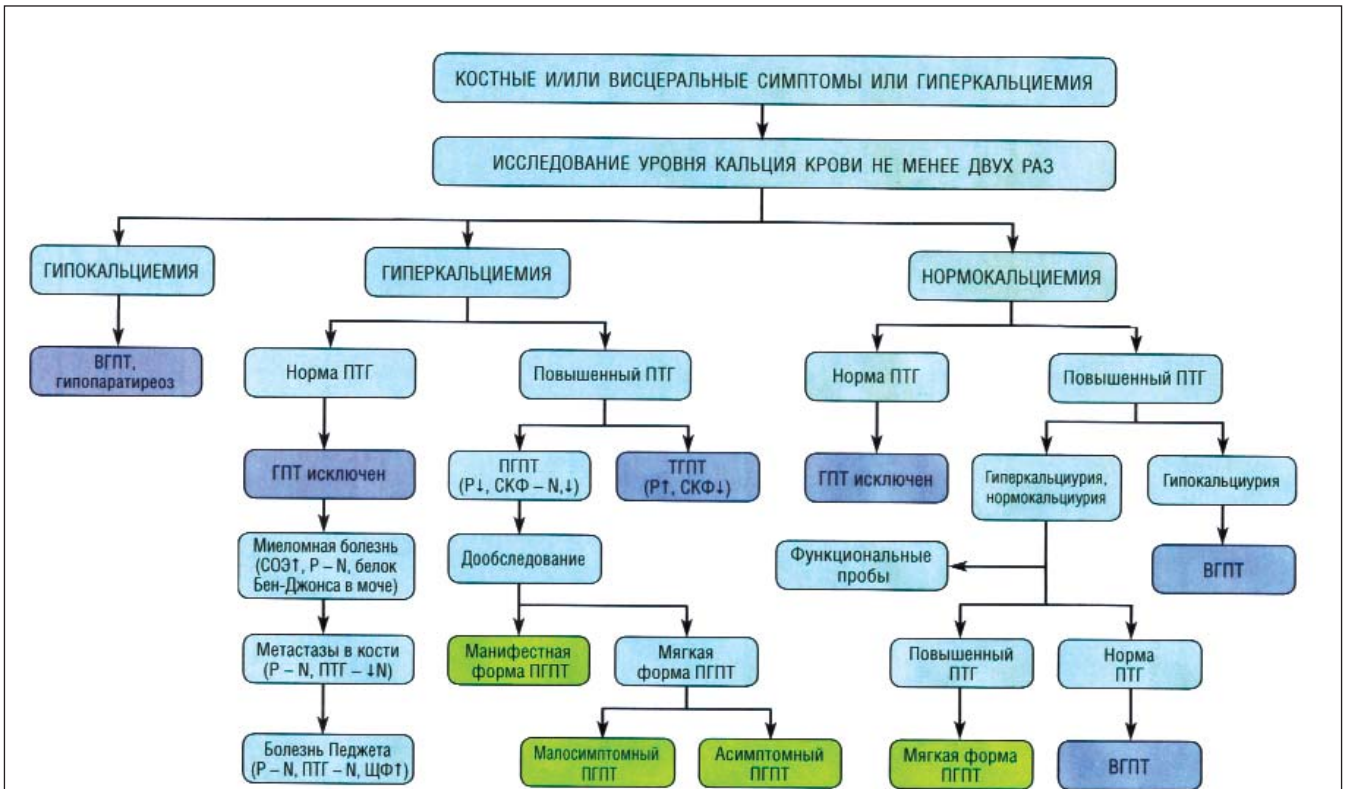


Схема 1. Алгоритмы дифференциальной диагностики ПГПТ
(Л.Я. Рожинская, Н.Г. Мокрышева, Н.С. Кузнецов; ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ).

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз, **ТГПТ** – третичный гиперпаратиреоз, **P** – уровень фосфора в крови, **мСКТ** – мультиспиральная компьютерная томография

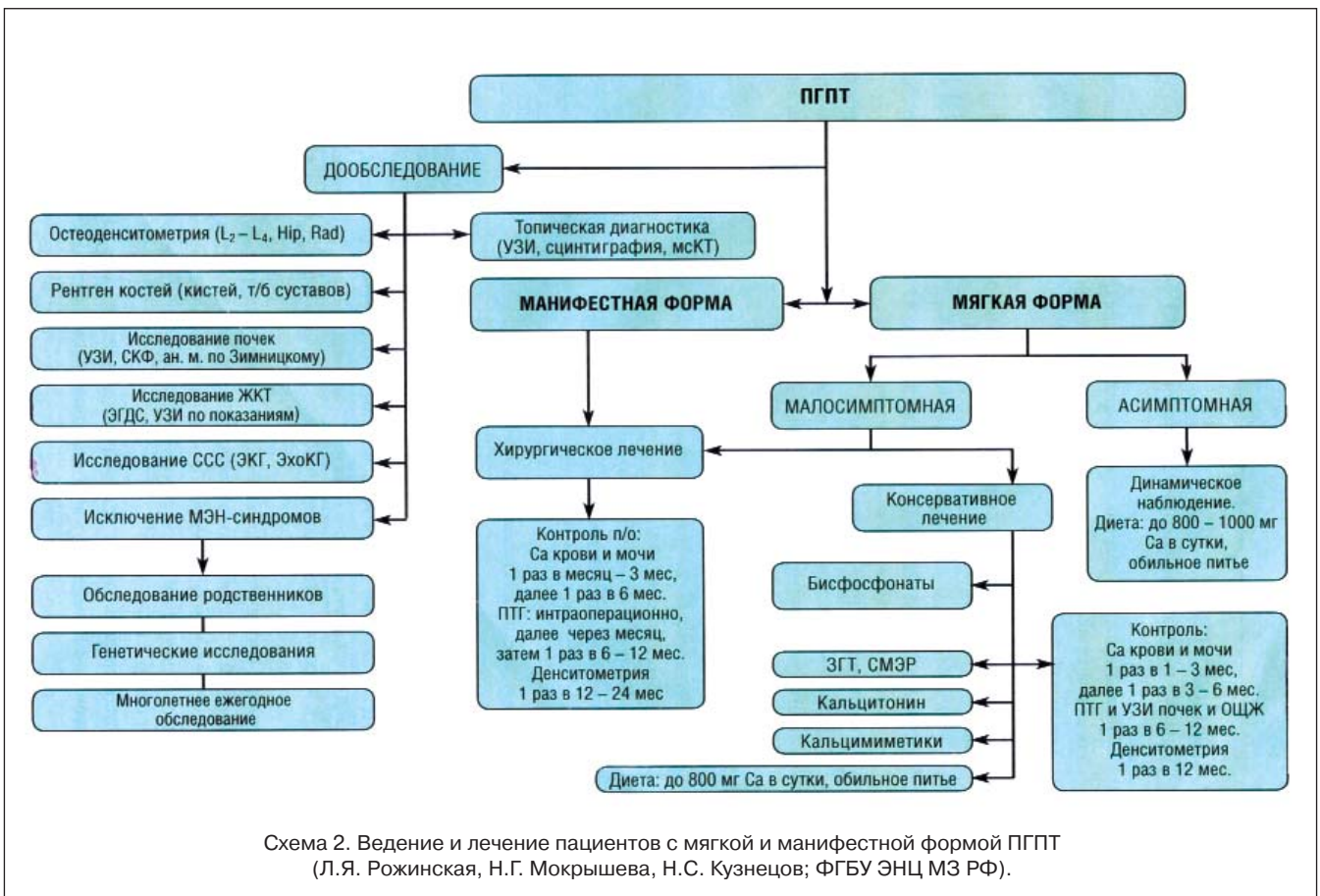


Схема 2. Ведение и лечение пациентов с мягкой и манифестной формой ПГПТ
(Л.Я. Рожинская, Н.Г. Мокрышева, Н.С. Кузнецов; ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ).

текает бессимптомно. Как правило, при синдроме МЭН 1-го типа выявляется эктопированное расположение аденомы ОЩЖ или гиперплазия всех желез. При синдроме МЭН 1-го типа ПГПТ сочетается со множественными образованиями других эндокринных желез: в 70% – с опухолями передней доли гипофиза (пролактинома, соматостатинома, кортикотропинома), в 40% случаев – с островково-клеточными опухолями (инсулинома, глюкагонома, гастринома) [2].

Синдром МЭН 2-го типа – это аутосомно-доминантный, связанный с мутацией гена, RET-синдром. Заболевание характеризуется гиперплазией ОЩЖ, развитием медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы. В 50% случаев передается по наследству.

Заключение

Таким образом, ПГПТ является тяжелым инвалидирующим заболеванием. Выявление ПГПТ на ранних этапах и оперативное удаление аденомы ОЩЖ позволяют предупредить развитие костно-висцеральных осложнений. Вместе с этим, существует группа пациентов, которые не могут быть прооперированы по ряду обстоятельств. Консервативное ведение этих пациентов включает терапию цинакальцетом. При наличии костных осложнений длительно назначаются препараты из группы бисфосфонатов. Пристальное внимание нужно уделять молодым пациентам с впервые выявленным ПГПТ, т. к. он может быть частью синдрома МЭН 1-го или 2-го типов. Алгоритмы дифференциальной диагностики и ведения пациентов с ПГПТ представлены на схемах 1 и 2.

Литература

- Благосклонная Я.В., Шлякто Е. В., Бабенко А. Ю. Эндокринология. СПб, 2007. 189 с.
- Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 23 с.
- Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Кузнецов Н.С. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии: методические рекомендации ФГУ ЭНЦ МЗ РФ. Часть II, гиперпаратиреоз. М., 2009.
- Рожинская Л.Я. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза // Лечащий врач. 2009. - № 3. С. 22–27.
- AAACE/AES position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism // *Endocr. Pract.* 2005. Vol.11. P. 49–54.
- Silverberg S.J. et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 17. P. 1249.
- Khan A.A. et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89 №7. P. 3319–3325.
- Mack L.A. et al. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective // *Surg. Clin. North Am.* 2004. Vol. 84. № 3. P. 803–816.
- Peacock M. et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. №1. P. 135–141.
- Coxon F.P., Thompson K., Rogers M.J. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates // *Current Options Pharmacol.* 2006. Vol. 6. P.307–312.
- Thompson K. et al. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis // *Mol. Pharmacol.* 2006. Vol. 69. № 5. P. 148–152.
- Dunford J.E. et al. Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases // *J. Bone Mineral Research.* 2006. Vol. 21. P. 684–694.
- Gennari C., Nami R., Gonelli S. Hypertension in primary hyperparathyroidism: the role adrenergic and rennin-angiotensin-aldosterone systems // *Mineral and Electrolyte Metabolism.* 1995. Vol. 21. P. 77–81.
- Jorde R., Sundsfjord J., Fitzgerald P., Bona H.K. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases the Tromso study // *Hypertension.* 1999. Vol. 34. P. 484–490.
- Lowe H., Mc Mahon D.J., Rubin M.R. et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical Phenotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 3001–3005.
- Perrier N.D. Asymptomatic hyperparathyroidism: A medical misnomer? // *Surgery.* 2005. Vol. 137. № 2. P. 127–131.
- Marcocci C. et al. Presented at: 10th European Congress of Endocrinology. May 3-7, 2008. Berlin, Germany. Abstract 244 and poster
- Peacock et al. Presented at: 28th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. September 14–19, 2006; Philadelphia, USA. Abstract 1137/ M
- Boonen S. et al. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 151. Iss.3. P.297–304.
- Schlutter K.D. PTH and PTHrP: Similar structures but different functions // *NewsPhysiol. Sci.* 1999. Vol. 14. P. 243–249.
- Silverberg S.J. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism Silverberg S.J., Bilezikian J.P. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 2. Iss.9. P. 494.
- Silverberg S.J., Bilezikian J.P. Incipient "primary hyperparathyroidism: a" forme fruste" of an old disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol.88. P. 5348–5352.
- Bilezikian J.P. et al Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st Century // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 12. P. 5353–5361.
- Shoback D.M. et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 12. P. 5644–5649.
- Vestergaard P., Mollerup C.L., Frokjaer V.G. et al. Cohort study risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism // *BMJ.* 2000. Vol. 321 (7261). P. 598–602.
- Weber T., Keller M., Hense I. et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and neuropsychological symptoms in primary hyperparathyroidism // *World J. Surg.* 2007. Vol. 31. P. 1202–1209.
- Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of Denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // *JBMR.* 2010. Vol. 25. P. 837–846.



165
лет

со дня рождения

В.П. Образцова

- **22–23 мая , Калининград**
XV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.kaliningrad.rnmot.ru
- **29–30 мая , Саранск**
XVI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.saransk.rnmot.ru
- **12–13 июня , Махачкала**
I Съезд терапевтов Республики Дагестан
XVII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.dagestan.rnmot.ru
- **11–12 сентября, Ставрополь**
II Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа
www.stavropol.rnmot.ru
- **18–19 сентября, Новосибирск**
IV Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока
www.novosibirsk.rnmot.ru
- **2–3 октября, Екатеринбург**
II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru
- **12–14 ноября, Москва**
IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

Подробности на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.congress.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru

Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания

З.Н. Бланкова, профессор Ф.Т. Агеев, Е.М. Середенина, О.Ю. Рябцева, О.Н. Свирида, Н.Щ. Иртуганов

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Уже в 60-х годах прошлого века патологоанатомы находили большую распространенность тяжелого коронарного атеросклероза среди больных с гипотиреозом по сравнению с пациентами без тиреоидной дисфункции [1, 2]. Первичный гипотиреоз (состояние, обусловленное недостаточностью функции щитовидной железы) разделяют на манифестный, субклинический и осложненный. При манифестном гипотиреозе в сыворотке крови повышено содержание тиреотропного гормона (ТТГ) и снижено содержание свободного тироксина (св.Т₄). Для субклинического гипотиреоза характерно повышение в сыворотке крови концентрации ТТГ и нормальное содержание св.Т₄. Осложненный гипотиреоз сопровождается кретинизмом, вторичной аденомой гипофиза, тяжелой сердечной недостаточностью, выпотом в серозные полости. К настоящему времени проведено достаточно много исследований, посвященных механизмам влияния сниженной функции щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему. Показано, что гипотиреоз уже на ранней (субклинической) стадии оказывает серьезное влияние на формирование и развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты крупных исследований демонстрируют, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с повышением риска развития ИБС, инфаркта миокарда, ХСН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола, возраста и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Логично предположить, что устранение гипотиреоза на субклинической стадии заболевания, особенно у больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, необходимо и вполне оправданно. Однако именно по поводу назначения заместительной терапии левотироксином этой категории пациентов до настоящего времени есть разногласия ученых, особенно если уровень ТТГ у пациентов повышен <10 мЕд/л (табл. 1).

Между тем, распространенность гипотиреоза, по данным разных авторов, в среднем составляет 2–6%, а у женщин старшего возраста распространенность всех форм гипотиреоза может достигать даже более 20%.

Показатель	Норма*
ТТГ	0,4–4,0 мЕд/л
Свободный Т ₄	10–23 нмоль/л
Свободный Т ₃	5,4–12,3 нмоль/л

*-варьирует в разных лабораториях

Субклинический гипотиреоз встречается чаще манифестного: у 7–10% женщин и 2–3% мужчин [4–7].

Механизмы влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему

К настоящему времени изучено, что на сердечно-сосудистую систему тиреоидные гормоны оказывают влияние посредством ядерных и неядерных механизмов [8]. Тиреоидные гормоны (трийодтиронин, или Т₃, и тетраiodтиронин, или тироксин, Т₄) имеют рецепторы внутри клеток, в ядрах. Т₃ называют истинным гормоном, а Т₄ – прогормоном. Более половины Т₄ разрушается с образованием Т₃, который к тому же в 3–4 раза активнее и обладает в 10 раз большим сродством к ядерным рецепторам. Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию многих генов в кардиомиоцитах, кодирующих структурные и регуляторные белки. Так, Т₃ влияет на экспрессию генов тяжелых цепей миозина, увеличивая синтез обладающих большей АТФ-азной активностью α-цепей и снижая синтез β-цепей [9]. Т₃ также активирует транскрипцию гена, кодирующего Са²⁺-АТФ-азу саркоплазматического ретикула, влияя таким образом на сокращение и расслабление миокарда [10]. Тиреоидные гормоны уменьшают экспрессию молекул фосфоламбана (белка, подавляющего активность Са²⁺-АТФ-азы) [11]. Т₃ регулирует β1-адренергические рецепторы, К/Na АТФазу, К-зависимые каналы, образование натрийуретических пептидов [8, 12]. Кроме того, Т₃ модулирует экспрессию ангиотензиновых рецепторов в гладкомышечных клетках [13].

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов на кардиомиоциты и периферическое сосудистое сопротивление не предполагают связывания с ядерными рецепторами [14]. Эти эффекты развиваются довольно быстро и обусловлены влиянием на транспорт ионов кальция, натрия и калия через клеточную мембрану, а также транспорт глюкозы, функции митохондрий и различные внутриклеточные сигнальные пути [12, 14]. Тиреоидные гормоны участвуют в процессах ангиогенеза в сердце взрослого человека, стимулируя рост артериол в сердце [15, 16] (при этом задействованы как геномные, так и негеномные механизмы) [17]. В тиреоидиндуцированный ангиогенез вовлечены сосудистый эндотелиальный фактор роста и фактор роста фибробластов [18].

Гемодинамические эффекты Т₃ изучены довольно подробно. Т₃ снижает общее периферическое сосуди-

стое сопротивление, что вызывает рефлекторный положительный хронотропный и инотропный эффекты. В результате прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки и повышения синтеза оксида азота эндотелиальными клетками происходит снижение среднего артериального и диастолического давления (после нагрузки на левый желудочек). Это, в свою очередь, приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, увеличению реабсорбции натрия и воды в почках и повышению объема циркулирующей крови и уровня преднагрузки на левый желудочек [19]. Таким образом, T_3 , за счет значимого снижения периферического сосудистого сопротивления (до 50% от исходного уровня), с одной стороны, и увеличения венозного возврата к сердцу, с другой, – повышает сердечный выброс. При гипотиреозе сердечный выброс может быть снижен на 30–40%. Для гипотиреоза характерно существенное повышение сосудистого сопротивления (до 30% от нормального уровня), что приводит к повышению диастолического артериального давления.

Влияние тиреоидных гормонов на деятельность сердечно-сосудистой системы трудно переоценить, и их недостаток не может не отражаться на сердечно-сосудистой заболеваемости. Высокий уровень ТТГ (>10 мМЕ/мл) по праву можно причислить к факторам риска ИБС, инфаркта миокарда, ХСН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Рассмотрим вклад гипотиреоза в формирование самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Атеросклероз, ИБС и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

Изучение причин большей распространенности коронарного атеросклероза у больных гипотиреозом по сравнению с пациентами с эутиреозом привело к целому ряду исследований, посвященных влиянию тиреоидных гормонов на синтез липидов.

К настоящему времени выяснено, что тиреоидные гормоны индуцируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазу, участвуя тем самым в процессе первого этапа синтеза холестерина. Также трийодтиронин регулирует работу рецепторов ЛПНП, контролируя активность ответственных за них генов [20], и защищает ЛПНП от окисления [21]. Важно и то, что тиреоидные гормоны стимулируют преобразование холестерина в желчные кислоты. Установлено, что T_3 регулирует активность холестерин-7 α -гидроксилазы – ключевого фермента в синтезе желчных кислот, что в условиях гипотиреоза замедляет распад холестерина в печени и способствует повышению его уровня в крови [22, 23].

Salter A. и соавт. было показано, что тиреоидные гормоны увеличивают захват ЛПНП гепатоцитами [24]. Для гипотиреоза свойственно снижение плотности рецепторов ЛПНП на гепатоцитах [25, 26]. Выяснено также, что уже на стадии субклинического гипотиреоза обнаруживаются более высокие по сравнению с контролем концентрации липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), известной как маркер ИБС [27],

и снижение активности HDL Lp-PLA2 [28], которая ассоциируется с атерогенным эффектом ЛПНП [29].

Таким образом, **недостаток тиреоидных гормонов приводит к гиперхолестеринемии**, и она является характерным симптомом гипотиреоза; при этом, чем выше уровень ТТГ, тем выше содержание холестерина [30]. Кроме того, трийодтиронин осуществляет ап-регуляцию аполипопротеина А, играющего главную роль в контроле уровня триглицеридов [31].

Связь между субклиническим гипотиреозом и дислипидемией подтверждена в многочисленных исследованиях, при этом она становится наиболее очевидной при уровне ТТГ более 10 МЕд/л [32]. Практически у всех больных с гипотиреозом, в т. ч. и субклиническим, встречаются нарушения липидного обмена: повышенный уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [33, 34]. Результаты норвежского популяционного исследования **HUNT** демонстрируют, что у лиц без заболеваний щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета связь между уровнем ТТГ и липидами крови обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ: чем выше содержание ТТГ, тем выше уровень холестерина [34].

Дислипидемия при субклиническом гипотиреозе носит атерогенный характер. В вышеописанном исследовании HUNT обнаружена положительная связь между уровнем ТТГ в пределах референсных значений и риском смерти от ИБС у женщин без заболеваний щитовидной железы [35]. В крупных исследованиях было показано, что дислипидемия, связанная с гипотиреозом, повышает риск развития атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда [36]. В ходе метаанализа исследований, проведенных с 1950 г. по май 2010 г. с участием 55 287 больных субклиническим гипотиреозом из США, Европы, Австралии, Бразилии и Японии, было продемонстрировано повышение у них относительного риска развития ИБС и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола, возраста и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. При этом авторами делается акцент на том, что такие выводы справедливы в большей степени для пациентов с высоким уровнем ТТГ – 10 mIU/L и более. Общая смертность у больных субклиническим гипотиреозом по результатам этого метаанализа не возрастает [37].

Вероятно, гиперлипидемия, свойственная гипотиреозу даже на начальных стадиях заболевания, является не единственным фактором, способствующим развитию ИБС. Исследователями изучаются различные взаимосвязи гипотиреоза с известными факторами риска ИБС и сердечно-сосудистой смертности, в т. ч. с сахарным диабетом. Как было показано зарубежными учеными, субклинический гипотиреоз ассоциируется с повышением уровня инсулинорезистентности, которая объясняется нарушением транспорта инсулина, а также кальций-индуцированной резистентностью [38, 39].

В последние годы огромное значение уделяется изучению ранних предикторов эндотелиальной дисфунк-

ции – С-реактивного белка и гомоцистеина, поскольку показано влияние повышенного содержания этих показателей на увеличение сердечно-сосудистого риска [40, 41]. Имеется ряд работ, посвященных влиянию гипотиреоидного статуса на содержание СРБ и гомоцистеина. С. Jublanc и соавт. выявлена отрицательная корреляция между уровнями св.Т₄ и высокочувствительного С-реактивного белка [42], а по данным М. Christ-Crain и соавт., у больных с субклиническим гипотиреозом наблюдаются более высокие концентрации этого белка, при этом выявлена зависимость концентрации гомоцистеина от уровня св.Т₄. Однако заместительная терапия левотироксином в этой работе не повлияла на уровень СРБ и гомоцистеина [43]. Корреляция между уровнями ТТГ, СРБ и гомоцистеина наблюдалась в работе А. GURSOY и соавт. [44]. Однако справедливости ради стоит отметить, что встречаются и такие работы, где не выявлено повышения уровней СРБ и гомоцистеина у больных субклиническим гипотиреозом по сравнению с больными без тиреоидной патологии [45].

Кроме описанных выше взаимосвязей, гипотиреоз сопровождается гиперкоагуляцией и снижением фибринолитической активности плазмы [46, 47], что также может способствовать прогрессированию ИБС.

Артериальная гипертензия и функциональное состояние сосудов

Почти у 30% больных гипотиреозом повышено диастолическое артериальное давление. Диастолическая артериальная гипертензия при гипотиреозе встречается в 3 раза чаще, чем у лиц без заболеваний щитовидной железы [8]. Показано, что у больных с гипотиреозом артериальная гипертензия протекает в условиях низкого содержания ренина в сыворотке и носит натрийзависимый характер [48, 49]. Ассоциация субклинического гипотиреоза и артериальной гипертензии показана в целом ряде исследований [50, 51]. Стоит отметить, что в литературе описаны исследования, в которых не было обнаружено связи между наличием у пациентов субклинического гипотиреоза и АГ [52]. Тем не менее, в проведенном в 2010 г. китайскими исследователями метаанализе 7 перекрестных исследований, посвященных изучению влияния субклинического гипотиреоза на артериальное давление, было продемонстрировано, что он ассоциируется с повышенным уровнем как САД, так и ДАД [53]. В двух норвежских исследованиях Tromso и HUNT выявлено, что повышение уровня ТТГ даже в пределах нормальных значений ассоциируется с увеличением артериального давления [54, 55].

Развитие артериальной гипертензии при гипотиреозе связывают прежде всего с эндотелиальной дисфункцией и нарушением расслабления гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к росту периферического сопротивления сосудов [56].

В ряде работ описано утолщение комплекса интима-медия у страдающих СГ лиц по сравнению со здоровыми участниками исследования [57, 58]. Авторы недавнего метаанализа 8 исследований (2013 г.), посвя-

щенных оценке связи утолщения комплекса интима-медия с субклиническим гипотиреозом, пришли к выводу о наличии ассоциации субклинического гипотиреоза с увеличением ТИМ в сонных артериях, что может быть связано с повышением уровня ТТГ, дислипидемией и гипертензией. Отмечено, что выводы в большей мере справедливы для лиц с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л, т. к. при меньших значениях ТТГ наблюдается значительная гетерогенность результатов [59]. Увеличение ТИМ может, в свою очередь, приводить к повышению ее жесткости, которое обнаруживается уже на стадии СГ и проявляется увеличением как скорости пульсовой волны [60], так и индекса прироста давления в аорте [61, 62].

Характерное для гипотиреоза повышение периферического сосудистого сопротивления также оказывает свое негативное влияние на артериальную жесткость. В ряде работ было показано улучшение характеристик сосудистой ригидности при назначении ГЗТ пациентам с субклиническим гипотиреозом без сердечно-сосудистых заболеваний [61, 63], что свидетельствует об обратимости этого патологического процесса при нормализации тиреоидного статуса.

Целым рядом исследователей было показано, что при гипотиреозе имеется нарушение эндотелиальной функции. Причем в исследовании J. Lekakis и соавт. было показано, что эндотелиальная дисфункция обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ и ухудшается по мере возрастания уровня ТТГ [64]. Состояние эндотелия при гипотиреозе, в т. ч. субклиническом, улучшается при назначении заместительной терапии левотироксином и связано с нормализацией образования NO-синтазы. Так, в работе S. Taddei и соавт. при изучении влияния ГЗТ на состояние эндотелия у больных субклиническим гипотиреозом без сердечно-сосудистой патологии было показано, что улучшение его свойств объясняется именно восстановлением выработки NO-синтазы [65].

Хроническая сердечная недостаточность

Около 30% всех больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеют низкий уровень Т₃ [66, 67]. Важно, что у больных с ХСН низкий уровень Т₃ является предиктором смертельного исхода от любых причин и по причине сердечно-сосудистых заболеваний [68]. Показано, что чем ниже уровень Т₃ в сыворотке больного с хронической сердечной недостаточностью, тем выше функциональный класс заболевания [66]. Синдром низкого Т₃ связан, с одной стороны, с уменьшением активности 1,5'-дейодиназы и, как следствие, уменьшением превращения Т₄ в Т₃, и, с другой стороны, с увеличением активности 3,5'-дейодиназы, которая превращает Т₄ в неактивный правовращающий Т₃-гТ₃ (реверсированный Т₃) [69]. Однако описанный синдром предполагает нормальное содержание Т₄ и ТТГ и не имеет отношения к гипотиреозу, о котором идет речь в данной статье.

Гипотиреоз, в т. ч. субклинический, ассоциируется с повышением риска развития ХСН. Согласно данным ис-

следования **Cardiovascular Health Study**, высокий уровень ТТГ можно рассматривать в качестве фактора риска развития сердечной недостаточности. В рамках этого исследования изучалась частота развития сердечно-сосудистых осложнений у более чем 3 тыс. больных старше 65 лет с субклиническим гипотиреозом, но без сердечной недостаточности [70]. Через 12 лет наблюдения сердечная недостаточность развилась у 736 участников исследования, при этом значительно чаще она встречалась у больных с исходно высоким уровнем ТТГ (≥ 10 МЕ/л) по сравнению с лицами с нормальным или незначительно повышенным уровнем ТТГ (соответственно 4,2% и 2,3% в год; $p=0,01$). Больные с ТТГ ≥ 10 МЕ/л исходно характеризовались более высокой скоростью раннего трансмитрального кровотока (80 см/с и 72 см/с соответственно; $p=0,002$). Спустя 5 лет в подгруппе лиц с высоким уровнем ТТГ отмечалось увеличение массы миокарда левого желудочка. Важно отметить, что в случае менее выраженного повышения уровня ТТГ (от 4,5 до 9,9 МЕ/л) риск развития сердечной недостаточности был таким же, как у лиц с нормальным содержанием ТТГ.

Для оценки прогностической значимости уровня ТТГ в условиях сердечной недостаточности M. Lacoviello и соавт. обследовали 338 больных с ХСН и субклиническим гипотиреозом. В исследовании было показано, что даже небольшое повышение содержания ТТГ в сыворотке крови больных ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН [71].

Особого внимания клиницистов заслуживает тот факт, что тиреоидные гормоны вмешиваются в синтез маркера наличия и тяжести течения ХСН – Ntpro-BNP [72, 73]. Так, для гипотиреоза характерно снижение уровня Ntpro-BNP, а для гипертиреоза – повышение концентрации Ntpro-BNP в сыворотке крови больных [74–76]. Терапия левотироксином сопровождается повышением содержания Ntpro-BNP у больных ХСН [76, 77], поэтому оценивать уровень Ntpro-BNP целесообразно в состоянии эутиреоза [78].

Качество жизни у больных субклиническим гипотиреозом

Головной мозг очень чувствителен к недостатку тиреоидных гормонов. Почти у 50% больных субклиническим гипотиреозом наблюдаются психологические нарушения, иногда достигающие выраженной депрессии [79, 80]. В одном из исследований было показано, что в половине случаев у больных с рефрактерной депрессией встречался субклинический гипотиреоз [81]. К настоящему времени не изучены механизмы влияния тиреоидных гормонов на психологический статус. Многие авторы считают, что субклинический гипотиреоз не столько является самостоятельной причиной развития депрессии, сколько способен снижать порог развития депрессивных состояний.

Последние годы исследователи уделяют большое внимание показателям качества жизни при различных нарушениях в работе щитовидной железы (ЩЖ) [82]. Так, в работе S. Gulseren и соавт. было показано, что у пациен-

тов с субклиническим гипотиреозом наряду с больными с манифестным гипо- и гипертиреозом наблюдалось существенное снижение показателей, оценивающих качество жизни. При этом достижение больными эутиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином сопровождалось улучшением не только качества жизни, но уменьшением количества баллов в вопросниках по тревоге и депрессии [83]. Однако при проведении метаанализа исследований, направленных на изучение необходимости и целесообразности заместительной терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе, не было показано улучшения качества жизни у таких больных при нормализации у них тиреоидного статуса [84].

Скрининг тиреоидных гормонов и необходимость терапии субклинического гипотиреоза

Вопросы целесообразности скринингового определения содержания гормонов ЩЖ, нормальных значений ТТГ и необходимости лечения субклинического гипотиреоза в настоящее время являются предметом оживленных дискуссий. Американская тиреидологическая ассоциация рекомендует скрининг ТТГ лицам старше 35 лет с интервалом в 5 лет [85]. Необходимость лечения манифестного гипотиреоза левотироксином ни у кого не вызывает сомнений. Целесообразность заместительной терапии левотироксином у пациентов с субклиническим гипотиреозом не столь очевидна. При небольшом повышении уровня ТТГ (4,5–10 мIU/L) мнения экспертов о необходимости и безопасности заместительной терапии левотироксином расходятся, особенно это касается пациентов с сочетанием субклинического гипотиреоза и сердечно-сосудистых заболеваний. «Некоторые считают необходимым лечение при наличии факторов риска, другие так не считают», – пишет исследователь в этой области M.D. Ringel [86]. В Клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых указано, что заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (ТТГ > 10 мЕд/л) и двукратном выявлении уровня ТТГ 5–10 мЕд/л. При этом уточняется, что пациентам старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином назначается при хорошей переносимости препарата и отсутствии декомпенсации данных заболеваний [87].

Таким образом, назначение левотироксина пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и субклиническим гипотиреозом, протекающим с небольшим повышением уровня ТТГ, строго не рекомендовано и происходит на усмотрение эндокринолога. Отсутствие рекомендаций об обязательной заместительной терапии левотироксином у больных субклиническим гипотиреозом обусловлено тем, что до настоящего времени целесообразность и безопасность терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе (особенно в условиях небольшого повышения уровня ТТГ), а также ее влияние на сердечно-сосудистые исходы однозначно не доказаны.

Субклинический гипотиреоз при отсутствии лечения нередко переходит в манифестный гипотиреоз. Так, по данным A.D. Toft, явный гипотиреоз развился в течение 4–8 лет у 20–50% больных с субклиническим гипотиреозом [88], хотя в ряде случаев субклинический гипотиреоз имеет транзиторное течение [89]. По результатам популяционного норвежского исследования HUNT, **уровень ТТГ даже в пределах референсных значений имеет сильную положительную корреляцию с риском развития гипотиреоза в будущем** [90].

Результаты исследований, посвященных влиянию заместительной терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе на нарушенные параметры эндотелиальной функции и жесткости артериальной стенки, свидетельствуют об обратимости этих изменений [60, 65]. Т. Nagasaki и соавт. подтвердили обратимость нарушения жесткости в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по влиянию терапии левотироксином на артериальную жесткость и показали, что значения скорости пульсовой волны уменьшаются при восстановлении эутиреоидного статуса [63]. В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании, выполненном Razvi и соавт. и включавшем 100 человек без сердечно-сосудистой патологии, показано, что терапия субклинического гипотиреоза левотироксином в дозе 100 мг по сравнению с плацебо достоверно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет скорректировать гиперлипидемию и эндотелиальную дисфункцию, а также улучшает качество жизни таких больных [91]. По мере нормализации гормонального статуса у пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдается улучшение диастолической функции левого желудочка [92]. В НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова было проведено исследование, по результатам которого было показано, что даже у пациентов с ХСН, протекающей в условиях нормальной систолической функции левого желудочка, в сочетании с субклиническим гипотиреозом возможно улучшение клинического статуса, качества жизни, артериального давления, эндотелиальной функции, жесткости артерий и диастолической функции левого желудочка при достижении ими эутиреоза [93, 94].

Результаты обзора рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященные оценке эффективности заместительной терапии тироксином у больных с субклиническим гипотиреозом, проведенного под эгидой Кокрановской лаборатории, показали, что терапия левотироксином у таких пациентов не оказывала значимого влияния на симптомы гипотиреоза, качество жизни, содержание липидов в сыворотке крови, а также сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность по сравнению с таковыми в группе пациентов, принимавших плацебо. При этом авторами анализа отмечено, что имеются доказательства улучшения некоторых параметров диастолической функции у пациентов с субклиническим гипотиреозом, принимавших заместительную терапию левотироксином [95].

Однако этот метаанализ был проведен в 2007 г. и не включал в себя крупное английское исследование, ре-

зультаты которого были опубликованы в мае 2012 г. В нем изучалось влияние терапии левотироксином на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных субклиническим гипотиреозом. В исследовании участвовали 3093 пациента в возрасте 40–70 лет (группа А) и 1642 больных старше 70 лет (группа В). Уровень ТТГ больных в данной работе был в пределах 5,01–10,0 мЕд/л. Медиана наблюдения составила 7,6 лет; 52,8% и 49,9% пациентов из групп А и В соответственно принимали левотироксин. В группе А сердечно-сосудистые события имели место у 4,2% пациентов из подгруппы, принимавшей заместительную терапию левотироксином, и у 6,6% пациентов из подгруппы, не принимавшей заместительную терапию левотироксином (HR, 0,61; 95% CI, 0,39–0,95). Среди престарелых пациентов группы В наблюдалась противоположная ситуация: сердечно-сосудистые события развились у 12,7% пациентов из подгруппы, принимавшей заместительную терапию левотироксином, и у 10,7% пациентов из подгруппы, не принимавшей левотироксин (HR, 0,99; 95% CI, 0,59–1,33). Таким образом, авторы пришли к выводу, что у пациентов в возрасте 40–70 лет, страдающих субклиническим гипотиреозом с небольшим повышением уровня ТТГ, терапия левотироксином снижает риск развития сердечно-сосудистых событий [96]. P.W. Rosario и соавт. провели интересное исследование (n=252), в котором показали, насколько часто придется назначать заместительную терапию левотироксином всем небеременным женщинам с уровнем ТТГ в диапазоне от 4,0 до 10,0 мЕд/л при наличии у них либо антител к тиреопероксидазе, либо одного классического фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, повышение уровня ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, курение или семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний) или одного симптома гипотиреоза, который не мог быть объяснен никакими другими причинами. Оказалось, что левотироксин придется назначать 92% таких женщин [97].

Проблема референсных пределов ТТГ

Отдельного рассмотрения требует вопрос о нормальных значениях уровня ТТГ, а, соответственно, и целевого уровня этого гормона в сыворотке крови больных, принимающих заместительную терапию левотироксином по поводу гипотиреоза. В последние годы референсному интервалу ТТГ и особенно его верхнему пределу, используемому в настоящее время (4,0–5,0 мЕд/л), уделяется огромное значение [98]. В популяции уровень ТТГ в интервале 2,0–4,0 мЕд/л встречается лишь у 5%, у остальных людей уровень ТТГ не превышает 2 мЕд/л [99]. Поэтому в последние годы проводятся крупные многоцентровые исследования, направленные на изучение верхненормального диапазона уровня ТТГ. В исследовании **NHANES III** было продемонстрировано, что уровень ТТГ между 2,5 и 5,0 мЕд/л определяется только примерно у 5% популяции [100]. Результаты исследования **SHIP** свидетельствуют о том, что верхний предел для уровня ТТГ в среднем равен 2,2 мЕд/л [101]. При этом в двух датских исследованиях референсный

диапазон для уровня ТТГ составил 0,4–3,6 мЕд/л и 0,4–4,07 мЕд/л соответственно [102, 103]. При анализе результатов этих исследований показано, что нижняя точка разделения референсного интервала ТТГ находится в интервале 0,2–0,4 мЕд/л, а верхний предел для нормального уровня ТТГ становится равным 2,5–3,0 мЕд/л (при использовании в качестве модели нормального распределения) [98].

К сожалению, к настоящему времени нет достаточной доказательной базы для определения верхненормального уровня ТТГ с учетом его влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность. Нет также весомых оснований для создания рекомендаций по назначению левотироксина всем больным с субклиническим гипотиреозом. Вероятно, назрела необходимость проведения крупных исследований, посвященных проблемам терапии субклинического гипотиреоза. Однако на сегодняшний день мы больше не можем не учитывать факт гипотиреоза уже на его субклинической стадии, прогнозируя риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациента.

Литература

1. Vanhaelst L., Neve P., Chailly P., Bastenie P.A. Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema // *Lancet*. 1967. Vol. 14. № 2. P. 800–802. Steinberg A. D. Myxoedema and coronary artery disease – a comparative autopsy study // *Ann. Intern. Med.* 1968. Vol. 68. № 2. P. 338–344.
2. Steinberg A.D. Myxoedema and coronary artery disease – a comparative autopsy study // *Ann. Intern. Med.* 1968. Vol. 68. № 2. P. 338–344.
3. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // *JAMA*. 2010. Vol. 304(12). P. 1365–1374.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado Thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. P. 526–534.
5. Fadeyev V., Zakharova S., Artemova A. et al. The epidemiology of the thyroid disorders in the elderly: results of screening in nursing homes in Moscow // *Turkish J. Endocrinol. and Metab.* 2004. Vol. 8 (Suppl. 1). P. 142 Abstracts of the 30th annual meeting of the European Thyroid Association.
6. Wilson S., Parle J.V., Roberts L.M. et al. Birmingham Elderly Thyroid Study Team. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91(12). P. 4809–4816.
7. Hak A.E., Pols A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132(4). P. 270–278.
8. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart // *Circulation*. 2007. Vol. 116(15). P. 1725–1735.
9. Everett A., Umeda P., Sinha A. et al. Expression of myosin heavy chains during thyroid hormone-induced cardiac growth // *Fed. Proc.* 1986. Vol. 45. P. 2568–2572.
10. Rohrer D., Dillman W. Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the rat heart // *J. Biol. Chem.* 1988. Vol. 263. P. 6941–6944.
11. Ojamaa K., Kenessey A., Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart // *Endocrinol.* 2000. Vol. 141. P. 2139.
12. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G. & Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system // *Recent Progress in Hormone Research*. 2004. Vol. 59. P. 31–50.
13. Fukuyama K. et al. Downregulation of vascular angiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. P. 598–603.
14. Davis P.J., Leonard J.L., Davis F.B. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone // *Frontiers in Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29. P. 211–218.
15. Tomanek R.J., Busch T.L. Coordinated capillary and myocardial growth in response to thyroxine treatment // *Anatomic. Record*. 1998. Vol. 251. P. 44–49.
16. Liu Y., Sherer B.A., Redetzke R.A., Gerdes AmM. Regulation of arteriolar density in adult myocardium during low thyroid conditions // *Vascular. Pharmacol.* 2010. Vol. 52. P. 146–150.
17. Luidens M.K., Mousa S.A., Davis F.B. et al. Thyroid hormone and angiogenesis // *Vascular Pharmacol.* 2010. Vol. 52. P. 142–145.
18. Anjos-Ramos L., Carneiro-Ramos M.S., Diniz G.P. et al. Early cardiac hypertrophy induced by thyroxine is accompanied by an increase in VEGF-A expression but not by an increase in capillary density // *Virchows Archiv*. 2006. Vol. 448. P. 472–479.
19. Biondi B., Palmieri E., Lombardi G. et al. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 968.
20. Bakker O., Hudig F., Meijssen S., Wiersinga W.M. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 249. P. 517–521.
21. Faure P., Ozil L., Artur Y., Chomard P. Thyroid hormone (T3) and its acetic derivative (TA3) protect low-density lipoproteins from oxidation by different mechanisms // *Biochimie*. 2004. Vol. 86. P. 411–418.
22. Rush J.M. Danzi S., Klein I. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy // *Endocrinologist*. 2006. Vol. 16. P. 279–285.
23. Drover V.A.B., Agellon L.B. Regulation of the human cholesterol 7-hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mice // *Endocrinol.* 2004. Vol. 145. P. 547–581.
24. Salter A., Fischer S., Brindley D. Interaction of triiodothyronine, insulin, and dexamethasone on the binding of human LDL to rat hepatocytes in monolayer culture // *Atherosclerosis*. 1988. Vol. 71. P. 77–80.
25. Scarabottolo L., Trezzi E., Roma P., Catapano A. Experimental hypothyroidism modulates the expression of low density lipoprotein receptor by the liver // *Atherosclerosis*. 1986. Vol. 59. P. 329–333.
26. Gross G., Sykes M., Arellano R. et al. HDL clearance and receptor-mediated catabolism of LDL are reduced in hyperthyroid rats // *Atherosclerosis*. 1987. Vol. 66. P. 269–275.
27. Packard C.J., O'Reilly D.S., Caslake M.J. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1148–1155.
28. Milionis H.J., Tambaki A.P., Kanioglou C.N. et al. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect // *Thyroid*. 2005. Vol. 15. P. 455–460.
29. Mertens A., Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis // *FASEB J*. 2001. Vol. 15. P. 2073–2084.
30. Cappola A., Lanenson P. Hypothyroidism and atherosclerosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 2438–2440.
31. Prieur X., Huby T., Coste H. et al. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5 // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 2753–2743.
32. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA*. 2004. Vol. 291. P. 228–238.
33. Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 260. P. 53.
34. Asvold B.O., Vatten L.J., Nilsen T.I., Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 156(2). P. 181–186 (33).
35. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I. et al. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168(8). P. 855–860.
36. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 2467–2472.
37. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // *JAMA*. 2010. Vol. 304(12). P. 1365–1374.
38. Maratou E., Hadjidakis D.J., Kollias A. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160. P. 785–790.
39. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis // *Thyroid*. 2004. Vol. 14. P. 443–446.
40. Mendall M.A., Strachman D.P., Butland B.K. et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in man // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 1584–1590.
41. Selhub J., Jacques P.F., Bostom A.G. et al. Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid artery stenosis in the Framingham Study population // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126. № 4. P. 1258S–1265S.
42. Jublanc C., Bruckert E., Giral P. et al. Relationship of circulating C-reactive protein levels to thyroid status and cardiovascular risk in hyperlipidemic euthyroid subjects: low free thyroxine is associated with elevated hsCRP // *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 172. P. 7–11
43. Christ-Crain M., Meier C., Guglielmetti M. et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 166. P. 379–386.
44. Gursoy A., Ozduman Cin M., Kamel N., Gullu S. Which thyroid-stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60(6). P. 655–659.
45. Luboshitzky R., Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism // *Neuroendocrinol. Lett.* 2004. Vol. 25(4). P. 262–266.
46. Cantark Z., Cetinarslan B., Tarkun I. et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism // *Thyroid*. 2003. Vol. 13(10). P. 971–977.
47. Erem C. Thyroid disorders and hypercoagulability // *Semin. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 37(1). P. 17–26.
48. Laragh J.H., Sealey J.E. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT // *Am. J. Hypertens.* 2003. Vol. 16. P. 407–415.

49. Marcisz C., Jonderko G., Kucharz E.J. Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy // *Am. J. Hypertens.* 2001. Vol. 14. P. 995–1002.
50. Volzke H, Alte D, Dorr M, et al. The association between subclinical hypothyroidism and blood pressure in a population-based study // *J. Hypertens.* 2006. Vol. 24. P. 1947–1953.
51. Velkoska Nakova V., Krstevska B., Bosevski M. et al. Dyslipidaemia and hypertension in patients with subclinical hypothyroidism // *Prilozi.* 2009. Vol. 30(2). P. 93–102.
52. Duan Y., Peng W., Wang X. et al. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure // *Endocrine.* 2009. Vol. 35. P. 136–142.
53. Cai Y., Ren Y., Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data // *Hypertens Res.* 2011. Jul 28.
54. Iqbal A., Figsenschau Y., Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study // *J. Hum. Hypertens.* 2006. Vol. 20. P. 932–936.
55. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I., Vatten L.J. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92(3). P. 841–845.
56. Napoli R., Biondi B., Guardasole V. et al. Impact of hyperthyroidism and correction on vascular reactivity in humans // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 3076–3080.
57. Kim S.K., Kim S.H., Park K.S. et al. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement // *Endocr. J.* 2009. Vol. 56(6). P. 753–758.
58. Monzani F., Di Bello V., Caraccio N. et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86(3). P. 1110–1115.
59. Gao N., Zhang W., Zhang Y.Z. et al. Carotid intima media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta analysis // *Atherosclerosis.* 2013. Vol. 227 (1). P. 18–25.
60. Nagasaki T., Inaba M., Yamada S. et al. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism during normalization of thyroid function // *Biomed. Pharmacother.* 2007. Vol. 61(8). P. 482–487.
61. Dagne A.G., Lekakis J.P., Papaionnou T.G. et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism // *Int. J. Cardiol.* 2005. Vol. 103(1). P. 1–6.
62. Nagasaki T., Inaba M., Yamada S. et al. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160(3). P. 409–415.
63. Nagasaki T., Inaba M., Yamada S. et al. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160(3). P. 409–415. Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al. Flow-mediated, endothelium dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and highnormal serum thyrotropin (TSH) values // *Thyroid.* 1997. Vol. 7. P. 411–414.
64. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hyperthyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 3731.
65. Schmidt-Ott U.M., Asceim D.D. Thyroid hormone and heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* 2006. Vol. 3. P. 114–119.
66. Pingitore A., Landi P., Taddei M.C. et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. P. 132–136.
67. Iervasi G., Pingitore A., Landi P. et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease // *Circulation.* 2003. Vol. 107(5). P. 708–713.
68. Klein I. *Endocrine disorders and cardiovascular disease* // Zipes D.P., Libby P., Bonow R., Braunwald E., eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia, Pa. W.B. Saunders, 2005. P. 2051–2065.
69. Rodondi N., Bauer D.C., Cappola A.R. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52(14). P. 1152–1159.
70. Iacoviello M., Guida P., Guastamacchia E. et al. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14(26). P. 2686–2692.
71. Koglin J., Pehlivanli S., Shwaiblmair M. et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patient with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 38. P. 1934–1941.
72. Lee S.C., Stevens T.L., Sandberg S.M. et al. The potential of brain natriuretic peptide a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure // *J. Card. Fail.* 2002. Vol. 8. P. 149–154.
73. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Meier C. et al. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states // *Swiss Med Wkly.* 2005. Vol. 135(37–38). P. 549–554.
74. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. // *Endocr. Res.* 2007. Vol. 32(1–2). P. 1–8.
75. Schultz M., Faber J., Kistorp C. et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states // *Clin. Endocrinol.* 2004. Vol. 60. P. 54–59.
76. Manuchehri A.M., Jayagopal V., Kilpatrick E.S., Atkin S.L. The effect of thyroid dysfunction on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations // *Ann. Clin. Biochem.* 2006. Vol. 43(Pt 3). P. 184–188.
77. Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Середенина Е.М., Рябцева О.Ю., Овчинников А.Г., Свирида О.Н. Эффективность и безопасность заместительной гормоно-терапии левотироксином у больных с субклиническим гипотиреозом и сердечной недостаточностью // *Кардиология.* 2011. № 51(5). С. 70–74.
78. Castro N., Scafidi V., Lo Baido R. et al. A. Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression // *J. Endocrinol. Invest.* 1994. Vol. 17. № 8. P. 641–646.
79. Haggerty J.J., Stern R.A., Mason G.A. et al. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? // *Am. J. Psych.* 1993. Vol. 150. № 3. P. 508–510.
80. Howland R.H. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment // *J. Clin. Psych.* 1993. Vol. 54. № 2. P. 47–54.43.
81. Jenvsovsky J., Ruzicka E., Spackova N., Hejdukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment // *Endocrin. Regulat.* 2002. Vol. 36. № 3. P. 115–122.
82. Gulseren S., Gulseren L., Hekimsoy Z. et al. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction // *Archiv. Medic. Research.* 2006. Vol. 37. № 1. P. 133–139.
83. Villar H.C., Saconato H., Valente O., Atallah A.N. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007(3):CD003419
84. Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160(11). P. 1573–1575.
85. Ringel M.D., Mazzaferri E.L. Editorial: Subclinical Thyroid Dysfunction-Can There Be a Consensus about the Consensus // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* Vol. 90(1). P. 588–590.
86. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреозита у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* 2003. Т. 49(6)Ю С. 50.
87. Toft A. Thyroxine therapy // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331(3). P. 174–180.
88. Diez J., Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure // *J. Clin. Endocrin. Met.* 2004. Vol. 89. P. 4890–4897.
89. Asvold B.O., Vatten L.J., Midthjell K., Bjoro T. Serum TSH within the reference range as a predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11 year follow up of the HUNT Study in Norway // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97 (1). P. 93–99.
90. Razvi S., Ingloe L., Keeka G. et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92(5). P. 1715–1723..
91. Monzani F., Di Bello V., Caraccio N. et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86(3). P. 1110–1115.
92. Бланкова З.Н., Середенина Е.М., Агеев Ф.Т. Влияние терапии левотироксином на клинический, гемодинамический и нейрогуморальный статус больных сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом // *Сердечная недостаточность.* 2011. Т. 12, № 1(63). С. 18–23.
93. Бланкова З.Н., Середенина Е.М., Кулев Б.Д. и др. Влияние гормон-заместительной терапии на состояние сосудистой стенки у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом // *Сердечная недостаточность.* 2012. Т. 13, №3 (71). С. 167–171.
94. Villar H.C., Saconato H., Valente O., Atallah A.N. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 3. CD003419
95. Razvi S., Weaver J., Butler T. et al. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality // *Arch. Intern. Med.* 2012. Vol. 172(10). P. 811–817.
96. Rosario P.W., Calsolari M.R. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10 mIU/L? // *Thyroid.* 2013. Vol. 23(5). P. 562–565.
97. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2009. Т. 5, №2.
98. Baloch Z., Carayon P., Conte&Devolv B. et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Thyroid.* 2003. Vol. 13. № 1. P. 3–126.
99. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH,T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 2. P. 489–499.
100. Vlzke H., Schmidt C.O., John U. et al. Reference levels for serum thyroid function tests of diagnostic and prognostic significance // *Horm. Metab Res.* 2010. Vol. 42(11). P. 809–814.
101. Jensen E., Hyltoft-Petersen P., Blaabjerg O. et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004. Vol. 42. № 7. P. 824–832.
102. Knudsen N., Bulow I., Jorgensen T. et al. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status // *Eur. J. Endocrinol. Eur. Federat. Endocr. Societ.* 2000. Vol. 143. № 4. P. 485–491.



НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Независимое издание
для практикующих врачей.
Издается с 1995 года.

Современная полная информация
о диагностике и лечении заболеваний
для врачей всех специальностей.

Авторы статей – ведущие специалисты
в своих областях.
Периодичность – 38 выпусков в год.

Распространяется бесплатно по России
среди специалистов и медучреждений,
а также по подписке в РФ и странах СНГ.

Более подробная информация на нашем сайте.

<http://www.rmj.ru>

Тел.: (495) 545-0980

Современные представления о диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков: патогенетические аспекты и возможности терапии

д.м.н. Г.А. Галкина, профессор А.А. Афонин, к.м.н. М.В. Комкова,
к.м.н. Н.В. Морозова, А.А. Воропай

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа) является одной из приоритетных медико-социальных проблем современной медицины. Стремительное распространение неинфекционной эпидемии XXI в. затронуло и детское население планеты. СД 1-го типа при условии манифестации заболевания в детском и подростковом возрасте характеризуется тяжелым течением и ранним появлением инвалидизирующих осложнений. Известно, что диабетические осложнения не только чаще развиваются у взрослых больных, заболевших в детском возрасте, но и имеют довольно широкую распространенность среди детей, и особенно подростков. По данным Регистра сахарного диабета, в Ростовской области эпидемиологические показатели не превышают российские, тем не менее, отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости СД 1-го типа у детей.

Одним из наиболее частых, но наименее изученных осложнений является диабетическая периферическая полинейропатия (ДПН) – дистальное симметричное поражение нервных волокон, преимущественно в нижних конечностях, характеризующееся развитием атрофии, дегенерации и демиелинизации аксонов [1, 2, 22].

Долгое время считалось, что у детей и подростков ДПН является редкостью, и лишь в последние годы возрос интерес к ее изучению. Это обусловлено недостатком информации, касающейся этиологии и патофизиологии ДПН в детском возрасте. Кроме того, отсутствуют диагностические критерии этого осложнения у детей, что подтверждается расхождением данных о распространенности (от 5 до 90%) ДПН [8, 13–15].

Так, согласно исследованиям М. Wysocka-Mincewicz и соавт. (2005), около 1/4 детей старше 10 лет, больных СД 1-го типа, имеют клинические или субклинические проявления ДПН [42]. Преобладание субклинических форм этого осложнения у детей с СД приводит к позднему установлению диагноза, несвоевременному проведению терапевтических мероприятий. Решение этих проблем представляет несомненный научный и практический интерес.

Приоритетными направлениями детской эндокринологии являются изучение факторов, участвующих в патогенетических механизмах формирования ДПН, поиск ранних критериев диагностики и прогноза течения

данного осложнения и, как следствие, разработка оптимальных патогенетических методов лечения.

Патогенез ДПН мультифакториален и до настоящего времени изучен недостаточно. Установлено, что в основе формирования ДПН лежат прогрессирующая демиелинизация периферических нервов и эндоневральная микроангиопатия. В настоящее время рассматриваются две основные теории, объясняющие механизм развития ДПН: метаболическая теория, связанная с повреждающим действием хронической гипергликемии на нервную ткань, и сосудистая теория, в основе которой лежит ишемия периферических нервов [5, 23, 41]. Экспериментальные работы и исследования, проводимые у взрослых, свидетельствуют о тесной взаимосвязи метаболических нарушений и состояния эндоневрального кровотока.

В исследованиях Г.А. Галкиной (2008) показано, что хроническая гипергликемия как следствие абсолютного дефицита инсулина инициирует активацию высокоэнергетического сорбитолового пути обмена глюкозы у детей и подростков, больных СД 1-го типа [6]. Конечные продукты обмена глюкозы по сорбитоловому пути – фруктоза и сорбитол – плохо проникают через клеточную мембрану и накапливаются в леммоцитах периферических нервов, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности, эндоневральному отеку, набуханию миелина, нарушению контактных соединений аксонов и дегенерации нервного волокна [13].

Избыточное накопление сорбитола приводит к истощению содержания в эндотелиальных клетках NADPH, являющегося облигатным кофактором эндотелиальной NO-синтазы, что в итоге приводит к снижению уровня оксида азота [4, 25, 26, 28, 37].

Параллельно с этим под влиянием гипергликемии повышается уровень диацилглицерола, который, в свою очередь, активирует образование в эндотелиальных клетках протеинкиназы C [36], что приводит к развитию окислительного стресса, нарушению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота, способствует увеличению выработки сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста [2]. Аналогичные изменения происходят, согласно данным М.В. Комковой и соавт. (2005), у детей и подростков с СД 1-го типа [12].

Гиперпродукция VEGF, выявленная в сыворотке крови обследованных пациентов, вызывает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток сосудов [39], усиливает сосудистую проницаемость и коллагеназную активность [11], что способствует развитию ДПН. Большое значение в восстановлении поврежденных периферических нервов отводится мозговому и цилиарному нейротрофическим факторам, источником которых могут являться сами шванновские клетки. По мнению Z. Jian-Yi и соавт. (2000), поврежденные аксоны вызывают стимуляцию шванновских клеток и при их сохранности отмечается повышенная экспрессия BDNF и CNTF в двигательных и сенсорных нейронах [30]. BDNF и CNTF антероградно транспортируются непосредственно к зоне повреждения, способствуя регенерации и ремиелинизации аксонов [27, 31]. Повышенная экспрессия мозгового (> 9000 пкг/мл) и цилиарного (>30пкг/мл) нейротрофических факторов, согласно впервые полученным авторами статьи данным, может являться прогностическим критерием субклинической стадии ДПН у детей и подростков с СД [9].

Снижение уровня и биологической активности цилиарного нейротрофического фактора может быть связано с повышенной гликолизацией белков вследствие активации альдозоредуктазы, что было доказано A. Mizisin и соавт. (2004) в эксперименте на крысах со стрептозотоцининдуцированным СД и нашло подтверждение в наших исследованиях, выявивших сильную обратную корреляционную взаимосвязь между уровнем CNTF и альдозоредуктазы [33]. Утрата функции и/или отсутствие сохраненных шванновских клеток приводит к снижению содержания эндогенного CNTF и BDNF и к демиелинизации поврежденных аксонов [3, 7, 21, 34]. В наших исследованиях [6] также выявлены низкие значения CNTF при тяжелом течении ДПН у детей и подростков с СД 1-го типа, что легло в основу предложенного «Способа прогнозирования тяжелого течения диабетической полинейропатии» (при концентрации CNTF 5,8 пкг/мл и ниже прогнозируется тяжелое течение ДПН).

Таким образом, можно заключить, что участие эндотелиальных (вазоактивных и ростовых) и нейротрофических факторов в механизмах формирования ДПН у детей и подростков не вызывает сомнения. Использование новых способов ранней доклинической диагностики и прогнозирования тяжелого течения ДПН у детей с СД 1-го типа, основанных на определении в сыворотке крови эндотелиальных факторов и нейротрофинов, будет способствовать своевременному назначению дифференцированной патогенетически обоснованной терапии.

Целесообразно подчеркнуть, что до настоящего времени не разработаны схемы лечения детей и подростков с ДПН; это связано с отсутствием четких критериев диагностики, прогноза течения данного осложнения СД. Разработка патогенетически обоснованной, безопасной терапии ДПН у детей и подростков, являющаяся одной из задач нашего исследования, – приоритетное направление в детской диабетологии.

В последние годы у детей и подростков в качестве патогенетической терапии ДПН все чаще используется **альфа-липоевая (тиоктовая) кислота**, обладающая выра-

женным антиоксидантным действием [14]. Альфа-липоевая кислота (АЛК), обладая способностью к нейтрализации свободных радикалов, в значительной мере может снизить негативное влияние оксидативного стресса на клетки эндотелия, а также воспрепятствовать развитию необратимых структурных изменений сосудистой стенки капилляра. Следует отметить, что проведению данного исследования предшествовал ряд рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний, посвященных оценке эффективности препарата АЛК в зависимости от схемы дозирования, режима (внутривенного или перорального) и продолжительности приема (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, DEKAN). Все перечисленные исследования [20, 24, 29, 32, 35, 38, 40, 43, 44] проводились у взрослых пациентов, преимущественно при СД 2-го типа. В результате исследования, проведенного в Эндокринологическом центре г. Москвы [17], оценивавшего влияние различных режимов перорального приема АЛК в терапии болевой формы ДПН, установлено положительное влияние препарата на течение ДПН у пожилых людей. Исследователи сделали вывод о необходимости при выборе дозы индивидуального подхода к больным с ДПН. Используемая у взрослых эффективная схема внутривенного введения препарата с последующим его назначением внутрь в качестве поддерживающей терапии в детском возрасте не рекомендуется в связи с психологической травматизацией ребенка при инвазивных методах лечения.

Были получены доказательства, подтверждающие, что АЛК вызывает значительное и клинически значимое уменьшение симптомов ДПН при внутривенном введении препарата с последующим курсом перорального применения в течение 3–5 нед. [20, 24, 35].

Исследования эффективности и безопасности применения препаратов тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты у детей малочисленны. Высокую эффективность и безопасность таблетированной АЛК при применении у детей и подростков в течение 8 нед. в дозе 600 мг/сут доказали Г.И. Сивоус (2003) и К.И. Строков (2006) [14, 18]. В Эндокринологическом научном центре г. Москвы был проведен анализ эффективности трехнедельной терапии АЛК в дозе 1800 мг/сут у 10 подростков с ДПН, находившихся на амбулаторном лечении [10,19]. Проведенное исследование показало хорошую переносимость достаточно высокой дозы препарата и отсутствие реакции на лечение со стороны печеночных ферментов, что позволило рекомендовать этот препарат для лечения подростков с ДПН. Однако, в целом, эффективный алгоритм назначения препаратов тиоктовой кислоты у детей и подростков не разработан.

Изучение эффективности невысокой дозы тиоктовой кислоты – 600 мг/сут, по нашему мнению, представляет особый интерес в связи с тем, что у подростков клинические симптомы ДПН не выражены столь ярко, как у пожилых людей, у них нет выраженной болевой симптоматики, изнуряющей больного, и часто ДПН носит бессимптомный характер, соответствующий субклинической стадии ДПН.

С целью изучения эффективности применения таблетированной формы АЛК нами было проведено проспективное рандомизированное исследование 35 под-

ростков с ДПН с открытым назначением препарата в дозе 1 таблетка (600 мг) в сутки в течение 4 нед. и «слепой» оценкой результатов лечения.

Клиническая эффективность терапии изучалась у подростков с субклинической (17 человек (48,6% из 35)) и клинической (18 человек (51,4% из 35)) стадиями ДПН, получавших 600 мг/сут таблетированной формы АЛК. Период наблюдения за больными составил 6 мес., с проведением до и после лечения анализа изменений гликемического профиля; с исходной и последующей оценкой через 1 и 6 мес. невропатических симптомов по общей шкале неврологических симптомов TSS, анализом состояния сухожильных рефлексов и нарушений чувствительности по шкале нейропатического дисфункционального счета (НДС).

Выбор АЛК в качестве патогенетического средства лечения ДПН у подростков с СД 1-го типа обусловлен целым рядом его свойств. Тиоктовая кислота участвует в митохондриальном обмене веществ клетки, выполняет функцию коэнзима в комплексе превращения веществ, обладающих выраженным антиоксидантным действием, защищая клетку от воздействия реактивных радикалов, активность которых повышена при ДПН. В условиях оксидативного стресса угнетается синтез оксида азота (NO) – основного регулятора расслабления сосудистой стенки, и активируется ядерный фактор (NF-κB), инициирующий выделение субстанций, которые ухудшают кровоток, в т. ч. эндотелина-1. В настоящее время роль оксидативного стресса в развитии ДПН считается одной из ведущих. Логичным поэтому является выбор в качестве патогенетического средства лечения ДПН препаратов, обладающих антиоксидантным действием, первое место среди которых сегодня занимает АЛК.

Оценка эффективности применения тиоктовой кислоты осуществлялась путем сравнения изменений у пациентов, получающих АЛК (группа 1), и у больных с ДПН, находившихся только на интенсивной инсулинотерапии (группа сравнения). Пациенты анализируемых групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, возрасту манифестации и длительности СД 1-го типа. Продолжительность ДПН, суточная доза получаемого инсулина также статистически не отличались у пациентов, получавших и не получавших АЛК. Обе группы были уравновешены по количеству и характеру осложнений и сопутствующих заболеваний.

Клиническую эффективность применения АЛК оценивали, сравнивая у пациентов значения по общей шкале неврологических симптомов TSS и шкале НДС перед началом и после лечения.

При сравнении количественной оценки субъективных проявлений ДПН по шкале TSS исходно не было выявлено различий между группой подростков, получавших тиоктовую кислоту (5,66 (3,33; 7,66) баллов), и группой сравнения (5,33 (3,36; 7,0) баллов). Чаще всего подростки предъявляли жалобы на редкие или частые боли либо парестезии в стопах или голенях легкой или средней интенсивности; реже отмечались онемение и жжение в стопах.

На фоне терапии препаратом тиоктовой кислоты у пациентов 1-й группы выраженность симптомов нейро-

патии значительно уменьшилась, вплоть до полного регресса субъективных жалоб. Средний балл по шкале TSS у пациентов 1-й группы снизился на фоне лечения на 72% (-4 балла, $p=0,001$). В группе сравнения через 1 мес. наблюдения выраженность неврологических симптомов практически не изменилась.

Анализ состояния сухожильных рефлексов и нарушений различных видов чувствительности по шкале НДС показал, что исходный индекс НДС у пациентов 1-й группы и группы сравнения составил 8 (3;12) баллов.

У большинства пациентов обеих групп сенсорные нарушения преобладали над двигательными расстройствами и характеризовались снижением преимущественно болевой (51,0% и 48,8% соответственно) и температурной (36,1% и 35,4% соответственно) чувствительности на нижних конечностях, что свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс тонких волокон периферических нервов. Нарушения вибрационной чувствительности, являющиеся проявлением поражения толстых миелинизированных волокон периферических нервов, встречались реже (22,6% и 20,2%) и регистрировались на уровне большого пальца стопы. При исследовании сухожильных рефлексов у подростков обеих групп чаще отмечалось снижение ахилловых (59,8% и 57,3%) и коленных рефлексов (37% и 39%).

На фоне терапии АЛК у пациентов 1-й группы наблюдалось статистически значимое уменьшение показателя индекса НДС (-35,3%, $p=0,001$) за счет улучшения болевой, температурной и вибрационной чувствительности, нормализации ахилловых и коленных сухожильных рефлексов. Это свидетельствовало о положительной динамике нейропатических симптомов у подростков с ДПН на фоне лечения таблетированной формой тиоктовой кислоты. У подростков из группы сравнения существенного снижения индекса НДС через 1 мес. наблюдения выявлено не было.

Выявленные исходные изменения показателей крови в обеих группах характеризовались высоким уровнем гликемии (пре-, постпрандиальной и среднесуточной) и HbA1c (табл. 1), соответствующие декомпенсированной стадии СД 1-го типа с высоким риском развития осложнений. В результате лечения АЛК у подростков 1-й группы отмечалось статистически значимое снижение уровня гликемии в течение суток, при неизменном уровне гликированного гемоглобина. Это могло быть связано как с коррекцией на фоне интенсивной инсулинотерапии, так и со способностью тиоктовой кислоты улучшать утилизацию углеводов, ингибируя глюконеогенез и кетогенез.

У пациентов группы сравнения через 1 мес. наблюдения также отмечалось статистически значимое снижение уровня постпрандиальной и среднесуточной гликемии. В то же время концентрация глюкозы натощак, хотя и была несколько ниже, но статистически не отличалась от исходной, так же как и показатель HbA1c.

Вероятнее всего, улучшению гликемического профиля у пациентов обеих групп способствовало и пребывание больных в стационаре, что обеспечивало постоянный контроль гликемии, соблюдение диеты, пост-

янные физические нагрузки и, таким образом, хороший контроль СД 1-го типа.

Анализ исходных электромиографических параметров, проведенный по методике определения скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным (n. peroneus) и чувствительным (n. suralis) нервным волокнам нижних конечностей у пациентов, получавших (1-я группа) и не получавших лечение (группа сравнения) тиоктовой кислотой, не выявил статистически значимых отличий между группами. Терапия АЛК в течение 1 мес. приводила к стабилизации измененных электромиографических параметров. На фоне лечения тиоктовой кислотой при стимуляции двигательного нерва n. peroneus отмечалось увеличение амплитуды М-ответа на 68,9%, увеличение СРВ – на 3,2% и статистически значимое снижение РЛ на 30,3% ($p=0,05$).

Вышеуказанное, а также отсутствие существенных побочных эффектов и хорошая переносимость непродолжительного приема таблетированной формы тиоктовой (АЛК) кислоты свидетельствуют об эффективности ее применения у подростков с ДПН.

Следует отметить, что у всех пациентов с субклинической стадией ДПН отмечался положительный терапевтический эффект от приема АЛК, который сохранялся в течение 6 мес. от начала терапии. Что касается подростков с клинической стадией ($n=18$), то через 6 мес. у 16 из них сохранялся положительный эффект от лечения. И только у 2 (5,7%) пациентов была отмечена неблагоприятная динамика, характеризующаяся нарастанием нейропатических симптомов, оцененных по шкалам ТСС и НДС, и ухудшением ЭМГ-параметров (снижение амплитуды М-ответа, повышение резидуальной латентности). Это было связано с низкой комплаентностью пациентов к лечению (неудовлетворительной мотивацией на постоянное проведение самоконтроля).

В группе сравнения через 6 мес. наблюдения неблагоприятная динамика зарегистрирована у 6 из 20 (30%) человек: у 2 пациентов с исходной субклинической стадией ДПН сформировалась клиническая стадия; у 4 больных с клинической стадией отсутствовала положительная динамика, что требовало их госпитализации для проведения лечения. Т. е. за время наблюдения потребность в госпитализации у пациентов с ДПН, получавших АЛК, была в 5,3 раза ниже, чем у подростков с ДПН из группы

сравнения ($p=0,001$), что отчетливо отражало фармакоэкономическую эффективность применения АЛК.

Учитывая опасность и дорогостоящее лечение синдрома диабетической стопы – грозного финала ДПН, отсутствие существенных побочных эффектов и хорошую переносимость непродолжительного приема небольших доз АЛК, становится очевидной целесообразность применения АЛК для лечения как субклинической, так и клинической стадии ДПН у подростков с целью нормализации процессов, инициирующих запуск патологического каскада механизмов формирования ДПН.

Литература

1. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетическая невропатия (лекция) // Журнал неврологии и психиатрии. 2000. № 10. С. 57–64.
2. Галстян Г.Р. Диабетическая невропатия: классификация, диагностика и лечение // Consilium medicum. 2005. Т. 7, № 9. С. 765–768.
3. Гомазков О.А. Системы нейрохимической регуляции при патологии мозга // Биомедицинская химия. 2004. Т. 50, Вып. 4. С. 321–343.
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблишинг, 2002. 391 с.
5. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Специфические хронические осложнения сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков. М.: Медицина, 2004. 70 с.
6. Галкина Г.А. Диабетическая периферическая полинейропатия у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностики и лечение: автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2008. 46с.
7. Котов С.В., Рудакова И.Г. Клиника и диагностика диабетической автономной невропатии // Врач. 2000. № 1. С. 23–24.
8. Бурса Т.Р. и др. Критерии диагностики диабетической полинейропатии при популяционном исследовании // Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50, № 1. С. 9–13.
9. Морозова Н.В., Галкина Г.А., Афонин А.А., Комкова М.В. Прогностическая значимость мозгового нейротрофического фактора у детей и подростков с диабетической невропатией // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т.4, Прил. 1. С. 356–357.
10. Светлова Г.Н. и др. Результаты применения Тиоктазида БВ в лечении диабетической периферической сенсомоторной невропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Сахарный диабет. 2007. №1. С. 36–41.
11. Робустова О.В., Бессмертный А.М. Современные представления об этиологии и патогенезе неоваскулярной глаукомы // Глаукома. 2003. №4. С. 58–63.
12. Комкова М.В., Галкина Г.А., Афонин А.А., Морозова Н.В. Роль эндотелина-1 в формировании диабетической невропатии у детей и подростков // Нейроэндокринология. 2005: тез. докл. VII Всерос. конф. СПб., 2005. С. 92–93.
13. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.
14. Сивоус Г.И. Новые подходы к лечению диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. 2003. Т. 49, № 5. С. 11–16.
15. Сивоус Г.И., Сичинава И.Г. Роль компенсации углеводного обмена в профилактике хронических осложнений сахарного диабета типа 1 у детей и подростков // Диабет. Образ жизни. 2004. № 6. С. 16–18.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 1. Динамика гликемического профиля у пациентов с диабетической периферической полинейропатией на фоне лечения препаратом тиоктовой кислоты

Показатели	До лечения		После лечения			
	Группа 1 (n=35)	Группа сравнения (n=20)	Группа 1 (n=35)	p_1	Группа сравнения (n=20)	p_2
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	10,2 (8,8;14,3)	10,8 (8,6;13,4)	8,5 (6,9;10,1)	0,01	9,1 (6,8;10,8)	0,11
Уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л	11,2 (8,4;13,7)	10,9 (9,9;14,3)	8,8 (6,8;10,9)	0,01	8,3 (6,9;10,2)	0,04
Среднесуточный уровень гликемии, ммоль/л	11,7 (8,2;14,2)	10,2 (8,9;13,7)	8,2 (7,3; 9,9)	0,0004	9,0 (7,1; 9,5)	0,001
HbA1c, %	8,6 (8,1;12,0)	8,4 (7,4;11,6)	8,0 (7,6;9,1)	0,8	8,2 (6,3;10,3)	0,61

p – уровень статистической значимости различий: p_1 – в группе 1 до и через 1 мес. лечения; p_2 – в группе сравнения до и через 1 мес. лечения

План мероприятий по специальности «Эндокринология» на 2014 год

• Летняя школа по остеопорозу для врачей

Даты проведения С 30 июня по 03 июля 2014 года
Страна / город Россия, г. Ярославль
Место проведения г. Ярославль

• VII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

Даты проведения С 06 по 09 сентября 2014 года
Страна / город Россия, Сочи
Место проведения Зимний театр, гостиница «Жемчужина», г. Сочи

• Ежегодная научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром»

Даты проведения 03 октября 2014 года
Страна / город Россия, Москва
Место проведения Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9

• Всероссийская конференция по гинекологической эндокринологии и менопаузе с международным участием

Даты проведения 28–31 октября 2014 года
Страна / город Россия, Москва

Место проведения

г. Москва, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», ул. Академика Опарина, 4

• IV Межрегиональная конференция «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний»

Даты проведения 22 ноября 2014 года
Страна / город Россия, Москва
Место проведения Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9

• II Международный конгресс «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход»

Даты проведения 24–25 ноября 2014 года
Страна / город Россия, Москва
Место проведения Здание Мэрии г. Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36

• VIII Научно-практическая конференция «Эндокринологические аспекты в педиатрии»

Даты проведения 11–12 декабря 2014 года
Страна / город Россия, Москва
Место проведения Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9

www.RMJ.ru

The screenshot shows the homepage of the Russian Medical Journal (RMJ) website. At the top, there is a navigation bar with links for 'Главная', 'Подписка', 'Контакты', 'Форум', 'Карта номеров', and 'Карта сайта'. Below this is a search bar and a 'Расширенный поиск' button. The main content area features a date '02 октября 2013 г., № 23' and a featured article titled 'Акушерство. Гинекология' with a thumbnail image of a woman and child. Below the article is a 'Подписка на рассылку новостей' form with fields for name, email, and a CAPTCHA. To the right, there is a 'Последние темы форума:' section with several discussion topics. At the bottom, there is a footer with contact information, a copyright notice for 2006-2010, and a list of various medical specialties covered by the journal.

Комплексный подход в лечении сахарного диабета 1-го типа в условиях современного стационара (клинический случай)

Д.В. Коржов, профессор А.С. Аметов, к.м.н. Е.С. Доскина, к.м.н. Е.Ю. Пашкова

ГОУ ДПО РМАПО Минздрава России

По данным статистических исследований [1, 2], число пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1-го типа) составляет 12–15% от общего числа больных с СД. В основном это молодые люди, которые стараются вести активный образ жизни и стремятся быть полноценными членами общества. При лечении данной категории пациентов в стационаре возникает ряд проблем и трудностей.

Индивидуальный подход к каждому пациенту является залогом успешной компенсации СД. Лечащий врач-эндокринолог должен стать для пациента не только специалистом, подбирающим дозировку сахароснижающих препаратов. Он должен быть одновременно и стратегическим партнером, и психологом, способным оценить как физическое, так и психологическое состояние пациента, для того чтобы оказать комплексную помощь, добившись комплаентности, с учетом всех нозологических, индивидуально-психологических, социально-экономических и социально-психологических факторов.

В условиях современной системы здравоохранения врачи первичного звена поставлены в рамки жесткого лимита времени. Но часто многие проблемы обнаруживаются в ходе беседы с пациентом. Еще одна проблема, с которой сталкиваются врачи на всех этапах, – недостаточная техническая оснащенность.

Хорошо известно, что для успешной компенсации пациента с СД 1-го типа нужно подобрать гибкую систему ввода инсулина и добиться от пациента понимания того, как ему жить со своим диагнозом. На современном этапе развития диабетологии можно с уверенностью сказать, что «диабет – это не только диагноз, диабет – это образ жизни». Хорошая компенсация, а следовательно, хорошее самочувствие и трудоспособность достигаются не только подбором лекарственных средств, но и путем длительного, комплексного обучения [3, 4] как в группе, так и индивидуально. Еще одна немаловажная проблема – развитие поздних осложнений при декомпенсированном СД 1-го типа, которые не всегда имеют ярковыраженную симптоматику.

Мы наблюдали пациентку с СД 1-го типа тяжелого течения, которая до этого проходила обследование во множестве различных стационаров г. Москвы. Клиническая картина этой больной уже при первом контакте позволила нам заподозрить множество проблем, на которые никто не обращал внимания на амбулаторном этапе.

Больная А., 1987 г. р., поступила в НКЦ ОАО «РЖД» 13 января 2014 г. с жалобами на сухость во рту, жажду, снижение остроты зрения, онемение, судороги в икроножных мышцах преимущественно в ночное время суток, перебои в работе сердца в виде эпизодов тахикардии, периодические боли в области поясницы преимущественно справа, общую слабость, сонливость, повышенную утомляемость.

Из анамнеза известно, что СД 1-го типа был диагностирован в 2002 г. (на фоне жалоб на сухость во рту, полидипсию, полиурию, полифагию отмечалось повышение сахара до 18,0–20,0 ммоль/л). В настоящее время течение диабета тяжелое, удовлетворительная компенсация краткосрочная. Пациентка неоднократно проходила стационарное лечение в детском эндокринологическом отделении ЦКБ МПС, где была назначена инсулинотерапия, и эндокринологическом отделении НУЗ ЦКБ №1 ОАО «РЖД». В 2008 г. во время госпитализации в эндокринологическое отделение была переведена на инсулин Детемир по 34 ед./сут и инсулин Аспарт из расчета 2 ед. на 1 ХЕ. В 2013 г. находилась на лечении в эндокринологическом отделении МОНИКИ, где проведена коррекция дозы инсулина, поставлен диагноз реактивной депрессии. Учитывая склонность пациентки к эмоциогенному пищевому поведению на фоне пониженного настроения, а также формальное отношение к лечению, была начата терапия антидепрессантом из группы ИОЗС флуоксетином в дозе 40 мг/сут. На фоне терапии отмечено исчезновение эпизодов спонтанного приема пищи, уменьшение суточной калорийности рациона, существенное улучшение настроения, снижение веса на 15 кг за 2 мес. Таким образом, при нормализации психоэмоционального поведения пациентки удалось снизить массу тела, что способствовало уменьшению дозы инсулина, а также избежать суточных колебаний гликемии.

Настоящая госпитализация была предпринята с целью подбора сахароснижающей терапии, повторного обучения в Школе диабета, а также коррекции пищевого поведения. Сложностями ведения пациентки в условиях специализированного эндокринологического отделения явились – низкая комплаентность и мотивация, отсутствие регулярного гликемического контроля и выполнения плана индивидуального питания. Также наблюдалась эмоциональная лабильность и сниженная критика к собственному состоянию и тяжести заболевания.

Помимо этого, в течение последних трех лет отмечает судороги икроножных мышц, онемение ног, преимущественно в ночное время суток. На фоне декомпенсации СД и гипергликемии отмечается снижение остроты зрения.

Также вызывали трудности сопутствующие патологии. Так, в течение длительного времени – хронический пиелонефрит с перио-

дами обострения 2–3 раза в год. Последнее обострение было зарегистрировано в марте 2013 г. во время госпитализации в МОНИКИ, в связи с чем она получала антибактериальную терапию препаратами широкого спектра. Из сопутствующих заболеваний – WPW-синдром, в предыдущую госпитализацию консультирована кардиологом, была рекомендована консультация в НЦССХ им. А.Н. Бакулева. На момент поступления синусовый ритм с ЧСС 68 уд./мин.

В анамнезе – многочисленные переломы лучевой кости в типичном месте при падениях, переломы голени, также беспокоят боли в спине, снижение роста на 3 см. Обследований по поводу остеопороза не проводилось.

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Рост – 178 см, масса тела – 72 кг; индекс массы тела – 23 кг/м², объем талии – 81 см. Кожные покровы и слизистые оболочки обычного цвета, умеренной влажности, чистые. Высыпаний нет. Костно-мышечная система без видимой патологии. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет; тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов не выслушивается. Пульсация на артериях тыла стоп сохранена. Язык сухой, не обложен. Живот безболезненный симметричный, при пальпации мягкий. Печень не пальпируется. Стул ежедневный, оформленный. Поясничная область не изменена. Почки не пальпируются. При поколачивании безболезненная с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, не учащенное, безболезненное. Сознание ясное. Память сохранена. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, подвижная, не спаяна с окружающими тканями, узлов пальпаторно не определяется. Тактильная чувствительность сохранена, температурная снижена, вибрационная справа – 5 баллов, слева – 5 баллов (норма 6–8 баллов).

По данным лабораторных исследований, в клиническом анализе крови обращает на себя внимание повышение лейкоцитов – 10,4х10⁹/л (норма 3,5–10,0); тромбоцитов – 448 тыс. (норма 150–390 тыс.) и СОЭ – 23 (норма 2–15) мм/ч. В биохимическом анализе крови гликированный гемоглобин – 10,61 (норма 4–6,2%) (можно констатировать выраженную декомпенсацию углеводного обмена) и нормальный уровень кальция общего – 2,24 (норма 2,15–2,75) ммоль/л.

В общем анализе мочи: цвет – соломенно-желтая, прозрачность – мутная; удельный вес – 1015; реакция – 7,0; сахар – нет; кетоны – нет; эпителий плоский – немного; эритроциты измененные – 1–2 в п/зр; лейкоциты – сплошь в поле зрения; бактерии +++++. Был проведен бактериологический анализ мочи. Выделены микроорганизмы: *Escherichia coli* (1х10⁶ КОЕ/мл). Флора чувствительна к препарату имипенем. Умеренно чувствительна к фуразидину, цефепиму, цефтазидиму.

В ходе госпитализации исследован полный гликемический профиль. Проведено суточное мониторирование глюкозы аппаратом iPro2, по результатам которого отмечаются регулярные эпизоды гипергликемии в промежутке между 9:00 и 11:00 (до 20 ммоль/л), связанные с низким уровнем физической активности в данный период времени. За период мониторирования отмечался один эпизод ночной гипогликемии в 4:00 с понижением уровня сахара крови ниже 2,2 ммоль/л. Пациентка не распознает гипогликемию, меры для коррекции уровня сахара не принимает. Уровень гликемии днем – от 5 до 11 ммоль/л.

В ходе сбора анамнеза и детального физикального обследования были обнаружены многочисленные косвенные признаки вторичного остеопороза (частые переломы в типичных местах – известно о трех переломах лучевых костей и одного перелома

малоберцовой кости за минувшие 6 лет, снижение роста на 3 см за минувшие 4 года). Был проведен комплекс специализированных обследований. Учитывая анамнестические данные о частых переломах пациентки, была проведена рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, по результатам которой T-score – 3,6; Z-score – 3,6, что говорит о наличии вторичного остеопороза. Проведена инфузия золендроновой кислоты 5 мг. С рекомендациями по приему кальция и витамина D: Кальция карбонат + колекальциферол 1 таб. – 2 р./сут, курсом не менее 12 мес. и мониторингу состояния – биохимическое исследование крови: Са общий и ионизированный, остеоденситометрия позвоночника, шейки бедра 1 раз в 12 мес.

Лечение в стационаре: в связи с наличием хронического пиелонефрита с частыми обострениями и неэффективностью эмпирически подобранной антибактериальной терапии взят посев мочи. Проведен консилиум совместно с нефрологом КДО, заведующим кафедрой эндокринологии РМАПО, д.м.н., проф. Аметовым А.С., доцентом кафедры эндокринологии РМАПО Доскиной Е.В., на котором было принято стратегически важное решение о проведении антибактериальной терапии препаратом эртапенем по 1 г/сут в течение 7 дней, принимая во внимание, что течение СД у больной тяжелое и не корректируется даже при соблюдении рекомендаций под наблюдением персонала. При отсутствии адекватного лечения в ближайшее время нарастала вероятность развития уросепсиса. На фоне проводимой терапии спустя 5 дней в общем анализе мочи отмечается исчезновение бактериурии, снижение количества лейкоцитов до 20 в поле зрения. Проведено обучение пациентки, которое помогло ей справиться с большей частью гипогликемий. Видя собственные успехи в контроле СД, пациентка смогла самостоятельно повысить комплаентность и на амбулаторном этапе длительное время (более трех месяцев) могла поддерживать гликемию в пределах целевых значений, установленных лечащим врачом.

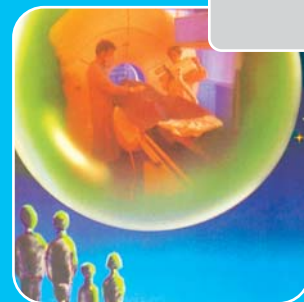
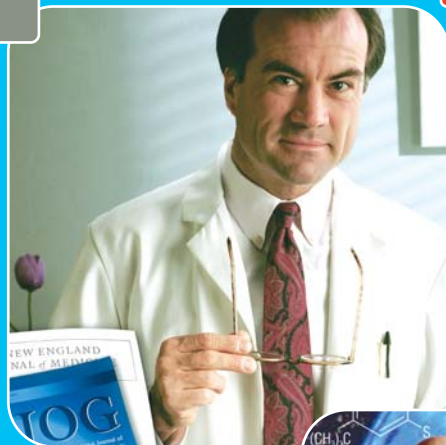
В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с СД проблема остеопороза у данной категории больных на сегодняшний день является крайне актуальной. Известно, что у пациентов с СД 1-го типа, как у женщин, так и у мужчин, отмечается снижение минеральной плотности костей, следствием этого является высокий риск переломов. По данным ряда проспективных исследований, у пациентов с СД 1-го типа выявляются более низкие показатели минеральной плотности костей в области бедра и поясничном отделе позвоночника по сравнению с контролем. При проведении исследования у пациенток с СД 1-го типа отмечается увеличение риска перелома бедра в 12 раз по сравнению с женщинами без СД [6].

Данные клинического обследования и меры, предпринятые по поводу данной проблемы, представлены выше. Учитывая желание пациентки работать в команде с группой врачей, мы можем рассчитывать на то, что сможем наблюдать за динамикой. Главной задачей специалистов всех звеньев здравоохранения является выявление ранних признаков развития осложнений СД, в частности остеопороза у пациентов с СД 1-го типа, для предотвращения развития его осложнений – переломов, ведущих к инвалидизации, снижению качества жизни и увеличению летальности.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

АКТУАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ПО ВСЕМ НАПРАВЛЕНИЯМ МЕДИЦИНЫ

- ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО
- ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ
ДЛЯ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА
- РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ
- КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
- КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ
И АЛГОРИТМЫ



Реклама



МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.

www.rmj.ru

Для лечения сахарного диабета клонировали эмбрион человека

Американские ученые объявили об успешном создании эмбрионального клона 32-летней женщины, страдающей сахарным диабетом 1-го типа. Согласно результатам исследования, опубликованным в журнале *Nature*, выделенные из полученного клона стволовые клетки были преобразованы в бета-клетки поджелудочной железы, успешно производящие инсулин.

В этом эксперименте исследователи из Нью-Йоркского фонда изучения стволовых клеток (NYSCF) перенесли ядро клетки кожи пациентки в оплодотворенную яйцеклетку человека, из которой предварительно удалили ядро. Это привело к развитию полученной биоинженерной

клетки в эмбриональный клон, состоящий из стволовых клеток, которые потенциально могут дифференцироваться в любые клетки организма. Затем ученые с помощью различных манипуляций направили развитие стволовых клеток, полученных из эмбрионального клона пациентки, в инсулинпродуцирующие бета-клетки островков Лангерганса.

В долгосрочной перспективе для лечения сахарного диабета исследователи планируют пересадить полученные инсулинпродуцирующие клетки обратно в тело пациентки. Иммунной реакции отторжения такая манипуляция не вызовет, т. к. генетический материал трансплантата будет полностью совпадать с ДНК пациента.

«По нашим наблюдениям, полученные в итоге клетки производили такое же количество инсулина, какое продуцируется естественным образом в поджелудочной железе», – сказал главный автор исследования Дайтер Эгли (Dieter Egli).

Теперь ученые планируют пересадить полученные бета-клетки в организм мышей, чтобы выяснить, насколько они стабильны и безопасны, а также определить, могут ли такие клетки вылечить диабет у животных. По словам авторов, потребуются годы доклинических исследований, прежде чем будет обсуждаться возможность использования такого подхода в лечении заболеваний человека.

В мире насчитали свыше 2 миллиардов слишком полных людей

С 1980 г. в мире наблюдается ранее невиданный рост числа как взрослых (28% повышение), так и детей (почти 47% повышение), страдающих избыточным весом (индекс массы тела (ИМТ) – 25 кг/м² и выше) или ожирением (ИМТ – 30 кг/м² и выше). Общее количество излишне полных жителей планеты за последние 33 года выросло с 857 млн до 2,1 млрд человек. Таковы результаты анализа данных, полученных в рамках масштабного исследования здоровья населения Земли Global Burden of Disease Study 2013. Итоги работы международной группы исследователей опубликованы в журнале *The Lancet*.

При этом более половины из 681 млн страдающих ожирением проживает всего в 10 странах мира – США (более 13%), Индии и Китае (вместе – около 15%), России, Бразилии, Мексике, Египте, Германии, Пакистане и Индонезии. Наиболее высокие темпы распространения ожирения среди женщин в последние 30 лет отмечаются в Египте, Саудовской Аравии, Омане, Гондурасе и Бахрейне, а среди мужчин – в Новой Зеландии, Бахрейне, Кувейте, Саудовской Аравии и США.

В развитых странах наиболее высокие темпы роста числа страдаю-

щих ожирением наблюдаются в США, где это затрагивает примерно треть взрослого населения, в Австралии (ожирением страдает 28% мужчин и 30% женщин) и Великобритании (примерно взрослого населения).

Что касается детей, то среди стран Западной Европы наибольший процент страдающих ожирением мальчиков отмечается в Израиле (14%) и на Мальте (13%), а девочек – в Люксембурге (13%) и Израиле (11%). Наиболее благополучные в этом смысле – Нидерланды, Норвегия и Швеция, где уровень страдающих ожирением детей обоих полов не превышает 4%.

Авторы исследования также выяснили, что качественный рывок в мировых показателях, касающихся числа страдающих избыточным весом и ожирением, произошел в период между 1992 и 2002 г. и в основном затронул людей в возрасте от 20 до 40 лет.

«В связи с установленным негативным влиянием на здоровье населения и выявленной устойчивой тенденцией к росту, ожирение превратилось в глобальную проблему мирового масштаба, – подчеркивают авторы. – За последние 33 года на фоне рас-

пространения ожирения не было отмечено ни одного национального успеха в борьбе с этим явлением. Необходима выработка объединенной стратегии помощи, в первую очередь развивающимся странам, по решению этой комплексной проблемы».

«В то же время, – как отметил в этой связи профессор Оксфордского университета Клим МакФерсон (KlimMcPherson), – остановка распространения ожирения среди населения – проблема во многом политическая и экономическая. Поскольку целью борьбы с эпидемией ожирения должно стать восстановление баланса между первичными нуждами человека и доступностью продуктов питания, это неминуемо повлечет за собой сокращение объемов производства в пищевой промышленности и, как следствие, приостановит экономический рост, – считает МакФерсон. Так, расчеты показывают, что в Великобритании возвращение к показателям по ИМТ 1980 г., что благотворно бы сказалось на здоровье населения, потребует 8% сокращения уровня потребления продуктов и будет стоить пищевой промышленности почти 9 млрд фунтов стерлингов в год».

Диабет у матери мешает грудному вскармливанию

Женщины, сахарный диабет которых развился до беременности или во время нее, менее склонны начать или продолжать кормление грудью по сравнению с женщинами, не имеющими диабета, выяснили ученые.

Известно, что грудное вскармливание полезно и для матери, и для ребенка. Материнское молоко обеспечивает младенца всеми необходимыми питательными элементами, а также понижает риск развития рака груди и яичников.

В предыдущих исследованиях на эту же тему ученые обнаружили, что дети, рожденные матерями с диабетом, который развился во время беременности (так называемый гестационный диабет), более склонны к развитию гипогликемии непосредственно после рождения, а также диабета 2-го типа или ожирения в дальнейшей жизни.

В новейшем исследовании ученых из Общенациональной больни-

цы детей в Колумбусе приняли участие 73 тыс. женщин, из которых были идентифицированы 8,8% с гестационным диабетом и 1,7% – с диабетом, развившимся в начале беременности. При анализе ученые учитывали и такие факторы, как возраст, история болезни, уровень дохода и этническая принадлежность.

Как выяснилось, женщины с гестационным диабетом и без диабета были одинаково склонны начать грудное вскармливание. Тем не менее, женщины с гестационным диабетом были склонны кормить грудью в среднем на 2 месяца меньше по сравнению со здоровыми матерями.

«Результаты также продемонстрировали, что женщины с развившимся до беременности диабетом были менее склонны начинать кормление грудью по сравнению со здоровыми женщинами или теми с гестационным диабетом», – добав-

ляет доктор Рина Оза-Франк (Reena Oza-Frank). «Но те из них, кто начал грудное вскармливание, продолжали кормить практически так же долго, что и матери с гестационным диабетом».

Ученые отмечают, что для того, чтобы кормление малыша у больной сахарным диабетом матери протекало успешно, без неприятных отклонений в ее здоровье, необходимо постоянное наблюдение врача-эндокринолога. Многие ученые отмечали, что лактация очень часто помогает женщине управлять уровнем сахара в крови, постепенно возвращаясь к дородовому состоянию диеты и инсулиновой терапии.

Важно подчеркнуть то, что инсулин, который вынуждена принимать больная женщина, не выделяется с молоком и не влияет на ребенка. Многие женщины, кормящие ребенка грудью, отмечают уменьшение потребности в инсулине в это время.

Камеру смартфонов приспособили для подсчета углеводов в пище

Швейцарские ученые разработали мобильное приложение для смартфонов, которое автоматически подсчитывает количество углеводов в пище и соответствующее количество инсулина. Программа, названная GoCARB, позволит диабетикам лучше контролировать свою диету и уровень глюкозы в крови.

Приблизительно 366 млн человек во все мире страдают от СД. По оценке экспертов Международной федерации диабета (IDF), к 2030 г. ожидается увеличение этой цифры до 500 млн человек. Диабетикам необходимо контролировать уровень глюкозы в крови с помощью лекарственных препаратов и рассчитывать количество и состав принимаемой пищи таким образом, чтобы после еды этот показатель резко не увеличивался. Углеводы в еде, такие, например, как крахмал и различные сахара, являются наиболее

важным параметром, повышающим уровень глюкозы в крови после приема пищи.

У здорового человека существует фоновая секреция инсулина и секреция инсулина в ответ на поступление углеводов с пищей (прандиальная секреция). В организме диабетика уровень глюкозы в крови, повышенный после приема углеводов с пищей, необходимо снизить с помощью инъекции инсулина. Правильное количество прандиального инсулина рассчитывают, основываясь на количестве углеводов, которые поступили в организм с пищей, однако сделать точные расчеты сложно даже диабетiku со стажем.

Теперь исследователи из Бернского университета создали мобильное приложение GoCARB, которое определяет количество углеводов в блюде и соответствующую дозу инсулина. Эта система распознает про-

дукты питания на тарелке благодаря фотографиям, сделанным на смартфон, и оценивает в них количество углеводов. Также программа приложения автоматически подсчитывает дозу прандиального инсулина.

Пользователь помещает рядом с едой эталонный объект и делает две фотографии на камеру смартфона, при этом продукты питания (мясо, овощи, лапша) распознаются и их форма воссоздается в 3D-формате.

Затем на основе 3D-модели и распознавания вида продуктов в блюде рассчитывается объем еды. Информация о природе и объеме пищи, а также наличие в программе базы данных со значениями пищевых продуктов позволяют оценить содержание углеводов в потребляемой еде и оптимальное количество инсулина. Эта система, разработанная для телефонов на базе Android, пройдет тестирование этим летом.

Информация взята из открытых источников



- 1.** Гипогликемия у больного сахарным диабетом может быть вызвана:
- а)** введением неадекватно большой дозы инсулина;
 - б)** приемом алкоголя;
 - в)** приемом препаратов сульфонилмочевины;
 - г)** приемом бигуанидов.
- 2.** Показаниями для проведения теста на толерантность к глюкозе являются наличие у пациента:
- а)** жажды и полиурии;
 - б)** рецидивирующего фурункулеза;
 - в)** дислипидемии;
 - г)** уровня глюкозы в крови натощак более 10 ммоль/л;
 - д)** ожирения.
- 3.** Из перечисленных препаратов ухудшение течения сахарного диабета не вызывают:
- а)** ацетилсалициловая кислота;
 - б)** дексаметазон;
 - в)** каптоприл;
 - г)** тиазидовые диуретики;
 - д)** пероральные контрацептивы.
- 4.** Характерными клиническими проявлениями тиреотоксикоза являются:
- а)** снижение массы тела;
 - б)** повышенная раздражительность;
 - в)** сонливость;
 - г)** запоры;
 - д)** стойкая тахикардия.
- 5.** Сцинтиграфия служит основным способом выявления:
- а)** подострого тиреоидита;
 - б)** зоба Хашимото;
 - в)** диффузного токсического зоба;
 - г)** рака щитовидной железы;
 - д)** токсической аденомы щитовидной железы.
- 6.** Наиболее информативным методом для выявления рака щитовидной железы является:
- а)** сцинтиграфия щитовидной железы;
 - б)** пальпаторное исследование;
 - в)** ультразвуковое исследование щитовидной железы;
 - г)** компьютерная томография щитовидной железы;
 - д)** тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы.
- 7.** Юноша 17 лет жалуется на избыточный вес (с 5 лет, частые головные боли). В возрасте 11–12 лет был выше сверстников. Рост 176 см, вес 110 кг. Лицо округлое. Розовые стрии в области живота и бедер. Половое развитие соответствует возрасту. АД 160/100 мм рт. ст. Предположительный диагноз:
- а)** болезнь Иценко–Кушинга;
 - б)** экзогенно-конституциональное ожирение;
 - в)** синдром Иценко–Кушинга;
 - г)** пубертатно-юношеский диспитуитаризм;
 - д)** гипертоническая болезнь.
- 8.** У больной 17 лет отмечается полиурия с низким удельным весом мочи. После проведения теста с ограничением жидкости величина удельного веса мочи не изменилась. Наиболее вероятно, что у больной:
- а)** психогенная полидипсия;
 - б)** несахарный диабет;
 - в)** сахарный диабет;
 - г)** хронический пиелонефрит.
- 9.** Тиреотоксический синдром может встречаться:
- а)** при диффузном токсическом зобе;
 - б)** при зобе Хашимото;
 - в)** при подостром тиреоидите;
 - г)** при первичной атрофии щитовидной железы;
 - д)** при ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза.
- 10.** Наиболее вероятной причиной слепоты у больного, длительно страдающего сахарным диабетом, является:
- а)** глаукома;
 - б)** катаракта;
 - в)** пролиферирующая ретинопатия;
 - г)** атрофия зрительных нервов;
 - д)** автономная нейропатия.
- 11.** Все утверждения в отношении тиреотоксического криза являются верными, за исключением следующего:
- а)** хирургическое вмешательство и инфекции могут спровоцировать тиреотоксический криз;
 - б)** развитие криза связано с внезапным резким подъемом уровня тиреоидных гормонов в крови;
 - в)** при тиреотоксическом кризе эффективно назначение радиоактивного йода;
 - г)** в лечении криза целесообразно использование β -адреноблокаторов;
 - д)** в терапии криза целесообразно применение препаратов неорганического йода.
- 12.** Больная 40 лет жалуется на зябкость, сонливость, запоры. При объективном исследовании обнаружено увеличение щитовидной железы и заподозрен первичный гипотиреоз. Для подтверждения данного диагноза наиболее информативно:
- а)** проведение сцинтиграфии щитовидной железы;
 - б)** определение уровня ТТГ;
 - в)** определение уровня Ca^{2+} в крови;
 - г)** определение T_3 ;
 - д)** определение T_4 .
- 13.** Больной 30 лет, страдающий сахарным диабетом 1-го типа, обнаружен в коматозном состоянии через 3 ч после введения инсулина. Какое мероприятие необходимо выполнить в первую очередь?
- а)** снять ЭКГ;
 - б)** ввести 5% раствор глюкозы;
 - в)** ввести инсулин (10–20 ЕД);
 - г)** исследовать уровень креатинина, электролитов и глюкозы в крови;
 - д)** ввести 20 мл 40% раствора глюкозы.
- 14.** При выявлении у пациента глюкозурии в первую очередь необходимо:
- а)** определить уровень глюкозы в крови натощак;
 - б)** провести глюкозотолерантный тест;
 - в)** назначить препараты сульфонилмочевины;
 - г)** ограничить употребление углеводов;
 - д)** определить уровень базального инсулина.
- 15.** Относительно сахарного диабета 1-го типа справедливо:
- а)** диабет требует постоянного лечения инсулином;
 - б)** диабет чаще возникает в молодом возрасте;
 - в)** течение диабета сопровождается склонностью к кетоацидозу;
 - г)** диабет обычно возникает на фоне ожирения;
 - д)** диабет часто сопровождает рак поджелудочной железы.

16. Синдром Шмидта характеризуется:

- а) гипотиреозом;
- б) гипокортицизмом;
- в) сахарным диабетом;
- г) гипогонадизмом;
- д) всем вышеперечисленным.

17. Пангипопитуитаризм клинически проявляется:

- а) развитием остеопении и остеопороза;
- б) увеличением потливости, выраженной гиперемией кожных покровов;
- в) прогрессирующей слабостью, гипотензией и кахексией;
- г) повышением уровня глюкозы крови.

18. Симптом Бэра («грязные локти») характерен для:

- а) диффузного токсического зоба;
- б) гипотиреоза;
- в) акромегалии;
- г) болезни Иценко–Кушинга.

19. Каким будет Ваше заключение при обнаружении у пациента с помощью УЗИ щитовидной железы гипоехогенной структуры в левой доле диаметром 2 мм (объем щитовидной железы и уровни тиреоидных гормонов в норме):

- а) практически здоров;
- б) эндемический зоб;
- в) узловой эутиреоидный зоб;
- г) зоб II;
- д) солитарный узел левой доли щитовидной железы (показана пункционная биопсия узлового образования).

20. 47-летняя женщина обратилась к врачу по месту жительства с жалобами на прибавку в весе (4 кг, сонливость, слабость, запор и сухость кожных покровов). Исследование выявило гипорефлексию, незначительное увеличение щитовидной железы при пальпации, гипотермию. Какой гормон или лабораторный показатель необходимо исследовать для подтверждения диагноза в первую очередь?

- а) определение антитиреоидных аутоантител;
- б) определение T_3 ;
- в) определение T_4 ;
- г) определение ТТГ.

21. Гранулематозный тиреоидит дифференцируют со следующими заболеваниями:

- а) острый гнойный тиреоидит;
- б) флегмона шеи;
- в) кровоизлияние в кисту щитовидной железы;
- г) лимфоцитарный тиреоидит Хашимото.

22. В диетотерапии для больных с неосложненным СД типа 2-го учитывают:

- а) количество белков в граммах;
- б) хлебные единицы;
- в) количество жиров в граммах;
- г) суточное потребление калорий.

23. В диетотерапии для больных с неосложненным СД типа 1-го учитывают:

- а) количество белков в граммах;
- б) суточное потребление калорий;
- в) количество жиров в граммах;
- г) хлебные единицы.

24. Больная 58 лет жалуется на приступы сердцебиения, потливость, сухость кожных покровов, ломкость ногтей, снижение памяти и слабость. В анамнезе 3 беременности, закончившиеся выкидышами. Страдает полывалентной аллергией.

При пальпации щитовидной железы: пальпируются обе доли, размер больше дистальной фаланги, в правой доле определяется нечетко очерченное узловое образование 1,5x1,3 см. Остальная ткань железы плотная, объем железы 28 см³. Проведена тонкоигольная пункционная биопсия, в препарате нет атипичных клеток, имеется выраженная лимфоцитарная инфильтрация, клетки Ашкенази–Гюртля. Поставьте диагноз.

- а) аутоиммунный тиреоидит, атрофическая форма;
- б) тиреотоксическая аденома;
- в) узловой нетоксический зоб;
- г) аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма;
- д) узловой токсический зоб.

25. Женщина 25 лет жалуется на боли в горле при глотании, повышение температуры тела до 38°C. В течение двух лет страдает диффузным токсическим зобом (ДТЗ) 2 ст., средней тяжести. Лечилась в течение полугода тиамазолом, начиная с 40 мг с постепенным снижением дозы до 10 мг, L-тироксином 50 мкг. Год назад возник рецидив, начато лечение тиамазолом в дозе 50 мг/сут. За последние три дня до обращения к врачу принимала метамизол натрия в связи с альгоменореей. Накануне вечером возникла боль в горле, поднялась температура. Самостоятельно принимала сульфодиметоксин, метамизол натрия и тетрациклин без эффекта.

Наиболее вероятный диагноз?

- а) подострый тиреоидит;
- б) декомпенсация ДТЗ;
- в) ОРВИ в сочетании с ДТЗ;
- г) ДТЗ, агранулоцитоз с формирующейся некротической ангиной;
- д) заглочный абсцесс в сочетании с ДТЗ.

Ответы на вопросы:

1 – а–в. 2 – а, б, д. 3 – а, в. 4 – а, б, д. 5 – д. 6 – д. 7 – г. 8 – б. 9 – а, б, в. 10 – в. 11 – в. 12 – б. 13 – д. 14 – а. 15 – а, б, в. 16 – д. 17 – а, в. 18 – б, г. 19 – а. 20 – г. 21 – а–в. 22 – г. 23 – г. 24 – д. 25 – г.



Задачи А. А. Б. С. Д. Е. А.

Задача № 1

Больная 35 лет, жалуется на похудание за месяц на 6 кг при сохраненном аппетите, сердцебиение, дрожь в теле, чувство жара, слабость, раздражительность, плохой сон.

Кожа влажная, теплая, эластичная, тонкая. Волосы мягкие. Глазные щели расширены, мигание редкое. При взгляде вниз появляется белая полоска между верхним веком и радужкой. Нарушена конвергенция, веки пигментированные. Пальпируется перешеек щитовидной железы. Определяется тремор пальцев рук. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС – 98 уд./мин.

Данные ЭКГ – синусовая тахикардия, неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса.

Назовите предварительный диагноз, дополнительные методы исследования для подтверждения диагноза.

Задача № 2

Больная, 19 лет, жалуется на жажду (выпивает 4–5 л жидкости за сутки), обильное мочеиспускание, похудание за 2 мес. на 10 кг, слабость. Пониженного питания, тургор кожи снижен, кожа сухая. Запах ацетона изо рта. Язык сухой. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 86 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах.

Сахар крови – 16 ммоль/л. Анализ мочи: у. в. – 1030, сахар +++, ацетон ++.

Назовите предварительный диагноз.

Задача № 3

Больной 22 года, в течение 8 лет страдает сахарным диабетом, получает инсулинотерапию. В течение 2 нед. появилась сухость во рту, жажда, пьет около 5 л воды за сутки, обильное мочеиспускание, выраженная слабость, тошнота. Сегодня дважды была рвота, появились боли в животе.

Состояние средней тяжести, заторможен. Одышка в покое – 26 в минуту. Запах ацетона изо рта. Кожа сухая, тургор снижен. Язык сухой. Тоны сердца приглушены. ЧСС – 90 уд./мин. АД – 110/70 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, болезненный во всех отделах. Печень выступает из-под реберной дуги на 3 см, плотнo-эластической консистенции, перкуторные размеры 15x12x10 см.

Гликемия – 18 ммоль/л, pH крови – 6,9.

Ан мочи: ацетон +++, глюкоза 40 г/л.

На ЭКГ – зубцы Т низкие, определяется зубец U.

Назовите предварительный диагноз.

Задача № 4

Больной 75 лет, длительное время страдающий сахарным диабетом 2-го типа, перенес острую кишечную инфекцию. В течение 5 дней сохранялась фебрильная температура, беспокоила рвота 1–2 раза в сутки, жидкий обильный стул до 5 раз в сутки. Получал антибактериальную терапию, стул и температура нормализовались, но состояние не улучшилось, появилась жажда, полиурия, слабость.

Состояние тяжелое, заторможен, плохо ориентируется во времени и пространстве. Запаха ацетона нет. Кожа сухая, тургор резко снижен. Язык сухой. Тоны сердца ритмичные, глухие. Пульс нитевидный, 100 уд./мин. АД 90/60 мм рт. ст.

Сахар крови – 25 ммоль/л, осмолярность сыворотки – 350 мосм/л, pH – 7,6. В моче ацетона нет, сахар ++++.

Назовите предварительный диагноз.

Задача № 5

Больной 35 лет, страдающий сахарным диабетом 1-го типа, после инъекции инсулина почувствовал резкую слабость, дрожь в теле, профузный пот, сердцебиение, головокружение, чувство голода, потерял сознание.

Состояние тяжелое, без сознания. Кожа влажная, бледная. Судорожные подергивания рук и ног. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 100 уд./мин. АД – 170/90 мм рт. ст.

Назовите предварительный диагноз.

Задача № 6

Больной 35 лет, страдающий сахарным диабетом, после приема алкоголя (со слов, выпил около 1000 мл водки) почувствовал резкую слабость, дрожь в теле, сердцебиение, чувство голода.

Состояние средней тяжести. Возбужден, тремор пальцев рук. Кожа бледная, влажная. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 108 уд./мин. АД – 180/90 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах.

Назовите предварительный диагноз и дополнительные методы исследования для подтверждения диагноза.

Эталоны ответов

Задача № 1

Предварительный диагноз – болезнь Базедова–Грейвса.

Для подтверждения данной диагностической гипотезы необходимо определить уровень тиреоидных гормонов, тиреотропного гормона, уровень тиреостимулирующих антител, а также уровень антител к тиреоглобулину и микросомам для исключения аутоиммунного тиреоидита, выполнить ультразвуковое исследование щитовидной железы для исключения токсической аденомы щитовидной железы, при необходимости – гистологическое исследование пунктата железы. Можно выполнить исследование поглощения щитовидной железой радиоактивного йода.

Задача № 2

Предварительный диагноз – сахарный диабет 1-го типа.

Задача № 3

Предварительный диагноз – сахарный диабет 1-го типа, декомпенсация, кетоацидотическая кома, I стадия.

Задача № 4

Предварительный диагноз – сахарный диабет 2-го типа, осложненный развитием гиперосмолярной комы.

Задача № 5

Предварительный диагноз – сахарный диабет 1-го типа, осложненный гипогликемической комой.

Задача № 6

Предварительный диагноз – сахарный диабет 1-го типа, гипогликемия.

Но подобная симптоматика, кроме чувства голода, может быть и при алкогольной интоксикации. Для дифференциальной диагностики между гипогликемическим синдромом и интоксикацией алкоголем необходимо исследовать в крови уровень сахара и алкоголя.



**НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ**

[http:// www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.

№1 ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ



Первый выбор врача среди базальных инсулинов¹
Базальный аналог инсулина с опытом применения **более 10 лет**²⁻⁸
Инсулин **№1** в мире⁹

ЛАНТУС® СОЛОСТАР®
инсулин гларгин
Действует 24 часа. День за днем.

Лантус® — единственный беспииковый базальный аналог инсулина с доказанным 10-летним опытом применения²⁻⁸. Действует 24 часа¹⁰. Назначается один раз в сутки¹⁰. Лантус® — наиболее часто выписываемый инсулин среди всех базальных инсулинов¹. Обеспечивает стойкий контроль гликемии с низкой частотой развития гипогликемий²⁻⁸. Более 10 лет эффективного и безопасного применения, Лантус® — инсулин № 1, потому что доверяю²⁻⁸.

1. Данные ATU 2013. 2. Gerstein H.C. et al. Diabet Med., 2006; 23: 736-742. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care, 2006; 29: 554-559. 4. Aschner P. et al. Lancet, 2012; 379: 2262-2269. 5. Yki-Järvinen H. et al. Diabetologia, 2006; 49: 442-451. 6. Riddle M.C. et al. Diabetes Care, 2003; 26: 3080-3086. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol. Ther., 2008; 10(2): 121-127. 8. DeVries J.H. et al. Diabetes, 2012; 61(Suppl. 1): A552-553. 9. Данные IMS MAT Q1 2013. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус® SoloStar®, рег. удост. ЛСР-007047/09 от 19.02.2013.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09 от 19.02.13. Торговое название препарата: Лантус® SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Лекарственная форма и состав: прозрачный раствор для подкожного введения. 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3,6378 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку SoloStar®. 5 x 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет. Способ применения и дозы: Лантус® SoloStar® следует применять только подкожно 1 раз в сутки всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® SoloStar® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулинами средняя продолжительность действия или длительного действия на схему лечения препаратом Лантус® SoloStar® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей гипогликемической терапии. Лантус® SoloStar® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению). Особые указания: Лантус® SoloStar® не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. У пациентов с нарушенной функцией почек, с тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшаться. Беременность и кормление грудью: к настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® SoloStar® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. Побочное действие: гипогликемия, наиболее часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникать, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может привести к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют внутривенного или подкожного введения глюкозы, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство — аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 3 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

RU, G.A., 14.02.05

Реклама

Представительство АО «Санofi-авентис групп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411, www.sanofi-aventis.ru

SANOFI DIABETES

