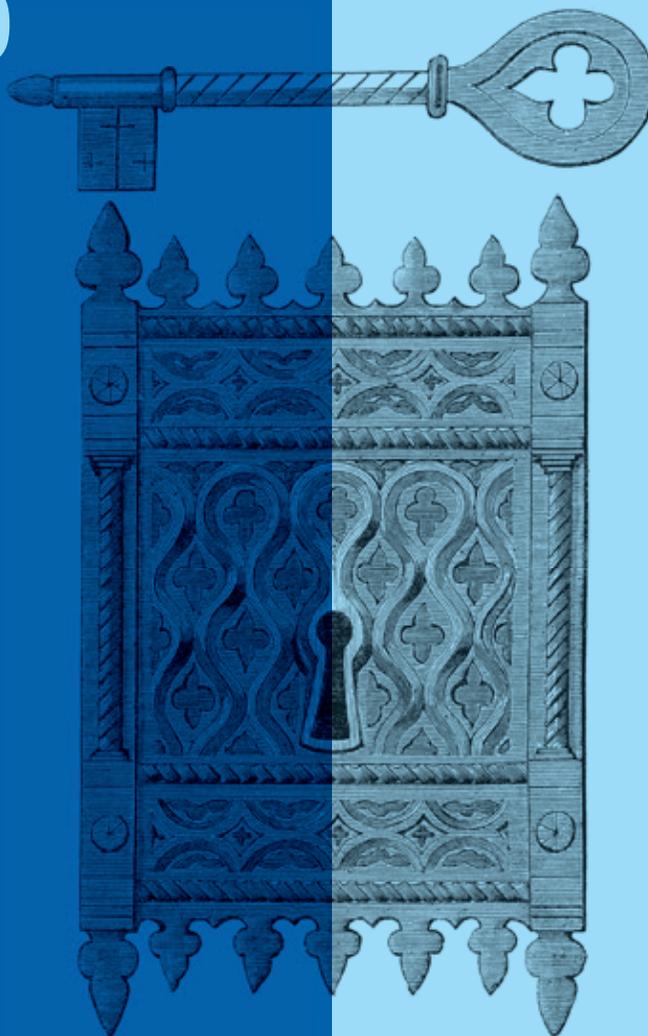


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 36 ТОМ 16
2020

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №6

Анализ подходов
к терапии
диабетической
ретинопатии

12

Ведение пациентов
с сахарным диабетом
после
трансплантации печени

22

Возможности
коррекции
дефицита тестостерона
у мужчин
с сахарным диабетом

54



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



В терапии сахарного диабета с **Субеттой** возможно больше!



Добавление Субетты в комбинированную терапию сахарного диабета 2 типа способствует:

- повышению чувствительности тканей к инсулину (активирует рецептор инсулина, увеличивает захват глюкозы миоцитами) [1,2]
- дополнительному снижению HbA1c от 0,4% до 1,1 % в зависимости от исходного уровня гликемии [2]
- улучшению контроля гликемии: доля пациентов, достигших ответа на терапию по международным критериям, составляет 71,37%* [2]

Субетта – комбинированный лекарственный препарат гипогликемического действия с эндотелиопротективными свойствами [1]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата – ЛП-Н (000028) – (РГ – RU) – от 18.12.2019

2. Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. No 2. С. 12–17. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-2-12-17

*Доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на 0,3% и более через три месяца комплексной терапии (с добавлением препарата Субетта), составила 71,37%. Согласно международным данным, снижение HbA1c на 0,3% и более свидетельствует о положительном ответе на терапию. Исследования: 1) Kim H.J., Jung T.S., Jung J.H. et al. Improvement of glycemic control after re-emphasis of lifestyle modification in type 2 diabetic patients reluctant to additional medication // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. No 2. P. 345–351. 2) Bloomgarden Z. Beyond HbA1c // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. No 12. P. 1052–1053. 3) Chehregosha H., Khamseh M.E., Malek M. et al. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring // Diabetes Ther. 2019. Vol. 10. No 3. P. 853–863

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33
Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

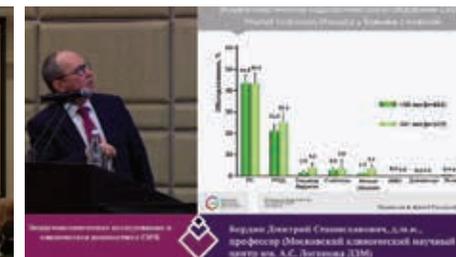


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





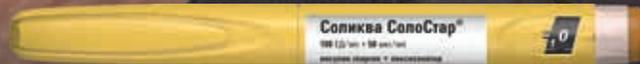
СОЛИКВА

инсулин гларгин (100 ЕД/мл) и ликсисенатид

СОВРЕМЕННЫЙ КОНТРОЛЬ HbA1c



СОЛИКВА СОЛОСТАР®



- Значимое снижение HbA1c — 74% пациентов, достигших уровня менее 7%¹
- Без дополнительного риска гипогликемии и увеличения массы тела в сравнении с базальным инсулином¹
- Ниже риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ в сравнении с арГПП-1¹
- Простой старт и титрация по базальному инсулину²
- Всего 1 инъекция в сутки²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОЛИКВА СОЛОСТАР®. Регистрационный номер: ЛП-004874. Торговое название препарата: Соликва СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин + ликсисенатид. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Состав:** 1 мл раствора для подкожного введения 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин — 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид — 50 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85%), метионин (L-метионин), метакрезол (м-крезол), цинка хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидрооксид, вода для инъекций. 1 мл раствора 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 33 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин — 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид — 33 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85%), метионин (L-метионин), метакрезол (м-крезол), цинка хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидрооксид, вода для инъекций. **Описание:** прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. **Фармакодинамика:** препарат Соликва СолоСтар® является комбинированным препаратом, в состав которого входят два гипогликемических средства с дополняющими друг друга механизмами действия. Действие препарата направлено на снижение концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. **Показания к применению:** в комбинации с метформином в сочетании или без сочетания с ингибиторами НГПТ-2 (натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа) с целью улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (в качестве дополнения к диетотерапии и повышенной физической нагрузке) при неэффективности пероральных гипогликемических препаратов, комбинации пероральных гипогликемических препаратов с базальным инсулином, комбинации пероральных гипогликемических препаратов с агонистами рецепторов ГПП-1, монотерапии базальным инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат Соликва СолоСтар® вводится подкожно 1 раз в сутки в течение 1 ч перед любым приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время, в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Он не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В случае пропуска введения дозы препарата, ее следует ввести в течение 1 ч перед следующим приемом пищи. Для удобства индивидуального подбора дозы препарат выпускается в двух шприц-ручках, предоставляющих выбор различных доз. Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл — шприц-ручка 10–40 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,5 мкг ликсисенатида); Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл — шприц-ручка 30–60 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,33 мкг ликсисенатида). Максимальная суточная доза препарата Соликва СолоСтар® составляет 60 единиц. Доза препарата должна подбираться индивидуально, изменение должно проводиться с осторожностью под медицинским наблюдением. Срок использования препарата после первого применения — 4 недели. **Хранение:** после первого использования храните шприц-ручку при температуре ниже 25 °С. Не помещайте шприц-ручку обратно в холодильник. **Противопоказания:** гиперчувствительность к ликсисенатиду, инсулину гларгин или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность; период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез; почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин); возраст до 18 лет. **Беременность:** препарат Соликва СолоСтар® противопоказан при беременности (из-за содержания в составе препарата ликсисенатида). **Период грудного вскармливания:** применение препарата Соликва СолоСтар® в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие:** гипогликемия, головокружение, тошнота, диарея, рвота, реакции в месте инъекции. Нечастые нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка:** возможно развитие гипогликемии и НР со стороны ЖКТ. Эпизоды гипогликемии легкой степени выраженности могут купироваться приемом легкоусвояемых углеводов внутрь. Более тяжелые эпизоды гипогликемии могут купироваться внутримышечным/подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Инсулин гларгин. Лекарственные средства, которые могут увеличивать гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы АПФ, салицилаты, дигопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропоксифен, противомикробные средства из группы сульфаниламидов. Лекарственные средства, которые могут ослаблять гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметические препараты (такие как эпинефрин, сальбутамол, тербуталин), глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматропин, гормоны щитовидной железы, астрогены, прогестагены (например, в составе пероральных контрацептивов), ингибиторы протеза и атипичные нейролептики (например, оланзапин и клозапин). Бета-адреноблокаторы, клоидин, соли лития и этанол могут как усиливать, так и ослаблять гипогликемический эффект инсулина. Пентамидин может вызывать гипогликемию, после которой в некоторых случаях может развиваться гипергликемия. Ликсисенатид. Задержка опорожнения желудка при применении ликсисенатида может уменьшить скорость абсорбции лекарственных препаратов, принимаемых внутрь. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме внутрь лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном или требующих тщательного клинического мониторинга. Если такие препараты следует принимать во время еды, пациентам следует рекомендовать их прием с тем приемом пищи, когда не вводится ликсисенатид. Рекомендации по времени применения некоторых лекарственных препаратов см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата Соликва СолоСтар®. **Фармакофармацевтическая группа:** гипогликемическое средство комбинированное (инсулина длительного действия аналог + глюкагоноподобного полипептида рецепторов агонист). **Код АТХ:** A10AE54. **Срок годности:** 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. **Перед выпиской смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.**

MAT-RU-2001858-1.0-09.2020 Реклама

Rosenstock J. et al. // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39. — P. 2026–2035.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-004874-100620.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт. арГПП-1 — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. HbA1c — гликированный гемоглобин.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7-495-721-14-00, +7-495-721-14-11.



Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 36.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления
«Эндокринология»**
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта
«Эндокринология»**
Г. МАНУКЯН
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 36.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor
for 'Endocrinology'**
А.М. МКРТУМЯН, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager
'Endocrinology'**
G. MANUKYAN
g.manukyan@medforum-agency.ru

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 23 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- Н.А. ПЕТУНИНА, Н.С. МАРТИРОСЯН, Л.В. ТРУХИНА,
Е.В. ГОНЧАРОВА, М.Э. ТЕЛЬНОВА, С.В. СААКЯН,
О.Г. ПАНТЕЛЕЕВА
Возможности прогнозирования течения
эндокринной офтальмопатии 8

Лекции для врачей

- А.Н. ОРАНСКАЯ, К.Г. ГУРЕВИЧ
Диабетическая ретинопатия: два взгляда на одну проблему 12
- М.В. ШИНКИН, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ,
А.М. МКРТУМЯН, А.О. АКОПОВА
Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом
после трансплантации печени 22
- Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, М.В. ШИНКИН,
А.М. МКРТУМЯН, А.О. АКОПОВА, И.А. МОРОЗОВА,
С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА
Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта
в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирения 32

Медицинский форум

- Клинические аспекты управления гликемией
через воздействие на инсулинорезистентность 44
- Преимущество ранней патогенетически обоснованной
комбинированной терапии для пациентов
с сахарным диабетом 2 типа:
новые данные исследования VERIFY 48
- Дефицит тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 54

Contents

Clinical Studies

- N.A. PETUNINA, N.S. MARTIROSIAN, L.V. TRUKHINA,
E.V. GONCHAROVA, M.E. TELNOVA, S.V. SAAKYAN,
O.G. PANTELEEVA
Possibilities of Predicting the Course
of Graves' Ophthalmopathy

Clinical Lectures

- A.N. ORANSKAYA, K.G. GUREVITCH
Diabetic Retinopathy: Two Viewpoints on the Same Problem
- M.V. SHINKIN, L.A. ZVENIGORODSKAYA,
A.M. MKRTUMYAN, A.O. AKOPOVA
Features of the Management of Patients with Diabetes Mellitus
after Liver Transplantation
- L.A. ZVENIGORODSKAYA, M.V. SHINKIN,
A.M. MKRTUMYAN, A.O. AKOPOVA, I.A. MOROZOVA,
S.Yu SILVESTROVA
The Role of Liver and Microflora of Gastrointestinal Tract
in Pathogenesis of Diabetes Mellitus Type 2 and Obesity

Medical Forum

- Clinical Aspects of Glycemia Management Using the Impact
on Insulin Resistance
- The Advantages of Early Pathogenetically Justified
Combined Therapy for the Patients
with Diabetes Mellitus Type 2:
New Data of VERIFY Investigation
- Testosterone Deficiency in Men with Diabetes Mellitus

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2020 ГОД

Второе полугодие

22 сентября

XIV научно-практическая конференция
«ГРИПП И ДРУГИЕ ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ»
с симпозиумом **«Итоги и уроки эпидемии COVID-19»**

8–9 октября

XVIII научно-практическая конференция
«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
(8 октября – Сокол, 9 октября – онлайн-конференция)

20 октября

XII научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ДР.)
по материалам международных конгрессов 2019–2020 годов»

29–30 октября

III гастроэнтерологический конгресс с международным участием
«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ РОССИИ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ (НЕОНАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ, ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)»

13 ноября

III Международная научно-практическая конференция
в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«ХРОНИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В НЕВРОЛОГИИ: РЕАЛИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»

18–19 ноября

XI Российский конгресс с международным участием
«МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ»

2 декабря

XV междисциплинарная научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»
с симпозиумом **«Проблемные вопросы бесплодного брака»**

9–10 декабря

I Российский конгресс
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2020: ОНКО- И КАРДИОПРЕВЕНЦИЯ, СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ»



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр
глазных болезней
им. Гельмгольца

Возможности прогнозирования течения эндокринной офтальмопатии

Н.А. Петунина, д.м.н., проф.¹, Н.С. Мартиросян, к.м.н.¹,
Л.В. Трухина, к.м.н.¹, Е.В. Гончарова, к.м.н.¹, М.Э. Тельнова, к.м.н.¹,
С.В. Саакян², О.Г. Пантелеева²

Адрес для переписки: Нина Александровна Петунина, napetunina@mail.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В. и др. Возможности прогнозирования течения эндокринной офтальмопатии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 36. С. 8–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-36-8-11

Цель исследования: изучить связь уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) и кальсеквестрину со степенью активности и тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП).

Материал и методы. В исследование включено 88 пациентов с болезнью Грейвса и/или ЭОП, у которых оценивали уровень антител к рецептору ТТГ и кальсеквестрину.

Результаты. Уровень антител к рецептору ТТГ оказался достоверно выше у лиц с болезнью Грейвса и ЭОП, чем у пациентов без ЭОП, – 21,2 против 15,1 мЕд/л ($p < 0,01$). Он положительно коррелировал со степенью активности ($r +0,391$, $p = 0,002$) и тяжести ($r +0,3$, $p = 0,021$) ЭОП.

Положительные антитела к кальсеквестрину достоверно чаще выявляли при активной ЭОП, чем при неактивной, – 87,5 и 50,0% ($p < 0,001$), а также при тяжелом течении ЭОП. Так, они были обнаружены у 100% пациентов с тяжелой ЭОП, у 68,1% – с ЭОП средней тяжести, у 46,2% – с ЭОП легкой степени ($p = 0,004$).

Заключение. Согласно полученным результатам, антитела к рецептору ТТГ и кальсеквестрину можно рассматривать в качестве иммунологических маркеров ЭОП, ее активности и тяжести.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия, антитела к рецептору тиреотропного гормона, антитела к кальсеквестрину

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – хроническое аутоиммунное заболевание орбит, поражающее ретробульбарные ткани. Данная патология

нередко ассоциируется с болезнью Грейвса.

Патофизиологические механизмы ЭОП и ее связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной же-

лезы (ЩЖ) не до конца изучены. Офтальмопатия считается следствием аутоиммунной реакции с вовлечением сенсibilизированных Т-лимфоцитов и аутоантител к специфическим орбитальным или общим для ЩЖ и орбиты антигенам. В разное время в качестве мишени аутоиммунной реакции исследовались LATS, рецептор тиреотропного гормона (ТТГ), 55-, 64-(флафопротеин Fp), 95 кДа (белок постсинаптического уплотнения, относящийся к мембранным протеинам глазодвигательных мышц), G2s (фрагмент транскрипционного фактора FOXP1), кальсеквестрин (кальций-связывающий белок, расположенный в саркомерме миофибрилл), коллаген XIII, экспрессируемый на мембране орбитальных фибробластов [1–3]. Большинство ученых считают, что ЭОП является следствием перекрестной реакции против рецептора ТТГ в ЩЖ и орбите [4].

На сегодняшний день роль антител к рецептору ТТГ в патогенезе и течения болезни Грейвса не вызывает сомнений [5]. Доказано их участие и в развитии ЭОП. Однако сведения об ассоциации уровня антител к рецептору ТТГ со степе-



нью активности и тяжестью ЭОП противоречивы, так же как их прогностическая роль при данном заболевании [4, 6, 7].

Целью нашего исследования стала оценка роли антител к рецептору тиреотропного гормона и кальсеквестрину в манифестации и течении болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии.

Материал и методы

В перекрестное исследование включено 88 пациентов с болезнью Грейвса и/или ЭОП.

Диагноз «болезнь Грейвса» устанавливали на основании низкого уровня ТТГ и положительных антител к рецептору ТТГ на момент манифестации тиреотоксикоза. Эндокринную офтальмопатию диагностировали исходя из данных стандартного офтальмологического обследования в соответствии с рекомендациями Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (European Group on Graves' Orbitopathy – EUGOGO). Степень активности ЭОП устанавливали по CAS (Clinical Activity Score). Значения CAS от нуля до двух баллов соответствуют неактивной форме ЭОП, от трех до семи баллов – активной. Тяжесть ЭОП оценивали по классификации EUGOGO.

Уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина определяли при проведении иммунохимического анализа с использованием наборов Beckman Coulter (США). Антитела к рецептору ТТГ выявляли с помощью иммуноферментного анализа с применением лабораторного набора DRG (США). Антитела к кальсеквестрину определяли качественно методом иммуноферментного анализа с использованием набора CUSABIO (Китай).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21 и программ статистического анализа Microsoft Excel 2010 с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрических тестов Колмогорова – Смирнова и Манна – Уитни, линейного корреляционного анализа с опреде-

лением коэффициента Пирсона, ROC-анализа.

Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 88 пациентов женщин было 58. Средний возраст больных – $46,8 \pm 13,5$ года.

У 74 диагностирована ЭОП, у 14 – болезнь Грейвса без клинических признаков ЭОП. У 54,1% установлена активная форма ЭОП, у 45,9% – неактивная. По степени тяжести заболевания пациенты распределялись следующим образом: 17,6% – с легким течением, 63,5% – средней тяжести, 18,9% – с тяжелым. В последнем случае ЭОП осложнялась оптической нейропатией.

Глюкокортикостероидную терапию ЭОП ранее получили 41,9% больных.

В зависимости от вовлеченности ретробульбарных тканей в аутоиммунный процесс пациенты с ЭОП были разделены на три подгруппы. Первая подгруппа (13,5%) – с миогенной формой ЭОП и преимущественным вовлечением глазодвигательных мышц с различной степенью двоения при минимальном экзофтальме и отсутствии периорбитальных отеков. Вторая (8,1%) – с отечной формой ЭОП и преимущественным вовлечением ретробульбарной клетчатки с выраженным экзофтальмом, периорбитальными отеками в отсутствие признаков поражения глазодвигательных мышц по данным компьютерной томографии. Третья подгруппа (78,4%) – смешанная форма ЭОП. Пациенты были отнесены к этой подгруппе на основании результатов офтальмологического осмотра. Наиболее частыми признаками и симптомами офтальмопатии стали ретракция верхних век (84,9%), отек век (84,3%) и экзофтальм (76,9%).

Среди 74 пациентов с ЭОП у 59 имела место болезнь Грейвса, у пяти – аутоиммунный тиреозидит, у десяти – эутиреоидная болезнь Грейвса. При сравнении трех подгрупп более легкое течение офтальмопатии отмечалось во второй и третьей.

Из анамнеза установлено, что из 88 больных 27 (30,7%) курили, пятеро (5,7%) отказались от табакокурения до манифестации или сразу после диагностики тиреотоксикоза, 56 (63,6%) не курили. Доля курящих была достоверно выше в группе с болезнью Грейвса и ЭОП – 43,5% ($p = 0,02$).

У 17% выявлена наследственная предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ.

Уровень антител к рецептору ТТГ оказался достоверно выше в группе с болезнью Грейвса и ЭОП, чем в группе без ЭОП, – 21,2 и 15,1 мЕд/л ($p < 0,01$). При этом у пациентов с ЭОП он положительно коррелировал со степенью активности ($r + 0,391$, $p = 0,002$) и тяжести ($r - 0,3$, $p = 0,021$) процесса. Достоверных различий по уровню антител к рецептору ТТГ в подгруппах пациентов с преимущественно отечной, миогенной или смешанной формой ЭОП не установлено.

У пациентов с активной, ранее не леченной ЭОП ($n = 26$) оценивался уровень антител к рецептору ТТГ до начала, через три, шесть и 12 месяцев пульс-терапии метилпреднизолоном. За период наблюдения 18 (69,2%) больных ответили на лечение. У 8 (30,8%) сохранялись признаки активной ЭОП. Прогностическую ценность определения антител к рецептору ТТГ на фоне иммуносупрессивной терапии устанавливали с помощью ROC-анализа. Уровень антител к рецептору ТТГ более 28,8 Ед/л до начала терапии с чувствительностью 85,7% и специфичностью 77,8% ассоциировался с низкой эффективностью иммуносупрессивной терапии ($p = 0,004$). Уровень антител к рецептору ТТГ более 10,1 Ед/л через три месяца ($p = 0,005$), 5,1 Ед/л через шесть ($p = 0,003$) и более 8,2 Ед/л через 12 месяцев ($p = 0,001$) также был связан с риском отрицательного ответа на лечение.

Частота обнаружения антител к кальсеквестрину также была достоверно выше у пациентов с ЭОП, чем у лиц без ЭОП, – 70,3 против 7,1% ($p < 0,001$). На-



В большинстве случаев диагностика ЭОП не вызывает трудностей. Тактика ведения пациентов определяется степенью тяжести и активности заболевания. Таковая, согласно рекомендациям EUGOGO, устанавливается по CAS на основании офтальмологического осмотра. Иммуносупрессивная терапия эффективна лишь в активную фазу. Своевременное ее проведение позволяет снизить активность и тяжесть ЭОП, а также избежать последствий, значительно снижающих качество жизни пациента

личие положительных антител к кальсеквестрину не зависело от тиреоидного статуса. Среди пациентов с ЭОП встречаемость антител к кальсеквестрину зависела от активности и тяжести заболевания. Так, они определялись у 87,5% пациентов с активной ЭОП и 50,0% – с неактивной ($p < 0,001$). При высокоактивной ЭОП (пять – семь баллов по CAS) они определялись в 100% случаев, низкоактивной (три-четыре балла по CAS) – в 84,8% ($p < 0,001$). Положительные антитела выявлены у 100% пациентов с тяжелой формой ЭОП, у 68,1% – с ЭОП средней тяжести, у 46,2% – с легкой формой ЭОП ($p = 0,004$).

Нами не установлена ассоциация антител к кальсеквестрину с нарушениями функций глазодвигательных мышц. Речь, в частности, идет о диплопии и ограничении подвижности глаз.

В подгруппах пациентов с преимущественно отечной, миогенной и смешанной формами ЭОП также не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости положительных антител к кальсеквестрину. Тем не менее антитела определялись у 75,5% пациентов с клиническими признаками ограничения подвижности глазодвигательных мышц и 57,1% – без признаков дисфункции.

Обсуждение результатов

Эндокринная офтальмопатия представляет собой сложную междисциплинарную проблему, в решении которой принимают участие различные специалисты:

эндокринологи, офтальмологи, хирурги, радиологи, специалисты по пластической хирургии. Тесная связь между аутоиммунными патологиями щитовидной железы и ЭОП предполагает общий патогенез, но разную генетическую обусловленность.

В большинстве случаев диагностика ЭОП не вызывает трудностей. Тактика ведения пациентов с ЭОП определяется степенью тяжести и активности заболевания [8]. На сегодняшний день объективные критерии активности ЭОП отсутствуют. Таковая, согласно рекомендациям EUGOGO, устанавливается по CAS на основании офтальмологического осмотра [9]. Иммуносупрессивная терапия эффективна лишь в активную фазу. Своевременное ее проведение позволяет снизить активность и тяжесть заболевания, а также избежать тяжелых последствий, значительно снижающих качество жизни пациента [10].

Согласно результатам нашего исследования, определение антител к кальсеквестрину высоко специфично в отношении ЭОП. Ни в зарубежных исследованиях [11, 12], ни в нашем исследовании не получено достоверной разницы между пациентами с преимущественно миогенной и отечной формами ЭОП. В нашей работе это можно объяснить небольшим числом групп с изолированной формой ЭОП. Кроме того, у большинства пациентов определялись увеличенные глазодвигательные мышцы в отсут-

ствии признаков их дисфункции. В нашем исследовании частота выявления положительных антител оказалась выше у пациентов с поражением глазодвигательных мышц (двоением и/или нарушением подвижности глазодвигательных мышц). Однако разница в группах не достигла статистической значимости. Нами была выявлена связь между антителами к кальсеквестрину и активностью, тяжестью ЭОП. Поэтому антитела к кальсеквестрину можно рассматривать не только в качестве иммунологического маркера ЭОП, но и в качестве маркера ее активности и тяжести.

Если для болезни Грейвса прогностическая значимость антител к рецептору ТТГ достаточно изучена и определены пороговые значения для стратификации риска ремиссии и рецидива, то для ЭОП таковые мало изучены и остаются предметом дискуссий. В ходе нашего проспективного наблюдения 26 пациентов с активной ЭОП через 12 месяцев у 18 зафиксирована стабильно неактивная ЭОП, у восьми – активная. При сравнении уровня антител к рецептору ТТГ у ответивших и не ответивших на иммуносупрессивное лечение достоверные различия наблюдались во всех временных точках: до начала лечения, через три, шесть и 12 месяцев. Проведенный ROC-анализ с высокой чувствительностью и специфичностью позволил выявить прогностические точки. Уровень антител к рецептору ТТГ выше 28,8 Ед/л перед началом терапии, выше 10,1 Ед/л через три месяца, более 5,1 Ед/л через шесть месяцев и более 8,2 Ед/л через 12 месяцев указывал на отрицательный исход лечения. Таким образом, антитела к рецептору ТТГ и их уровень имеют высокую ценность в отношении тяжести течения болезни Грейвса, осложненной ЭОП. Они определяют не только риск более тяжелого и активного течения ЭОП, но и исходы иммуносупрессивной терапии [4, 13–15].



Литература

1. Tani J., Wall J.R. Autoimmunity against eye-muscle antigens may explain thyroid-associated ophthalmopathy // CMAJ. 2006. Vol. 175. № 3. P. 239.
2. Wall J.R., Lahooti H. Pathogenesis of thyroid eye disease – does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases? // Endokrynol. Pol. 2010. Vol. 61. № 2. P. 222–227.
3. Al-Ansari F., Lahooti H., Stokes L. et al. Correlation between thyroidal and peripheral blood total T cells, CD8+ T cells, and CD8+ T-regulatory cells and T-cell reactivity to caldesmon and collagen XIII in patients with Graves' ophthalmopathy // Endocr. Res. 2018. Vol. 43. № 4. P. 264–274.
4. Kampmann E., Diana T., Kanitz M. et al. Thyroid stimulating but not blocking autoantibodies are highly prevalent in severe and active thyroid-associated orbitopathy: a prospective study // Int. J. Endocrinol. 2015. Vol. 2015. ID 678194.
5. Matthews D.C., Syed A.A. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease // Eur. J. Intern. Med. 2011. Vol. 22. № 3. P. 213–216.
6. Seo S., Sánchez Robledo M. Usefulness of TSH receptor antibodies as biomarkers for Graves' ophthalmopathy: a systematic review // J. Endocrinol. Invest. 2018. Vol. 41. № 12. P. 1457–1468.
7. Subekti I., Boedisantoso A., Moeloek N.D. et al. Association of TSH receptor antibody, thyroid stimulating antibody, and thyroid blocking antibody with clinical activity score and degree of severity of Graves ophthalmopathy // Acta Med. Indones. 2012. Vol. 44. № 2. P. 114–121.
8. Strianese D. Update on Graves disease: advances in treatment of mild, moderate and severe thyroid eye disease // Curr. Opin. Ophthalmol. 2017. Vol. 28. № 5. P. 505–513.
9. Perros P., Hegedüs L., Bartalena L. et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement // Orphanet J. Rare Dis. 2017. Vol. 12. № 1. P. 72.
10. Wiersinga W.M. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. Vol. 5. № 2. P. 134–142.
11. Gopinath B., Musselman R., Adams C.L. et al. Study of serum antibodies against three eye muscle antigens and the connective tissue antigen collagen XIII in patients with Graves' disease with and without ophthalmopathy: correlation with clinical features // Thyroid. 2006. Vol. 16. № 10. P. 967–974.
12. Gopinath B., Musselman R., Beard N. et al. Antibodies targeting the calcium binding skeletal muscle protein caldesmon are specific markers of ophthalmopathy and sensitive indicators of ocular myopathy in patients with Graves' disease // Clin. Exp. Immunol. 2006. Vol. 145. № 1. P. 56–62.
13. Bahn R.S. Graves' ophthalmopathy // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 8. P. 726–738.
14. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H. et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 9. P. 3464–3470.
15. Kahaly G.J., Diana T., Glang J. et al. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 5. P. 1998–2004.

Possibilities of Predicting the Course of Graves' Ophthalmopathy

N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.¹, N.S. Martirosian, PhD¹, L.V. Trukhina, PhD¹, E.V. Goncharova, PhD¹, M.E. Telnova, PhD¹, S.V. Saakyan², O.G. Panteleeva²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Contact person: Nina A. Petunina, napetunina@mail.ru

Summary: the study was aimed at examining the association of the level of antibodies to the TSH receptor (TSH-r) and caldesmon with the degree of activity and severity of Graves' ophthalmopathy (GO).

Material and methods. The study included a total of 88 patients with Graves' disease (GD) and/or GO. The levels of TSH-r antibodies and caldesmon were measured in all patients.

Results. The TSH-r antibodies levels turned out to be significantly higher in the group of patients with Graves' disease and GO (21.2 IU/l) compared with the group of patients without GO (15.1 IU/l), $p < 0.01$. The TSH-r antibodies level positively correlated with the degree of GO activity ($r = 0.391$, $p = 0.002$) and severity ($r = 0.3$, $p = 0.021$). Positive antibodies to caldesmon were encountered significantly more often in patients with active GO (87.5%) versus those with inactive GO (50.0%) ($p < 0.001$), as well as in patients with severe GO (100%) versus those with moderate GO (68.1%) and mild GO (46.2%), $p = 0.004$.

Conclusion. Hence, antibodies to the TSH receptor and caldesmon may be regarded as immunological markers of GO, indicators of its activity and severity.

Key words: Graves' disease, Graves' ophthalmopathy, antibodies to thyroid hormone receptor, antibodies to caldesmon



Диабетическая ретинопатия: два взгляда на одну проблему

А.Н. Оранская, к.м.н., К.Г. Гуревич, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Алевтина Николаевна Оранская, anor2004@list.ru

Для цитирования: Оранская А.Н., Гуревич К.Г. Диабетическая ретинопатия: два взгляда на одну проблему // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 36. С. 12–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-36-12-20

Второе место среди осложнений сахарного диабета уже долгое время занимает диабетическая ретинопатия. Диабетический макулярный отек нередко становится причиной значимого ухудшения зрения и слепоты.

В статье рассмотрен патогенез диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека с позиции эндокринолога и офтальмолога. Сравняются подходы к их терапии и обозначены наиболее рациональные.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, макулярный отек, лазерная коагуляция сетчатки, анти-VEGF-терапия, интравитреальные инъекции

Сахарный диабет (СД) занимает лидирующее место среди заболеваний эндокринной системы в мире, в том числе в России. Количество вновь выявленных случаев неуклонно возрастает и к 2030 г. может достичь 568 млн [1]. В настоящее время сахарным диабетом страдает 9,3% населения в возрасте от 20 до 79 лет [1].

Эксперты подчеркивают, что распространенность СД, прежде всего СД 2 типа, увеличивается с огромной скоростью и опережает все прогнозы. Для уточнения данного феномена и выявления причин роста заболеваемости специалисты Эндокринологического научного центра под контролем со стороны экспертов Международной федерации диабета с 2013 по 2015 г. провели первое эпидемиологическое исследование распространенности СД 2 типа среди взрослого населения России NATION. До настоящего времени это самое крупное эпидемиологическое исследование. В нем приняли участие 26 620 человек в возрасте от 20 до 79 лет из 63 регионов России [2, 3]. Диаг-

ноз СД 2 типа устанавливали на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения 2011 г. Так, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 5,7% соответствует нормальному углеводному обмену, более 5,7% и менее 6,5% – предиабету, или высокому риску развития СД 2 типа, 6,5% и более – СД 2 типа [4].

Диагноз СД 2 типа был установлен 1437 (5,4%) лицам, у 773 (54%) – впервые. При этом у каждого пятого с впервые выявленным СД 2 типа уровень HbA1c был более 9%, что свидетельствует о выраженной декомпенсации и большой вероятности наличия осложнений данного заболевания. У 19,3% диагностирован предиабет.

Согласно проведенным расчетам, в России истинное число больных СД 2 типа в возрасте от 20 до 79 лет могло составлять не менее 6,5 млн, с предиабетом – около 23,7 млн [2, 3]. На 1 января 2019 г., согласно данным федерального регистра сахарного диабета, в Российской Федерации на учете состояло лишь 4,5 млн больных, или 3,12% населения.

Сахарный диабет прежде всего опасен развитием осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, невропатия, синдром диабетической стопы, ускоренный атеросклероз магистральных сосудов. Все они ассоциируются с высокой инвалидизацией и смертностью. Среди осложнений СД 1 и 2 типов второе место по частоте встречаемости во всех возрастных группах занимает диабетическая ретинопатия (ДР) [5, 6]. Так, она диагностируется у каждого третьего пациента с сахарным диабетом [1]. Тяжесть изменений глазного дна четко коррелирует с длительностью СД и степенью его компенсации. При ДР болевой синдром может быть слабо выражен либо отсутствовать. Диабетическая ретинопатия является основной причиной слепоты. Больные СД слепнут в 25 раз чаще, чем в общей популяции [6].

Установлено, что снижение зрения оказывает более сильное влияние на качество жизни пациента, чем инсульт, артериальная гипертензия и инфаркт миокарда [7]. От остроты зрения нередко зависят физические возможности индивидуума, способность выполнять те или иные социальные функции, психоэмоциональное состояние.

В настоящее время предложено несколько определений ДР. Согласно одному из них, диабетическая ретинопатия представляет собой микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения про-



нищаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, приводящее к значительному снижению зрения вплоть до его потери [8]. Согласно другому определению, это специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение СД, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до образования новых сосудов и фиброглиальной ткани, что является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии [9, 10].

Существует также несколько классификаций ДР. Так, в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным

диабетом 2019 г. ДР предложено подразделять на три стадии в зависимости от изменений глазного дна (табл. 1) [8].

Самой полной признана классификация ETDRS 1991 г. (табл. 2) [11]. Данная классификация используется как в клинических ис-

Таблица 1. Классификация диабетической ретинопатии согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г.

Диабетическая ретинопатия	Характеристика изменений глазного дна
Непролиферативная	Микроаневризмы, мелкие интратретинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги
Препролиферативная	Присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, петли), множество мягких и твердых экссудатов, интратретинальные микрососудистые аномалии, крупные ретинальные геморрагии
Пропролиферативная*	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации

* Осложненные формы пролиферативной диабетической ретинопатии: рубец радужки, вторичная неоваскулярная глаукома, гемофтальм, тракционный синдром и/или тракционная отслойка сетчатки.

Таблица 2. Классификация диабетической ретинопатии согласно ETDRS

Уровень по ETDRS	Стадия	Офтальмоскопическая картина
<i>Непролиферативная</i>		
10	Отсутствует	Микроаневризмы и другие изменения не выявлены Могут быть расширены вены сетчатки
14–35	Начальная	Незначительное количество микроаневризм и микрогеморрагий Могут выявляться твердые и мягкие экссудаты
43	Умеренная	Наличие одного из признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ умеренное количество микроаневризм и геморрагий ■ умеренно выраженные интратретинальные микрососудистые аномалии в одном квадранте
47	Выраженная	Наличие обоих признаков 43-го уровня или одного из перечисленных ниже: <ul style="list-style-type: none"> ■ множественные микроаневризмы и микрогеморрагии в двух-трех квадрантах ■ множественные зоны интратретинальных микрососудистых аномалий в одном – трех квадрантах ■ четкообразность венул хотя бы в одном квадранте
53	Тяжелая	Сочетание двух-трех признаков 47-го уровня или одного из перечисленных ниже: <ul style="list-style-type: none"> ■ множественные микроаневризмы и микрогеморрагии во всех квадрантах ■ выраженные интратретинальные микрососудистые аномалии хотя бы в одном квадранте ■ четкообразность венул в двух и более квадрантах
<i>Пропролиферативная</i>		
61	Начальная	Наличие одного из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ фиброз на диске зрительного нерва или сетчатке без неоваскуляризации ■ неоваскуляризация сетчатки меньше половины площади диска зрительного нерва
65	Выраженная	Наличие одного из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ неоваскуляризация сетчатки более половины площади диска зрительного нерва ■ неоваскуляризация менее трети площади диска зрительного нерва ■ неоваскуляризация сетчатки менее половины площади диска зрительного нерва без неоваскуляризации последнего, но при наличии преретинальной или витреальной геморрагии менее 1,5 его площади
71	Тяжелая (высокого риска 1)	Наличие одного из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ преретинальная или витреальная геморрагия более 1,5 площади диска зрительного нерва ■ преретинальная или витреальная геморрагия менее 1,5 площади диска зрительного нерва в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки более половины площади диска зрительного нерва ■ преретинальная или витреальная геморрагия менее 1,5 площади диска зрительного нерва в сочетании с неоваскуляризацией диска зрительного нерва менее трети его площади ■ неоваскуляризация диска зрительного нерва более трети его площади
75	Тяжелая (высокого риска 2)	Неоваскуляризация диска зрительного нерва более трети площади и преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 диска зрительного нерва
81–85	Далеко зашедшая	Наличие одного и более признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ невозможно оценить площадь неоваскуляризации ■ глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе ■ преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более четырех дисков зрительного нерва ■ ретиношизис в макулярной зоне
90	Градация невозможна	Глазное дно не офтальмоскопируется, даже фрагментарно



следованиях, так и в клинической практике.

Не достигнуто единого мнения и по частоте офтальмологических осмотров больных СД (табл. 3–5) [8, 10].

Почему эндокринологам так важно знать частоту осмотров пациентов с СД офтальмологами?

Диабетическая ретинопатия развивается у трети пациентов с СД [12]. Однако фактическая распро-

страненность ДР в несколько раз может превышать регистрируемую по обращаемости [13]. Длительное отсутствие жалоб и нерегулярные осмотры приводят к тому, что заболевание прогрессирует и диагностируется уже на поздних стадиях, когда появляются клинические признаки.

Необходимо отметить, что при появлении жалоб и длительном стаже заболевания рекомендации

эндокринологов и офтальмологов в отношении частоты осмотра пациентов практически совпадают.

Причины снижения зрения при сахарном диабете

Причинами снижения зрения у пациентов с СД являются пролиферативная диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек (ДМО) [14]. Частота их встречаемости при некомпенсированном СД увеличивается в два раза [6, 15, 16] и коррелирует с длительностью заболевания [6, 12, 15, 16].

Патогенез диабетической ретинопатии

Патогенез ДР обусловлен рядом биохимических процессов, которые, вероятнее всего, инициируются гипергликемией (рис. 1) [17–20]. Гипергликемия приводит к эндотелиальному стрессу с образованием конечных продуктов гликирования и активных форм кислорода, которые вызывают повреждение сосудистой стенки и гибель эндотелиальных клеток. В результате оксидативного стресса индуцируется экспрессия воспалительных цитокинов (интерлейкинов 6, 8, 1 β и фактора некроза опухоли), хемокинов, молекул клеточной адгезии (молекулы клеточной адгезии 1, васкулярной молекулы клеточной адгезии 1), которые способствуют миграции лейкоцитов и лейкостазу. Повреждение эндотелия, усиление агрегации элементов крови, активация факторов коагуляции приводят к окклюзии капилляров и ретиальной ишемии, которая запускает повышенную экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF). Как следствие, формируются ДМО и ДР. В ответ на значительное снижение кровоснабжения происходит открытие шунтов – интратетинальных микрососудистых аномалий и перераспределение кровотока в обход неперфузируемой сетчатки [17, 18]. Увеличение выработки VEGF ассоциируется с повышением проницаемости сосудов. Это происходит за счет воздействия на эндотели-

Таблица 3. Сроки первичного и последующих регулярных осмотров офтальмологом в отсутствие диабетических изменений в разных категориях больных сахарным диабетом

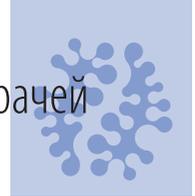
Категория больных	Сроки осмотра	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Взрослые пациенты с СД 1 типа	Не позднее пяти лет от дебюта СД, далее не реже одного раза в год	2	В
Пациенты с СД 2 типа	При постановке диагноза СД, далее не реже одного раза в год	2	В
Женщины с СД, планирующие беременность или беременные	При планировании беременности или в течение первого триместра, далее один раз в триместр и не позднее одного года после родоразрешения	2	В
Дети с СД 1 типа	Один раз в год, начиная с 11 лет при длительности СД более двух лет	2	В

Таблица 4. Показания и сроки проведения полного и повторного офтальмологического обследования

Состояние	Полное обследование	Повторный осмотр	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Отсутствие ДР	Не требуется	Не реже одного раза в год	2	В
Непролиферативная ДР	Требуется в течение ближайших трех – шести месяцев	Не реже двух раз в год	2	В
Препролиферативная ДР	Требуется срочно	По показаниям, но не реже трех раз в год	1	А
Пролиферативная ДР	Требуется срочно	По показаниям, но не реже четырех раз в год	1	А
ДМО	Требуется срочно	По показаниям	1	А

Таблица 5. Частота офтальмологических осмотров пациентов с сахарным диабетом

Клиническая ситуация	Частота осмотра
Непролиферативная ДР	Не реже одного раза в шесть месяцев
Препролиферативная ДР	Не реже одного раза в четыре месяца
Пролиферативная ДР	Один раз в один – три месяца
Терминальная ДР	По показаниям
Пролиферативная ДР со стабильным течением после лазерной коагуляции сетчатки	По показаниям, но не менее одного раза в год
ДМО без вовлечения центра	Один раз в три-четыре месяца
ДМО с вовлечением центра	Один раз в один – четыре месяца
Интенсивный контроль гликемии при изначально высоком уровне HbA1c	До интенсификации лечения, далее каждые три месяца



альные белки плотных межклеточных контактов. В результате повышается экссудация и накопление экстрацеллюлярной жидкости и белков в ткани сетчатки. В норме жидкость, которая проходит через стенку капилляров, реабсорбируется пигментным эпителием (наружным гематоретинальным барьером) и соседними капиллярами сетчатки. При превышении возможности пигментного эпителия и капилляров реабсорбировать жидкость появляются клинические признаки макулярного отека. ДМО усиливается при выработке провоспалительных цитокинов сверх критического уровня и активации клеток Мюллера [19, 20]. В развитии ДР выделяют пять основных процессов:

- формирование микроаневризм;
- патологическая сосудистая проницаемость;
- сосудистая окклюзия;
- неоваскуляризация и фиброзная пролиферация;
- сокращение фиброваскулярной ткани и стекловидного тела.

Для эндокринологов важно помнить, что диабетическая макулопатия (поражение области желтого пятна), ДМО могут развиваться на любой стадии ДР.

Критериями клинически значимого ДМО являются [21]:

- ✓ утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, захватывающие центр макулы;
- ✓ утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, расположенные ближе 500 мкм от центра макулы, но на него не распространяющиеся;
- ✓ утолщение сетчатки площадью одного диска зрительного нерва или более, расположенное хотя бы частично ближе одного диаметра диска от центра макулы.

Клиническая картина состояния глазного дна

Поражение глазного дна происходит от периферии к центру, именно поэтому в течение некоторого периода времени пациенты не предъявляют жалоб.

В настоящее время для состояния, развивающегося у пациентов с выраженной декомпенсацией



Примечание. PGF (Placental Growth Factor) – плацентарный фактор роста.

Рис. 1. Инициация ангиогенеза при повышенной экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов и плацентарного фактора роста

СД и напрямую связанного с резким снижением гликемии, в офтальмологии введено понятие «транзиторная диабетическая ретинопатия». Субъективно пациенты могут отмечать снижение остроты зрения, появление перед глазами мушек и облачка. Объективно обнаруживаются или увеличиваются ретинальные геморрагии в поверхностных слоях сетчатки по краю диска зрительного нерва, ватные экссудаты и макулярный отек. Одним из тяжелых проявлений транзиторной ретинопатии считается ишемическая макулопатия. Как правило, она характеризуется доброкачественным течением и самопроизвольным регрессом в течение нескольких месяцев, поэтому не требует специфического лечения [22]. Эндокринологам необходимо помнить о более раннем появлении и более интенсивном прогрессировании катаракты у пациентов с СД, особенно на фоне декомпенсации углеводного обмена. Возможно также развитие мононейропатии, проявляющейся поражением глазодвигательных и отводящих нервов. Субъективно пациенты жалуются на отклонение глазного яблока, двоение и опущение верхнего века. При нарушении иннервации роговицы может развиваться эпителиопатия, приводящая к рецидивирующим эрозиям роговицы.

Методы лечения

Основой хорошего и длительного ответа на терапию ДР является стабилизация и нормализация углеводного обмена. Для этого необходимы постоянный самоконтроль глюкозы, соблюдение режима питания и физических нагрузок, своевременное и правильное применение рекомендованных препаратов.

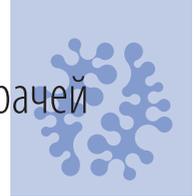
При лечении ДР используют междисциплинарный подход. Выбор терапии зависит от комплаентности пациентов.

Лечение можно быть консервативным, оперативным (лазерное и хирургическое вмешательство) и комбинированным.

Консервативное лечение

Для терапии ДР применяют разные группы препаратов: ангиопротекторы, антиоксиданты, витамины, ферменты и др. Необходимо отметить, что ранее данные препараты широко использовали для профилактики развития ДР.

На сегодняшний день в отношении консервативного лечения эндокринологи высказываются категорично: ангиопротекторы, антиоксиданты, ферменты и витамины при ДР малоэффективны и не рекомендуются [8]. Позиция офтальмологов не столь однозначна: консервативное лечение не рекомендуется пациентам с диабетической ретинопатией, прежде



таты 148-недельных исследований VIVID/VISTA. В них сравнивали эффективность и безопасность интравитреального введения афлиберцепта в разных режимах и ЛКС у пациентов с тяжелым ДМО. В группе афлиберцепта проводили пять загрузочных (ежемесячных) инъекций. После ее разделили на две подгруппы: подгруппа 2q4 получала афлиберцепт в дозе 2 мг каждые четыре недели, подгруппа 2q8 – каждые восемь недель. В группе ЛКС процедура выполнялась при наличии показаний, но не чаще одного раза в 12 недель. С 24-й недели при недостаточном эффекте могла проводиться терапия спасения: для группы ЛКС – введение афлиберцепта, для группы афлиберцепта – ЛКС. Результаты исследования позволили сделать следующий вывод: ЛКС значительно уступает афлиберцепту по динамике функциональных и анатомических показателей, а также по влиянию на степень ДР [37, 38]. В отличие от лазерной коагуляции сетчатки анти-VEGF-терапия улучшала зрение пациентов с последующим поддержанием достигнутого эффекта (рис. 2).

Отсроченное, на третьем году проведения исследований VIVID/VISTA, добавление афлиберцепта пациентам группы ЛКС способствовало улучшению анатомических показателей. Однако положительная динамика функциональных показателей была менее выраженной, чем у пациентов группы афлиберцепта. Так, в исследовании VIVID к концу 148-й недели лечения среднее изменение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) достигло +11,7 буквы в группе афлиберцепта 2q8, +10,3 буквы в группе афлиберцепта 2q4 и +1,6 буквы в группе ЛКС ($p < 0,0001$). Аналогичные результаты получены в исследовании VISTA (см. рис. 2) [38].

Согласно результатам рандомизированных исследований фазы III RISE и RIDE, у пациентов с имитацией инъекций, которые перешли на терапию ранибизумабом после 24 месяцев, МКОЗ

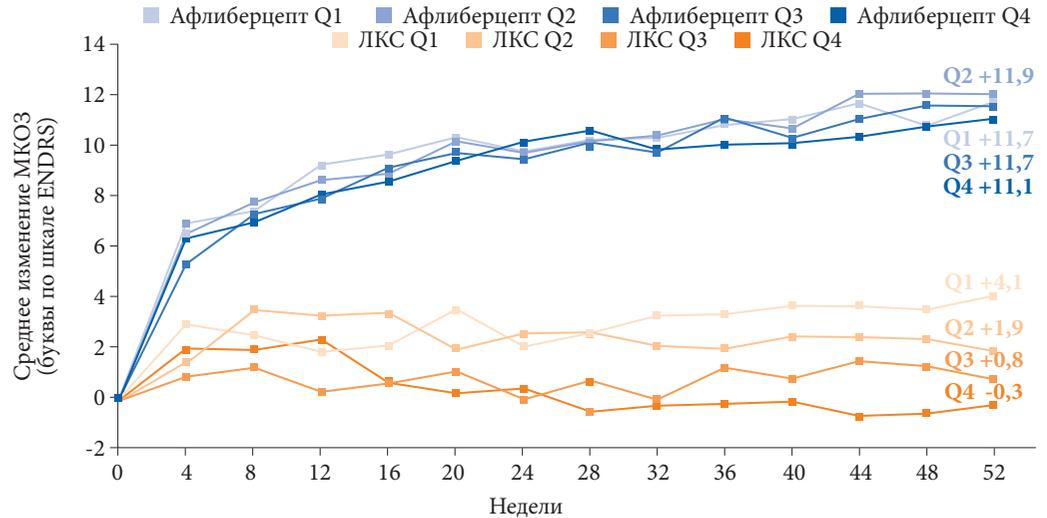


Рис. 3. Среднее изменение максимально корригируемой остроты зрения в зависимости от исходного уровня HbA1c (согласно субанализу результатов исследований VIVID/VISTA)

улучшилась, но не так значительно, как у изначально получавших ранибизумаб. Это указывает на важность более раннего применения ингибиторов ангиогенеза [39].

Анти-VEGF-терапия улучшает зрительные функции и уменьшает толщину центральной зоны сетчатки. Кроме того, она положительно влияет на течение диабетической ретинопатии. Так, в исследовании VISTA к 148-й неделе доля пациентов с уменьшением тяжести диабетической ретинопатии на две ступени и более по шкале DRSS в группах афлиберцепта 2q4, афлиберцепта 2q8 и ЛКС составила 29,9 и 34,4 против 20,1%. В исследовании VIVID рассматриваемый показатель составил 44,3, 47,8 и 17,7% соответственно [38]. В рамках клинических исследований RISE/RIDE [39, 40], Protocol S [41–43] и Protocol T DRCR.net [44] также продемонстрировано положительное влияние анти-VEGF-препаратов на течение ДР.

Важно подчеркнуть, что анти-VEGF-терапия может проводиться при любой степени компенсации СД, исключая острые осложнения диабета [45, 46].

При субанализе результатов исследований VIVID/VISTA данные групп интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (ИВИА) (афлиберцепта) были

объединены для увеличения мощности анализа. Пациентов из группы афлиберцепта и группы ЛКС разделили в зависимости от исходного уровня HbA1c. Квартили HbA1c были определены с использованием доступных исходных данных: Q1 – от 4,5 и менее 6,7%, Q2 – от 6,7 и менее 7,4%, Q3 – от 7,4 и менее 8,6%, Q4 – от 8,6 и менее 14,7%. После этого оценивали связь между исходным уровнем HbA1c и изменением МКОЗ на фоне лечения. Пациенты в группах афлиберцепта в отличие от пациентов группы ЛКС достигали улучшения остроты зрения вне зависимости от исходного уровня HbA1c. После 12 месяцев лечения афлиберцептом показатель среднего МКОЗ составил +11,9, +11,7, +11,7 и +11,1 буквы в подгруппах Q1, Q2, Q3 и Q4 соответственно. В группе ЛКС отмечена корреляция между высоким уровнем HbA1c и изменением МКОЗ. Через 12 месяцев в этой группе МКОЗ была очень низкой (рис. 3) [46]. По функциональным результатам ЛКС проигрывала ингибиторам ангиогенеза.

В исследовании Protocol T DRCR.net показано, что при исходно высокой остроте зрения (20/40–20/32) ранибизумаб и афлиберцепт не различались по эффективности. При низкой (20/50 и менее) применение афлиберцепта привело к более значимому улучшению остроты зре-

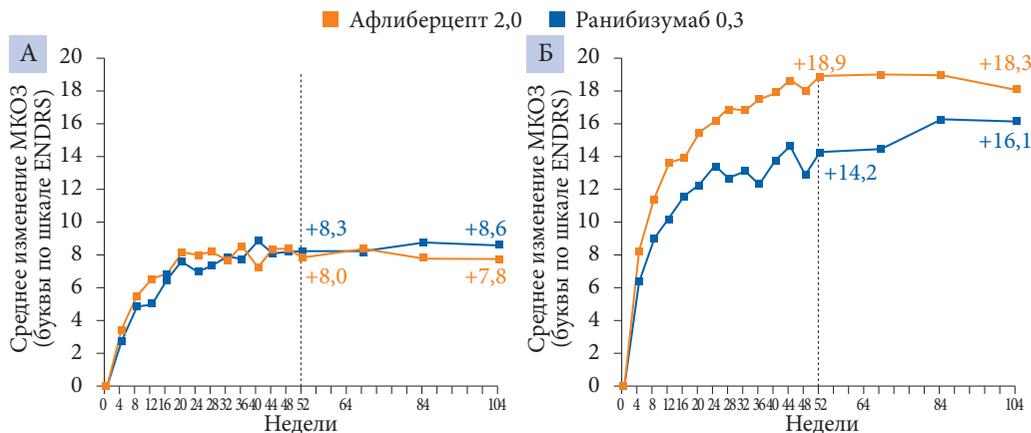


Рис. 4. Среднее изменение максимально корригируемой остроты зрения в группах афлиберцепта и ранибизумаба: А – с исходной остротой зрения от 20/32 до 20/40, Б – с исходной остротой зрения 20/50 и ниже (согласно исследованию Protocol T DRCR.net)

ния, согласно показателю площади под кривой (AUC) (рис. 4) [47, 48].
Терапия анти-VEGF предполагает ежемесячные загрузочные дозы (от трех до пяти), далее курсами. Частоту контрольных осмотров и временной интервал между инъекциями устанавливает офтальмолог в зависимости от особенностей клинической картины.
Интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза в сочетании с отсроченной (24 недели и более) лазерной коагуляцией сетчатки при клинически значимом ДМО улучшают зрительные функции [49].
Интравитреальное введение стероидов (кортизона) применяется в течение 20 лет [50]. В настоящее время в нашей стране используется имплант для интравитреального введения, содержащий 0,7 мг дексаметазона. Основным механизмом действия импланта основан на постепенном высвобождении препарата. Дексаметазон подавляет воспаление, снижает отек, отложение фибрина, проницаемость капилляров и миграцию фагоцитов к месту воспаления, подавляет экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, предотвращает высвобождение простагландинов, часть из которых является медиаторами кистовидного макулярного отека [51, 52]. Высвобождение активного препарата в витреальной полости происходит в течение шести месяцев, что определяет частоту проведения терапии. Однако, согласно результатам крупного рандомизированного клини-

ческого исследования MEAD, после введения имплантата достигнутое повышение остроты зрения не сохранялось в течение шести месяцев [52]. В ретроспективном исследовании в условиях клинической практики CHROME показано, что повторная установка имплантата с дексаметазоном требуется раньше, чем истекает рекомендованный интервал между инъекциями. В среднем таковой составил 2,3–4,9 месяца [53]. Таким образом, можно сделать предположение о том, что введение импланта с интервалом даже в четыре месяца может быть недостаточным. Данный факт в дополнение к известным нежелательным явлениям не позволяет сделать вывод о снижении бремени терапии при использовании импланта. Основными побочными эффектами такого лечения являются повышение внутриглазного давления, развитие катаракты. Именно поэтому пациентам, находящимся на терапии дексаметазоном, рекомендован регулярный мониторинг внутриглазного давления и биомикроскопия. В отношении данного вида лечения мнение офтальмологов и эндокринологов совпадает. Его рекомендуют в качестве второй линии терапии при наличии клинически значимого ДМО, в качестве первой линии у пациентов, неспособных соблюдать график визитов для проведения анти-VEGF-терапии, резистентных к анти-VEGF-терапии и ЛКС, с высоким сердечно-сосудистым риском [26].

Решение о необходимости проведения витрэктомии принимает офтальмолог. Витрэктомия рекомендуется при ДМО тракционного генеза, пролиферативной ДР, осложненной организованным гемофтальмом, тракционной или тракционно-гематогенной отслойкой сетчатки с захватом области макулы. Данная манипуляция относится к микроинвазивной хирургии и требует подготовки пациента совместно с эндокринологом, нефрологом (при нарушении функции почек), кардиологом (при наличии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы), подиатром и/или хирургом (при синдроме диабетической стопы), терапевтом.

Выводы

- Приведенные в статье данные позволяют сделать следующие выводы.
1. Пациент должен быть осмотрен офтальмологом сразу же или как можно раньше после установления диагноза «сахарный диабет».
 2. Эндокринологи должны быть осведомлены о современных методах терапии ДР и ДМО.
 3. Регулярные осмотры глазного дна помогают сохранить зрение и улучшить качество жизни пациентов.
 4. Необходимо четко соблюдать протокол ведения пациентов с ДМО. Больные должны быть осведомлены, что улучшение качества зрения в начале лечения не является поводом для прекращения или прерывания терапии.
 5. При ДР, особенно у пациентов с ДМО, возможно проведение ЛКС не ранее чем через 24 недели с начала проведения анти-VEGF-терапии.
 6. Пациент должен владеть информацией о необходимости нормализации гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена, а врач – контролировать своевременность проведения обследований и подбора оптимальной терапии. ☼

Публикация при поддержке АО «Байер». Компания поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.



Литература

1. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2019* // <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html>.
2. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р.* Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
3. *Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M. et al.* Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016. Vol. 115. P. 90–95.
4. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation // <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70523>.
5. *Викулова О.К.* Регистр сахарного диабета // <https://www.endocrincentr.ru/news/institut-diabeta-fgbu-nmic-endokrinologii>.
6. *Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al.* The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years // *Arch. Ophthalmol.* 1984. Vol. 102. № 4. P. 520–526.
7. *Юшук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г.* Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний. М., 2019.
8. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Выпуск 9. М., 2019.
9. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации // https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf.
10. Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический. Клинические рекомендации (проект) // <https://www.oor.ru/vracham/klrek/klinicheskie-rekomendatsii-utverzhdennye-mz-rf/>.
11. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Ophthalmology.* 1991. Vol. 98. № 5. Suppl. P. 766–785.
12. Здоровье глаз и сахарный диабет. Руководство для медицинских работников. Брюссель, Бельгия, 2017.
13. *Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др.* Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. № 4. С. 230–240.
14. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018.
15. *Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al.* The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years // *Arch. Ophthalmol.* 1984. Vol. 102. № 4. P. 527–532.
16. *Klein R., Moss S.E., Klein B.E. et al.* The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema // *Ophthalmology.* 1989. Vol. 96. № 10. P. 1501–1510.
17. *Miller K., Fortun J.A.* Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies // *Asia Pac. J. Ophthalmol (Phila).* 2018. Vol. 7. № 1. P. 28–35.
18. *Romero-Aroca P., Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A. et al.* Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory // *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. ID 2156273.
19. *Haller J.A.* Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema // *Advanced Studies in Ophthalmology.* 2007. Vol. 4. № 7. P. 178–190.
20. *Aiello L.P.* Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies // *Ophthalmic. Res.* 1997. Vol. 29. № 5. P. 354–362.
21. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group // *Arch. Ophthalmic.* 1985. Vol. 103. № 12. P. 1796–1806.
22. Руководство по клинической офтальмологии / под ред. А.Ф. Бровкина, Ю.С. Астахова. М.: МИА, 2014.
23. Офтальмология. Национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
24. International Council of Ophthalmology. Guidelines for Diabetic Eye Care. 2017.
25. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и макулярном отеке».
26. *Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al.* Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) // *Ophthalmologica.* 2017. Vol. 237. № 4. P. 185–222.
27. *Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al.* Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2007. Vol. 370. № 9600. P. 1687–1697.
28. *ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew E.Y. et al.* Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 3. P. 233–244.
29. *Lee C.M., Olk R.J.* Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results // *Ophthalmology.* 1991. Vol. 98. № 10. P. 1594–1602.
30. *Ladas I.D., Theodosiadis G.P.* Long-term effectiveness of modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema // *Acta Ophthalmol. (Copenh.).* 1993. Vol. 71. № 3. P. 393–397.
31. *Degenring R.F., Hugger P., Sauder G., Jonas J.B.* Grid laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2004. Vol. 221. № 1. P. 48–51.



32. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 5. Suppl. P. 766–785.
33. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. 1981. Vol. 88. № 7. P. 583–600.
34. Evans J.R., Michelessi M., Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 2014. № 11. CD011234.
35. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser mono-therapy for diabetic macular edema // Ophthalmology. 2011. Vol. 118. № 4. P. 615–625.
36. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report number 12. Early treatment diabetic retinopathy study research group // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 5. P. 823–833.
37. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies // Ophthalmology. 2015. Vol. 122. № 10. P. 2044–2052.
38. Heier J.S., Korobelnik J.F., Brown D.M. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies // Ophthalmology. 2016. Vol. 123. № 11. P. 2376–2385.
39. Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M. et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. № 4. P. 789–801.
40. Wyckoff C.C., Eichenbaum D.A., Roth D.B. et al. Ranibizumab induces regression of diabetic retinopathy in most patients at high risk of progression to proliferative diabetic retinopathy // Ophthalmol. Retina. 2018. Vol. 2. № 10. P. 997–1009.
41. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Gross J.G., Glassman A.R. et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial // JAMA. 2015. Vol. 314. № 20. P. 2137–2146.
42. Gross J.G., Glassman A.R. A novel treatment for proliferative diabetic retinopathy: antivascular endothelial growth factor therapy // JAMA Ophthalmol. 2016. Vol. 134. № 1. P. 13–14.
43. Gross J.G., Glassman A.R., Liu D. et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial // JAMA Ophthalmol. 2018. Vol. 136. № 10. P. 1138–1148.
44. Bressler S.B., Liu D., Glassman A.R. et al. Change in diabetic retinopathy through 2 years secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab // JAMA Ophthalmol. 2017. Vol. 135. № 6. P. 558–568.
45. Singh R.P., Silva F.Q., Gibson A. et al. Difference in treatment effect between intravitreal aflibercept injection and laser by baseline factors in diabetic macular edema // Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina. 2019. Vol. 50. № 3. P. 167–173.
46. Evans M., Crane M., Katz T.A. et al. Effect of baseline haemoglobin A1c and on-treatment blood pressure on outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies // <https://www.easdo.org/virtualmeeting/home.html#!resources/effects-of-baseline-haemoglobin-a1c-and-on-treatment-blood-pressure-on-outcomes-in-the-vivid-dme-and-vista-dme-studies--3>.
47. Wells J.A., Glassman M.S., Ayala A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial // Ophthalmology. 2016. Vol. 123. № 6. P. 1351–1359.
48. Jampol L.M., Glassman A.R., Bressler N.M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial // JAMA Ophthalmol. 2016. Vol. 134. № 12. P. 10.1001/jamaophthalmol.2016.3698.
49. Elman M.J., Ayala A., Bressler N.M. et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results // Ophthalmology. 2015. Vol. 122. № 2. P. 375–381.
50. Jonas J.B., Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema // Am. J. Ophthalmol. 2001. Vol. 132. № 3. P. 425–427.
51. Callanan D.G., Gupta S., Boyer D.S. et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema // Ophthalmology. 2013. Vol. 120. № 9. P. 843–851.
52. Boyer D.S., Yoon Y.H., Belfort R.Jr. et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 10. P. 1904–1914.
53. Lam W.C., Albani D.A., Yoganathan P. et al. Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study // Clin. Ophthalmol. 2015. Vol. 9. P. 1255–1268.

Diabetic Retinopathy: Two Viewpoints on the Same Problem

A.N. Oranskaya, PhD, K.G. Gurevitch, MD, PhD, Prof.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Alevtina N. Oranskaya, anor2004@list.ru

Diabetic retinopathy (DR) has long been the second most common complication of type 1 and type 2 diabetes in all age groups. Blindness resulting from diabetic macular edema (DME) significantly impairs the quality of patient's vision. The article describes the pathogenesis, methods of treatment of DR, DME from the position of endocrinologists and ophthalmologists. A comparison is made and the emphasis on the rationality of approaches to DR therapy is highlighted.

Key words: diabetic retinopathy, macular edema, laser photocoagulation, anti-VEGF therapy, intravitreal injections

60:40

ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Реклама

Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»¹

В исследовании **ALTAIR** к 96-й неделе:

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**^{1,2}
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**²

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (ЛП-003544 от 17.07.2020). 2. Ohji M, Ayame A, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Abstract and presentation: EURETINA 2018 Free Paper Sessions; September 2018; Vienna, Austria.

ЭЙЛЕА® Торговое наименование препарата: Эйлеа®. **Международное непатентованное наименование:** Афлиберцепт / Aflibercept. **Лекарственная форма:** раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **Показания к применению** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания** Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Частое:** разрыв пигментного эпителия сетчатки*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока.*Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. Регистрационный номер: ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 17.07.2020. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лeverкузен, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия.

Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,
Ул. 3-я Рыбинская д.18, стр.2
Тел.: +7 (495) 234 20 00
www.bayer.ru
PP-EVL-RU-0060-1

ЭЙЛЕА®
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом после трансплантации печени

М.В. Шинкин¹, Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.¹,
А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2}, А.О. Аكوпова¹

Адрес для переписки: Михаил Викторович Шинкин, jendis@yandex.ru

Для цитирования: Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Аكوпова А.О. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом после трансплантации печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 36. С. 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-36-22-30

Сахарный диабет является основой полиморбидности. На его фоне развиваются микро- и макрососудистые осложнения, нередко становящиеся причиной инвалидизации и смерти больных. Сахарный диабет ассоциируется с повышенным риском развития некоторых видов рака. Он также обуславливает тяжелое течение и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени, которая остается недооцененной клинической проблемой. Данная патология, как правило, диагностируется при выраженных клинико-функциональных нарушениях и развитии неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени.

В настоящее время цирроз в исходе неалкогольной жировой болезни печени занимает второе место среди причин трансплантации печени после циррозов вирусной этиологии. Наличие сахарного диабета отрицательно влияет на результаты операции и качество жизни больных в послеоперационном периоде.

Посттрансплантационный сахарный диабет протекает более тяжело и приводит к более тяжелым системным микроциркуляторным осложнениям, может вызывать развитие неалкогольной жировой болезни печени у пересаженной печени с быстрым прогрессированием до цирроза. В условиях иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени лечение сахарного диабета представляет определенные трудности и не всегда эффективно.

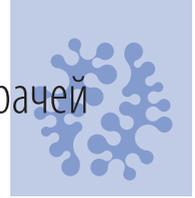
Ключевые слова: сахарный диабет, рак, трансплантация печени, неалкогольная жировая болезнь печени

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) и Американской диабетической ассо-

циации, количество пациентов с сахарным диабетом (СД) за последние десять лет увеличилось более чем в два раза. Столь стремительный рост заболеваемости стал

причиной принятия в 2006 г. Организацией Объединенных Наций резолюции о сахарном диабете [1], в 2011 г. – политической декларации [2], призывающей создавать многопрофильные стратегии для профилактики развития неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, в частности СД, осложнения которого являются одной из ведущих причин инвалидизации и смерти пациентов [3–5]. В 2017 г. количество больных СД превысило 425 млн [6]. В 2019 г. патология выявлена уже у 463 млн. Если в 2017 г. эксперты IDF к 2045 г. прогнозировали рост заболеваемости до 629 млн человек [6], то в 2019 г. – уже до 700 млн [7].

В Российской Федерации, так же как во всем мире, отмечается увеличение числа больных СД. Согласно данным федерального регистра СД, в 2018 г. на диспансерном учете состояло около 4,6 млн (3,1% населения), из них примерно 4,2 млн (92%) с СД 2 типа, 256 тыс. (6%) с СД 1 типа и 90 тыс. (2%) с другими типами СД, в том числе 8 тыс. с гестационным СД. Однако эти данные не отражают реального количества пациентов, поскольку учитываются только выявленные и зарегистрированные случаи. Так, результаты масш-



табного российского эпидемиологического исследования NATION подтвердили, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа. Реальная цифра больных в России – не менее 9 млн (около 6% населения). В долгосрочной перспективе это может представлять чрезвычайную проблему. У значительной части пациентов патология не диагностирована. Следовательно, они не получают лечения и высок риск развития сосудистых осложнений [8–15].

У 90% больных СД имеет место неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [16, 17]. Еще в 1996 г. эксперты Национального института здоровья США признали ее шестым компонентом метаболического синдрома.

В настоящее время НАЖБП считается самым распространенным заболеванием печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени, так же как сахарный диабет, является основой полиморбидности. Прежде всего она ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [16–18].

НАЖБП представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом с возможностью перехода в цирроз. В 85–90% случаев патология протекает

на фоне ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе [16–18].

При НАЖБП смертность в первый месяц после операции по трансплантации печени значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии, также увеличивается риск осложнений. Речь, в частности, идет об отторжении трансплантата, развитии сепсиса и патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [19, 20].

На сегодняшний день трансплантация печени остается единственным вариантом лечения, позволяющим улучшить прогноз у пациентов с терминальной стадией заболевания. Улучшение качества ведения больных в предоперационном периоде и иммуносупрессивная терапия позволили увеличить годовую, пятилетнюю и десятилетнюю выживаемость до 90, 85 и 70% соответственно [21–23].

Посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия может вызывать ряд побочных эффектов, одним из которых является сахарный диабет.

Впервые посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) был описан более 50 лет назад Т.Е. Starzl и соавт. [24]. Однако только недавно он был признан

На сегодняшний день трансплантация печени остается единственным вариантом лечения, способным улучшить прогноз у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени терминальной стадии. Улучшение качества ведения больных в предоперационном периоде и иммуносупрессивная терапия позволили увеличить годовую, пятилетнюю и десятилетнюю выживаемость до 90, 85 и 70% соответственно

серьезным осложнением послеоперационного периода [25–27]. Частота возникновения ПТСД после трансплантации паренхиматозных органов варьируется от 2 до 53% [27, 28]. После трансплантации печени ПТСД развивается в 7–28% случаев [29].

Ключевую роль в развитии ПТСД может играть инсулинорезистентность (рис. 1). Последняя признана одной из главных причин эндотелиальной дисфункции, приводящей к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [30, 31]. Это может утяжелять течение послеоперационного периода.

Инсулинорезистентность приводит к нарушению биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на экзогенный и эндогенный инсулин,



Примечание. ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1, СРБ – С-реактивный белок, ИЛ – интерлейкин, JNK – N-концевая киназа, IKKβ – киназный комплекс ингибитора ядерного фактора κB, IRAK – киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина, NF-κB – ядерный фактор κB, AP-1 – активаторный белок 1.

Рис. 1. Инсулинорезистентность и дисфункция эндотелия



Рис. 2. Механизм развития инсулинорезистентности в органах и тканях

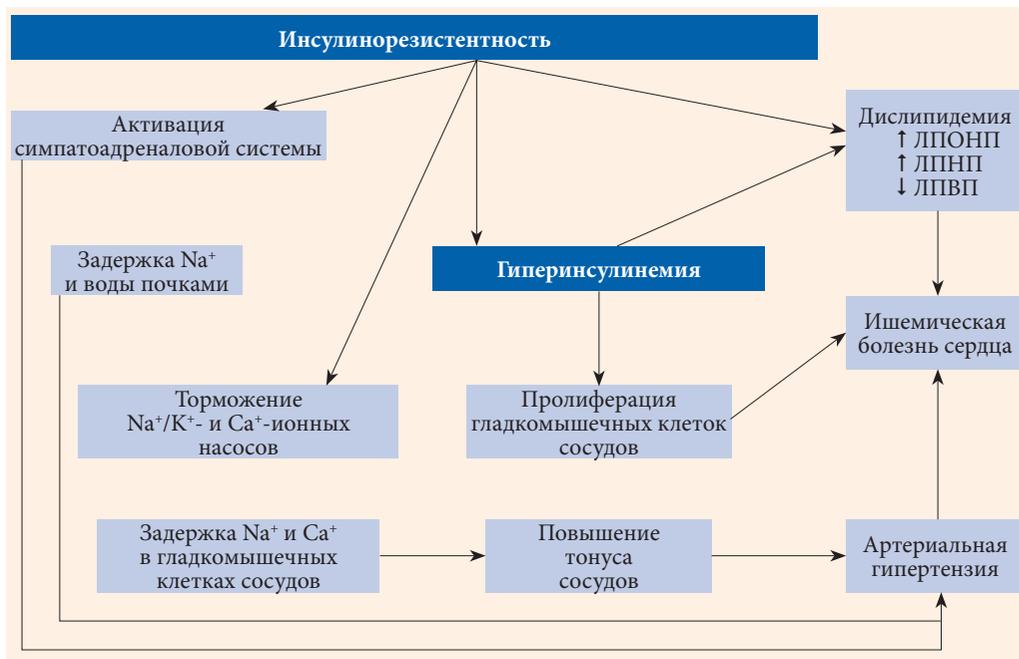
метаболизма углеводов, жиров и белков, а также синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма. В инициации инсулинорезистентности большое значение отводится пострецепторным нарушениям передачи сигнала инсулина, обусловленным, вероятно, повышением уровня фактора некроза опухоли α (ФНО- α), неэстерифицированных жирных кислот. К факторам риска относят малоподвижный образ

жизни, высококалорийную диету, возраст, курение, избыточный вес/ожирение и др. [32]. Причинами инсулинорезистентности клеток поперечнополосатых мышц могут быть дефекты транспорта глюкозы, обусловленные патологией глюкозного транспортера 4 (ГЛЮТ-4) [33] (рис. 2), а также модификация белков переносчиков глюкозы и белково-пептидных комплексов, что осуществляется на уровне гепатоцитов при их повреждении, в том числе при НАЖБП.

Необходимо отметить, что инсулинорезистентность может быть как причиной, так и следствием НАЖБП. Первопричиной она признается в рамках теории липотоксичности. С инсулинорезистентностью связывают поступление в печень большого количества свободных жирных кислот. В свою очередь НАЖБП способна усиливать и потенцировать инсулинорезистентность за счет патологии инсулиновых рецепторов, а также других цепей инсулинорезистентности. Рецептор к инсулину состоит из двух субъединиц – α и β . Субъединица α взаимодействует с инсулином вне клетки. Субъединица β связана со вторичными мессенджерами, субстратами инсулинового рецептора 1 и 2 типов. Рецептор к инсулину представляет собой тирозинкиназу. Посредством аутофосфорилирования активируются различные пути, в частности путь PI-3-K (фосфоинозитол-3-киназа), за счет которого происходит транспорт глюкозы внутрь клетки с помощью ГЛЮТ-4.

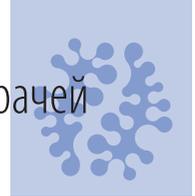
Установлено, что сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени имеют общие патогенетические механизмы: активный липолиз свободных жирных кислот (СЖК) и синтез провоспалительных цитокинов. В частности, ФНО- α влияет на субстраты инсулинового рецептора, блокируя путь PI-3-K. Как следствие, блокируются эффекты этого пути на обмен глюкозы и глюкоза не может проникнуть внутрь клетки. Развивается инсулинорезистентность. Инсулиновые рецепторы становятся нечувствительны к инсулину, и его биологическая роль извращается. В условиях инсулинорезистентности печень начинает активно синтезировать жирные кислоты, триглицериды, ускоряется липолиз. Кроме того, в печени происходят процессы, приводящие к развитию сахарного диабета: стимулируется глюконеогенез, подавляется гликолиз и синтез гликогена (рис. 3 и 4).

Причинами перегруженности печени жирными кислотами являются синтез активных жирных кислот, снижение окисления жир-



Примечание. ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Рис. 3. Проявления инсулинорезистентности



ных кислот и попадание в нее жира в составе хиломикрон. Печень теряет способность метаболизировать СЖК путем β -окисления. Включается перекисное окисление липидов, в результате чего в большом количестве продуцируются активные формы кислорода, возникает оксидативный стресс. Именно эти факторы приводят к фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора. Запускается резистентность к инсулину. Возникает порочный круг. И определить, что было первичным, становится сложно.

В настоящее время цирроз в исходе НАЖБП занимает второе место среди причин трансплантации печени после цирроза печени вирусной этиологии [19, 20]. Как было отмечено ранее, смертность в первый месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии. Кроме того, у пациентов с НАЖБП повышен риск других осложнений, таких как сепсис, отторжение трансплантата и развитие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [19, 20]. Проведенный в 2014 г. систематический обзор и метаанализ результатов и исходов трансплантации печени при НАСГ показал, что у таких пациентов достаточно высок риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [19, 20].

Согласно данным многочисленных исследований, НАЖБП является неотъемлемым компонентом метаболического синдрома наряду с изменениями углеводного и липидного обмена [34–38], в основе которых также лежит инсулинорезистентность.

Считается, что риск развития ПТСД увеличивают дисфункция β -клеток поджелудочной железы, нарушение секреции инсулина, связанное с использованием ингибиторов кальциневрина и ингибиторов мишени рапамицина на млекопитающих комплекса 1 (mammalian target of rapamycin complex 1 – mTORC1), послеоперационное увеличение веса и гепатит С, ассоциированный с инсулинорезистентностью [39, 40].



Рис. 4. Роль инсулиновых рецепторов в развитии инсулинорезистентности

Влияние ПТСД и ранее существующего СД на течение послеоперационного периода до конца неизвестно. В ряде исследований продемонстрировано негативное влияние ПТСД на выживаемость пациентов [41–46]. Результаты других исследований не подтверждают данного факта [47–49]. В этих исследованиях, как правило, не сравнивали влияние ПТСД и уже существовавшего СД [41, 43, 44, 48]. Кроме того, во многих из них наблюдение было ограничено по времени, что потенциально приводило к недооценке воздействия ПТСД и СД на выживаемость пациентов в послеоперационном периоде [42, 44, 47, 48]. Большинство исследований проводилось в Восточной Азии [41, 43, 44, 47, 48] и, следовательно, не отражало ситуацию в европейских странах [26].

На сегодняшний день исследование A.D. Aravinthan и соавт. – самый крупный нерегистрационный долгосрочный опыт лечения сахарного диабета, предиабета и посттрансплантационного сахарного диабета у пациентов после трансплантации печени [26]. Оно

охватило полиэтничное население Западной Европы, в то время как большинство исследований, как было отмечено ранее, включает моноэтнические когорты из Восточной Азии [41, 43, 44, 47, 49].

Кроме того, в нем изучали факторы риска развития ПТСД, влияние предиабета и ПТСД на почечную и сердечно-сосудистую системы, а также риск развития рака *de novo*. Был сделан вывод, что ни предиабет, ни ПТСД не влияли на выживаемость пациентов, повторную трансплантацию или развитие рака *de novo*. Риск развития терминальной почечной недостаточности и серьезных сердечно-сосудистых осложнений был значительно выше у пациентов с предиабетом, чем у лиц без него. Влияние ПТСД на развитие сердечно-сосудистых осложнений и терминальной почечной недостаточности не различалось у пациентов с предиабетом и без СД, однако данные не получили статистической значимости [26].

У четверти пациентов, не страдавших сахарным диабетом, на мо-



Ни предиабет, ни ПТСД не влияли на выживаемость пациентов, повторную трансплантацию или развитие рака *de novo*. Риск развития терминальной почечной недостаточности и серьезных сердечно-сосудистых осложнений был значительно выше у пациентов с предиабетом, чем у лиц без него. Влияние ПТСД на развитие сердечно-сосудистых осложнений и терминальной почечной недостаточности не различалось у пациентов с предиабетом и без СД, однако данные не получили статистической значимости

мент трансплантации печени развился ПТСД, что соответствовало ранее представленным данным – от 19 до 35% [41, 43, 44, 50–53]. Однако в нескольких исследованиях сообщалось о более низком уровне заболеваемости – от 6 до 8% [47, 54].

Согласно данным A.D. Aravinthan и соавт. [26] и других исследователей, частота развития ПТСД была значительно выше в ранний посттрансплантационный период [44, 48, 52, 53]. Следует подчеркнуть, что демографические и клинические характеристики во время трансплантации печени у пациентов с предиабетом и постоперационным сахарным диабетом были схожими [44, 48, 52, 53].

В связи с риском развития ПТСД сразу после трансплантации печени встает ряд вопросов: является ли ПТСД клиническим проявлением ранее существовавшего субклинического предиабетического состояния, могут ли лица с риском развития ПТСД быть идентифицированы при проведении тщательных исследований?

Согласно результатам ретроспективного исследования, проведенного E.J. Sagey и соавт., двукратное увеличение риска развития ПТСД связано с превышением уровня глюкозы плазмы на каждые 10 мг/дл перед трансплантацией печени [55].

Высказано предположение, что широкий спектр факторов у реципиента и донора, причин и тяжести заболевания печени, а также осо-

бенности и длительность оперативного вмешательства и лечения в посттрансплантационном периоде играют важную роль в развитии ПТСД [41, 43, 44, 50–58].

Метаанализ 19 ретроспективных исследований в отношении более 4500 пациентов, проведенный D.W. Li и соавт., позволил выявить независимые факторы риска развития ПТСД [59]. К таковым были отнесены мужской пол, индекс массы тела, этиология гепатита С, нарушение уровня глюкозы плазмы натощак перед трансплантацией печени и использование такролимуса. В данном метаанализе такие показатели, как возраст реципиента, этиология НАЖБП и факторы донора, не оценивались.

Несмотря на то что A.D. Aravinthan и соавт. включили в свой регистр ряд факторов, которые связаны с развитием ПТСД, для уменьшения разброса данных при множественных сравнениях была использована поправка Холма – Бонферрони (процедура множественных проверок гипотез и групповая вероятность ошибки) [26]. Независимыми факторами риска развития ПТСД ими признаны этиология НАЖБП, а также применение сиролимуса и такролимуса [26].

Сиролимус – иммунодепрессивное средство, механизм действия которого отличается от механизма действия других иммунодепрессантов. Он подавляет активацию Т-клеток за

счет блокирования Ca^{2+} -зависимой и Ca^{2+} -независимой внутриклеточной передачи сигнала. Связывается со специфическим цитозольным белком – иммунофилином (FK-связывающим белком 12 – FKBP-12). Комплекс «FKBP-12 – сиролимус» подавляет активацию мишени рапамицина млекопитающих. Ингибирование mTOR приводит к блокаде нескольких специфических путей преобразования сигнала и в конечном итоге к подавлению активации лимфоцитов и снижению иммунитета. Уменьшает активность Т- и В-лимфоцитов и подавляет отторжение аллогенного трансплантата, подавляет инактивацию гликогенолиза в печени, опосредованную инсулином [60], вызывает снижение количества протоковых клеток поджелудочной железы человека и ингибирует секрецию инсулина, стимулированную глюкозой [61], что потенциально объясняет его роль в развитии ПТСД. Препарат используется для профилактики отторжения трансплантата (у взрослых больных с низким и умеренным иммунологическим риском после трансплантации почки и печени), в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином в течение двух-трех месяцев.

В качестве потенциальных механизмов ПТСД, связанного с применением такролимуса, были предложены снижение секреции инсулина и повышение инсулинорезистентности [62].

Такролимус является иммунодепрессантом из группы природных макролидов. Он был открыт в Японии в 1987 г. На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляция такролимуса обусловлены связыванием с FKBP-12. Комплекс «FKBP-12 – такролимус» специфически и конкурентно ингибирует кальциневрин, что обеспечивает Ca -зависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и претотворяет транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов.

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом



при участии изофермента СУР3А4. Это один из наиболее важных ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. Преимущественно находится в печени и кишечнике. Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. В настоящее время идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах *in vitro* показано, что только один из метаболитов обладает иммуносупрессивной активностью, близкой к активности такролимуса. Иммуносупрессивная активность других метаболитов слабая или вообще отсутствует. В системном кровотоке обнаружен только один из метаболитов такролимуса, при этом в низких концентрациях. Таким образом, фармакологическая активность такролимуса практически не зависит от метаболитов.

Согласно данным A.D. Aravithan и соавт., НАЖБП и ПТСД могут быть связаны с субклиническим предиабетическим статусом пациентов [26].

Однако ни предиабет, ни ПТСД отрицательно не повлияли на выживаемость пациентов и повторную трансплантацию. Несмотря на оптимальный контроль гликированного гемоглобина после трансплантации печени, предиабет ассоциировался с ухудшением почечных и сердечно-сосудистых исходов. Возможные причины этого – наличие микро- и макрососудистых повреждений органов-мишеней еще до постановки диагноза СД [63] и сомнительная надежность гликированного гемоглобина как маркера гликемического контроля [64].

Данные литературы о влиянии как предиабета, так и ПТСД на исходы при трансплантации других солидных органов ограничены и противоречивы. Так, в южнокорейском исследовании у 176 реципиентов почечного трансплантата без диабета после трансплантации был выявлен ПТСД, что привело к увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний, но не влияло на выживаемость трансплантата или пациента [65]. В од-

ноцентровом португальском исследовании с участием 648 реципиентов почечного трансплантата было показано, что ПТСД не влиял на почечную функцию, сердечно-сосудистые события, выживаемость трансплантата и пациентов [66].

Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном в Южной Африке [67]. В нем приняли участие 111 реципиентов почечного трансплантата. ПТСД не влиял на выживаемость трансплантата или пациентов.

Однако в многоцентровом исследовании с участием более 2000 реципиентов почечного трансплантата из пяти североамериканских и двух европейских центров установлена независимая связь ПТСД с выживаемостью трансплантата [68]. Необходимо подчеркнуть, что в этом исследовании не удалось изучить влияние ПТСД на выживаемость пациентов и другие исходы.

В реестровом исследовании с участием более 9000 реципиентов трансплантата легких показано, что как предиабет, так и ПТСД отрицательно влияли на выживаемость пациентов [69].

У лиц с транзиторной гипергликемией наиболее частой причиной заболевания печени был гепатит С [70].

Не меньший интерес представляет другой, специфический для гепатита С механизм развития резистентности к инсулину [61]. Убедительно доказана ее связь с инфицированием вирусом гепатита С и развитием гепатита [71–75]. Вирусная инсулинорезистентность обусловлена непосредственным и опосредованным (через провоспалительные цитокины) действием вируса на инсулиновый каскад. Вирус угнетает инсулиновый рецепторный субстрат 1 и 2, провоспалительные цитокины подавляют тирозинкиназное фосфорилирование инсулиновых рецепторов и функции генов, кодирующих белки каскада [76, 77].

Подтверждением участия вируса в развитии инсулинорезистентности при хроническом гепати-

те С служат данные о повышении чувствительности к инсулину у больных с устойчивым ответом на противовирусную терапию и сохранении инсулинорезистентности в отсутствие элиминации вируса [78].

Инсулинорезистентность приводит к развитию гиперинсулинемии, которая является важным механизмом формирования фиброза печени. Гиперинсулинемия стимулирует синтез внеклеточного матрикса звездчатыми клетками, что приводит к прогрессированию фиброгенеза [79].

Вопросы о роли гепатита С в развитии транзиторной гипергликемии в период непосредственно после трансплантации печени и причинах отсутствия гипергликемии после первых шести месяцев остаются открытыми.

Необходимым условием благоприятного течения посттрансплантационного периода является своевременная диагностика СД и его адекватная терапия.

Общие подходы к лечению ПТСД пока не разработаны. Пациентам требуется индивидуальная лекарственная коррекция под наблюдением эндокринолога и гепатолога. Безусловно, клеткам печени, обремененным патологически измененным метаболизмом при сахарном диабете, будет труднее справляться с токсическим воздействием, потому что для данного органа характерен пониженный функциональный резерв. Следовательно, при назначении терапии надо отдавать предпочтение препаратам, которые меньше всего метаболизируются в печени.

У пациентов с СД после трансплантации печени необходимо осуществлять не только адекватную иммуносупрессивную терапию, но и сахароснижающую.

При ПТСД есть вероятность повторного развития НАЖБП, гепатита С и токсических поражений печени, что также обуславливает избегание назначения препаратов, которые метаболизируются в печени.

В настоящее время препаратом выбора остается инсулин. ☼



Литература

1. *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 7th ed., 2015.*
2. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.*
3. *Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 7. P. 1674–1685.*
4. *Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23. № 2. P. 207–238.*
5. *American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017 // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. Suppl. 1. P. S1–135.*
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Выпуск 9. М., 2019.
7. *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 9th ed., 2019.*
8. *Kanter J.E., Bornfeldt K.E. Impact of diabetes mellitus // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2016. Vol. 36. № 6. P. 1049–1053.*
9. *Narres M., Claessen H., Droste S. et al. The incidence of end-stage renal disease in the diabetic (compared to the non-diabetic) population: a systematic review // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 1. P. e0147329.*
10. *Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 4. P. 683–689.*
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Выпуск 8. М., 2017.
12. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 1. С. 5–23.*
13. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
14. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
15. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
16. *Буевров А.О., Бозомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевтический архив. 2007. № 8. С. 88–92.*
17. *Недосугова Л.В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета // Фарматека. 2008. № 17. С. 22–27.*
18. *Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушение биологической реакции воспаления // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 4. С. 21–37.*
19. *Charlton M.R., Burns J.M., Pederson R.A. et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. № 4. P. 1249–1253.*
20. *Yalamanchili K., Saadeh S., Klintmalm G.B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease // Liver Transplant. 2010. Vol. 16. № 4. P. 431–439.*
21. *Adam R., Karam V., Delvart V. et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) // J. Hepatol. 2012. Vol. 57. № 3. P. 675–688.*
22. *Watt K.D. Keys to long-term care of the liver transplant recipient // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 12. № 11. P. 639–648.*
23. *Neuberger J. Liver transplantation in the United Kingdom // Liver Transpl. 2016. Vol. 22. № 8. P. 1129–1135.*
24. *Starzl T.E., Marchioro T.L., Rifkind D. et al. Factors in successful renal transplantation // Surgery. 1964. Vol. 56. P. 296–318.*
25. *Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 2. № 3. P. 262–265.*
26. *Aravinthan A.D., Fateen W., Doyle A.C. et al. The impact of preexisting and post-transplant diabetes mellitus on outcomes following liver transplantation // Transplantation. 2019. Vol. 103. № 12. P. 2523–2530.*
27. *Davidson J.A., Wilkinson A., International Expert Panel on New-Onset Diabetes after Transplantation. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 3. P. 805–812.*
28. *Pham P.-T., Pham P.-M., Pham S.V. et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2011. Vol. 4. P. 175–186.*
29. *Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management // Liver Transpl. 2005. Vol. 11. № 6. P. 612–620.*
30. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
31. *Granberry M.C., Fonseca V.A. Insulin resistance syndrome: options for treatment // South. Med. J. 1999. Vol. 92. № 1. P. 2–15.*
32. *Cree-Creen M., Gupta A., Coe G.V. et al. Insulin resistance in type 2 diabetes youth relates to swrum free fatty acids and muscle mitochondrial dysfunction // J. Diabetes Complications. 2017. Vol. 31. № 1. P. 141–148.*



33. Greenman R.L., Panasyuk S., Wang X. *et al.* Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9498. P. 1711–1717.
34. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.
35. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *J. Hepatol*. 2003. Vol. 38. № 5. P. 681–687.
36. Fang S., Suh J.M., Reilly S.M. *et al.* Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance // *Nat. Med*. 2015. Vol. 21. № 2. P. 159–165.
37. Brunzell J.D., Ayyobi A.F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Med*. 2003. Vol. 115. Suppl. 8A. P. 24S–28S.
38. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // *Semin. Diagn. Pathol*. 1998. Vol. 15. № 4. P. 246–258.
39. Bloom R.D., Crutchlow M.F. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008. Vol. 3. Suppl. 2. P. S38–48.
40. Zelle D.M., Corpeleijn E., Deinum J. *et al.* Pancreatic β -cell dysfunction and risk of new-onset diabetes after kidney transplantation // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 7. P. 1926–1932.
41. Song J.L., Gao W., Zhong Y. *et al.* Minimizing tacrolimus decreases the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation // *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22. № 6. P. 2133–2141.
42. Ling Q., Xu X., Xie H. *et al.* New-onset diabetes after liver transplantation: a national report from China Liver Transplant Registry // *Liver Int*. 2016. Vol. 36. № 5. P. 705–712.
43. Lv C., Zhang Y., Chen X. *et al.* New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival // *J. Diabetes*. 2015. Vol. 7. № 6. P. 881–890.
44. Moon J.I., Barbeito R., Faradji R.N. *et al.* Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: long-term follow up // *Transplantation*. 2006. Vol. 82. № 12. P. 1625–1628.
45. Younossi Z.M., Stepanova M., Saab S. *et al.* The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2014. Vol. 40. № 6. P. 686–694.
46. Bhat V., Tazari M., Watt K.D. *et al.* New-onset diabetes and preexisting diabetes are associated with comparable reduction in long-term survival after liver transplant: a machine learning approach // *Mayo Clin. Proc*. 2018. Vol. 93. № 12. P. 1794–1802.
47. Liu F.C., Lin J.R., Chen H.P. *et al.* Prevalence, predictive factors, and survival outcome of new-onset diabetes after liver transplantation: a population-based cohort study // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95. № 25. P. e3829.
48. John P.R., Thuluvath P.J. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus // *Liver Transpl*. 2002. Vol. 8. № 8. P. 708–713.
49. Yagi S., Kaido T., Iida T. *et al.* New-onset diabetes mellitus after living-donor liver transplantation: association with graft synthetic function // *Surg. Today*. 2017. Vol. 47. № 6. P. 733–742.
50. Hartog H., May C.J., Corbett C. *et al.* Early occurrence of new-onset diabetes after transplantation is related to type of liver graft and warm ischaemic injury // *Liver Int*. 2015. Vol. 35. № 6. P. 1739–1747.
51. Saliba F., Lakehal M., Pageaux G.P. *et al.* Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study // *Liver Transpl*. 2007. Vol. 13. № 1. P. 136–144.
52. Vaughn V.M., Cron D.C., Terjimanian M.N. *et al.* Analytic morphomics identifies predictors of new-onset diabetes after liver transplantation // *Clin. Transplant*. 2015. Vol. 29. № 5. P. 458–464.
53. Xue M., Lv C., Chen X. *et al.* Donor liver steatosis: a risk factor for early new-onset diabetes after liver transplantation // *J. Diabetes Investig*. 2017. Vol. 8. № 2. P. 181–187.
54. Abe T., Onoe T., Tahara H. *et al.* Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus and progressive impairment of glucose metabolism after living-donor liver transplantation // *Transplant. Proc*. 2014. Vol. 46. № 3. P. 865–869.
55. Carey E.J., Aqel B.A., Byrne T.J. *et al.* Pretransplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation // *J. Transplant*. 2012. Vol. 2012. ID 614781.
56. Li Z., Sun F., Hu Z. *et al.* New-onset diabetes mellitus in liver transplant recipients with hepatitis C: analysis of the national database // *Transplant. Proc*. 2016. Vol. 48. № 1. P. 138–144.
57. Cho Y., Lee M.J., Choe E.Y. *et al.* Statin therapy is associated with the development of new-onset diabetes after transplantation in liver recipients with high fasting plasma glucose levels // *Liver Transpl*. 2014. Vol. 20. № 5. P. 557–563.
58. Yadav A.D., Chang Y.H., Aqel B.A. *et al.* New onset diabetes mellitus in living donor versus deceased donor liver transplant recipients: analysis of the UNOS/OPTN database // *J. Transplant*. 2013. Vol. 2013. ID 269096.
59. Li D.W., Lu T.F., Hua X.W. *et al.* Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: a meta-analysis // *World J. Gastroenterol*. 2015. Vol. 21. № 20. P. 6329–6340.
60. Syed N.A., Khandelwal R.L. Reciprocal regulation of glycogen phosphorylase and glycogen synthase by insulin involving phosphatidylinositol-3 kinase and protein phosphatase-1 in HepG2 cells // *Mol. Cell. Biochem*. 2000. Vol. 211. № 1–2. P. 123–136.
61. Bussiere C.T., Lakey J.R., Shapiro A.M., Korbitt G.S. The impact of the mTOR inhibitor sirolimus on the proliferation and function of pancreatic islets and ductal cells // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. № 10. P. 2341–2349.
62. Weir M.R., Fink J.C. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications // *Am. J. Kidney Dis*. 1999. Vol. 34. № 1. P. 1–13.



63. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications // *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93. № 1. P. 137–188.
64. Nusca A., Tuccinardi D., Albano M. et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2018. Vol. 34. № 8. P. e3047.
65. Park S.C., Yoon Y.D., Jung H.Y. et al. Effect of transient post-transplantation hyperglycemia on the development of diabetes mellitus and transplantation outcomes in kidney transplant recipients // *Transplant. Proc.* 2015. Vol. 47. № 3. P. 666–671.
66. Cotovio P., Neves M., Rodrigues L. et al. New-onset diabetes after transplantation: assessment of risk factors and clinical outcomes // *Transplant. Proc.* 2013. Vol. 45. № 3. P. 1079–1083.
67. Alagbe S.C., Voster A., Ramesar R., Swanepoel C.R. New-onset diabetes after transplant: incidence, risk factors and outcome // *S. Afr. Med. J.* 2017. Vol. 107. № 9. P. 791–796.
68. Israni A.K., Snyder J.J., Skeans M.A. et al. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant // *Transpl. Int.* 2012. Vol. 25. № 7. P. 748–757.
69. Klomjit N., Mehrnia A., Sampaio M., Bunnapradist S. Impact of diabetes mellitus on survival outcome of lung transplant recipients: an analysis of OPTN/UNOS data // *Clin. Transpl.* 2015. Vol. 31. P. 43–55.
70. Антонова Т.В., Романова М.А. Хроническая HCV-инфекция и инсулинорезистентность // Эффективная фармакотерапия. 2011. Гастроэнтерология. № 2. С. 66–70.
71. Rubbia-Brandt L., Fabris P., Paganin S. et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way // *Gut.* 2004. Vol. 53. № 3. P. 406–412.
72. Monto A., Alonzo J., Watson J.J. et al. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol // *Hepatology.* 2002. Vol. 36. № 7. P. 729–736.
73. Adinolfi L.E., Gambardella M., Andreana A. et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity // *Hepatology.* 2001. Vol. 33. № 6. P. 1358–1364.
74. Lo Iacono O., Venezia G., Petta S. et al. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. № 10. P. 1181–1191.
75. Kawaguchi T., Yoshida T., Harada M. et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 165. № 5. P. 1499–1508.
76. Shintani Y., Fujie H., Miyoshi H. et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance // *Gastroenterology.* 2004. Vol. 126. № 3. P. 840–848.
77. Hotamisligil G.S., Murray D.L., Choy L.N., Spiegelman B.M. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. № 11. P. 4854–4858.
78. Romero-Gomez M., Del Mar Vilorio M., Andrade R.J. et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 128. № 3. P. 636–641.
79. Paradis V., Perlemuter G., Bonvoust F. et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2001. Vol. 34. № 4. Pt. 1. P. 738–744.

Features of the Management of Patients with Diabetes Mellitus after Liver Transplantation

M.V. Shinkin¹, L.A. Zvenigorodskaya, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, A.O. Akopova¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Mikhail V. Shinkin, jendis@yandex.ru

Diabetes mellitus is a significant problem for patients around the world. It leads to significant morbidity and mortality due to a number of macrovascular and microvascular complications. In addition, diabetes is also associated with an increased risk of developing several types of cancer. It is an important risk factor for the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is a major cause of cirrhosis, liver cancer and eventually liver transplant (LT). In addition, the presence of diabetes increases the risk of death in patients with liver disease. Liver transplantation in patients with cirrhosis as a result of NAFLD currently occupies the 2nd place after cirrhosis of the liver of viral etiology.

In addition, the presence of diabetes increases the risk of death in patients with liver disease, negatively affects the results of liver transplantation (LT) and the quality of life of patients in the postoperative period.

Post-transplant diabetes mellitus is more severe and leads to more severe systemic microcirculatory complications, can cause the development of NAFLD in the transplanted liver and lead to its rapid progression up to liver cirrhosis.

In the context of immunosuppressive therapy after LT, diabetes treatment presents certain difficulties and is not always effective.

Key words: diabetes mellitus, cancer, liver transplantation, non-alcoholic fatty liver disease



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

Матричная железа (L50)
 Центральная нервная система
 ХИМИЧЕСКАЯ
 СЕТВОРНАЯ ТКАНЬ (С81-96) ГОР
 Матричная железа (С73) ТРАХЕЯ, БРОНХИ, ЛЕГКОЕ
 Меланома кожи
 КОЖА (кроме актиничной) ПИД
ПАСПОРТ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
ЭТ/КТ СЛУЖБЫ СУБЪЕКТА
 ИНФРАСТРУКТУРА АДРБ
 Количество ставок врачей-онко
 Количество врачей-онкологов физ. лиц
КОЛИЧЕСТВО КОЕК
 дневного стационара для проведения химиотера
 с многолетственным
ЦИКЛОТРО
ПРОИЗВОДСТВО Аппараты для брахитерап
 РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ со встроенным или отдельным
 пациента рентгеновским излучением
 Планарные диагностические гамма-каме
 для конформной **ЛИНЕЙНЫЕ УСКОРИТЕ**
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
 синхронизацией **ДЛЯ КОНВЕНЦИОНАЛЬ**
 по дыханию пациента **лучевой тера**
 СИСТЕМА ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
Д
АМНИОЦИТОПЭИЗЕСК
 для доставки

news@nop2030.ru



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирения

Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.¹, М.В. Шинкин¹, А.М. Мкртумян, д.м.н.,
проф.^{1,2}, А.О. Аكوпова¹, И.А. Морозова, к.м.н.¹, С.Ю. Сильвестрова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Михаил Викторович Шинкин, jendis@yandex.ru

Для цитирования: Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., Мкртумян А.М. и др. Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 36. С. 32–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42

Кишечный микробиом может взаимодействовать с пищевыми компонентами, влияя на чувствительность организма к инсулину, кишечную проницаемость, глюкозу и жировой обмен. Ожирение и сахарный диабет 2 типа часто характеризуются изменением микрофлоры кишечника, воспалением и нарушением кишечного барьера. Так, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдается возрастание количества сульфатредуцирующих бактерий и снижение численности *Akkermansia muciniphila* – бактерий слизистой, которые участвуют в барьерной функции кишечника. Уменьшение количества бутират-продуцирующих бактерий может быть причиной нарушения метаболизма глюкозы. Поэтому модификация микробиоты рассматривается в качестве терапевтического подхода у пациентов с сахарным диабетом и ожирением. Этому могут способствовать функциональное питание и прием пребиотиков.

Закофальк NMX – первый пероральный препарат масляной кислоты и инулина в комплексной терапии метаболического синдрома для восполнения дефицита масляной кислоты (бутирата) и восстановления баланса кишечной микрофлоры.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, микрофлора, бутират, Закофальк NMX

Нарушение состава кишечной микрофлоры имеет важное значение в патогенезе целого ряда заболеваний [1–6]. Так, дисбиоз толстой кишки является одним из важных патогенетических механизмов абдо-

минального ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа – основных компонентов метаболического синдрома (МС) (рис. 1). Установлено, что у экспериментальных животных при ожирении и СД количество *Bacteroidetes*

снижается и соответственно увеличивается количество *Firmicutes*. Эти данные были подтверждены и у пациентов с МС. Ряд авторов полагают, что изменение в составе микробиоты кишечника можно рассматривать в качестве раннего диагностического маркера СД 2 типа [7, 8].

У пациентов с СД 2 типа наблюдается возрастание количества сульфатредуцирующих бактерий и снижение численности *Akkermansia muciniphila* – бактерий слизистой, которые участвуют в регуляции барьерной функции кишечника [9]. При СД 2 типа и ожирении отмечается более высокий уровень так называемой метаболической инфекции (*Desulfovibrio* spp., *Bacteroides* spp. и *Intestinibacter* spp., *Escherichia coli*), ассоциированной с эндотоксемией, воспалением и инсулинорезистентностью.

Установлено, что нормальная микробиота кишечника способствует поддержанию оптимальной продукции гормонов инкретинового ряда в ответ на прием пищи, передачи сигнала по блуждающему нерву и контроля гликемии. Дисбиоз кишечника при СД 2 типа приводит к развитию ре-



зистентности к рецепторам глюкагоноподобного пептида (ГПП) 1 и 2, что во многом обуславливает последующее нарушение передачи сигнала через блуждающий нерв и инсулинового ответа [10]. Дисбаланс микробиоты также приводит к воспалению, секреции цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α), инсулинорезистентности и микроциркуляторным поражениям слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) [8, 11]. Нарушение функций кишечной микробиоты при СД 2 типа приводит к увеличению мембранного транспорта сахаров или разветвленных аминокислот, активности ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и углеводов, и восстановлению сульфатов, а также нарушению синтеза бутирата и метаболизма витаминов [1–6].

Изменение кишечной микробиоты вызывает повышенное поступление в кровь эндотоксина, который считается важным звеном формирования МС и атеросклероза. Дисбиотические нарушения в толстой кишке усиливают хронические циркуляторные расстройства. С последними ассоциируется ишемическое поражение толстой кишки. У больных СД 2 типа эти изменения в большинстве случаев остаются незамеченными, не проводится их своевременная диагностика и лечение. Так, микроишемический колит встречается у 54% больных СД. Дополнительным фактором его развития является нарушение тканевого метаболизма, обусловленное изменением микробиоты толстой кишки и метаболической дисфункцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), являющихся метаболитами кишечной микробиоты.

Короткоцепочечные жирные кислоты образуются при переработке неперевариваемых полисахаридов растительных волокон микроорганизмами, населяющими толстую кишку. К основным видам КЦЖК относят уксусную, пропионовую, масляную и валериановую кислоты. Каждая КЦЖК продуцируется анаэроб-

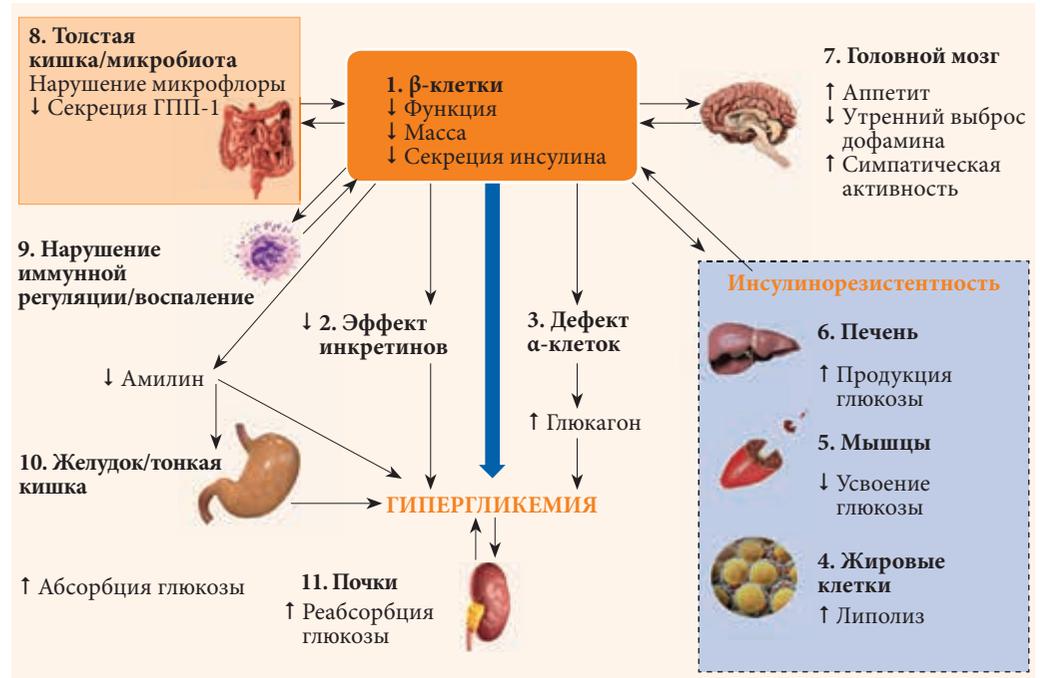


Рис. 1. Патогенез сахарного диабета 2 типа

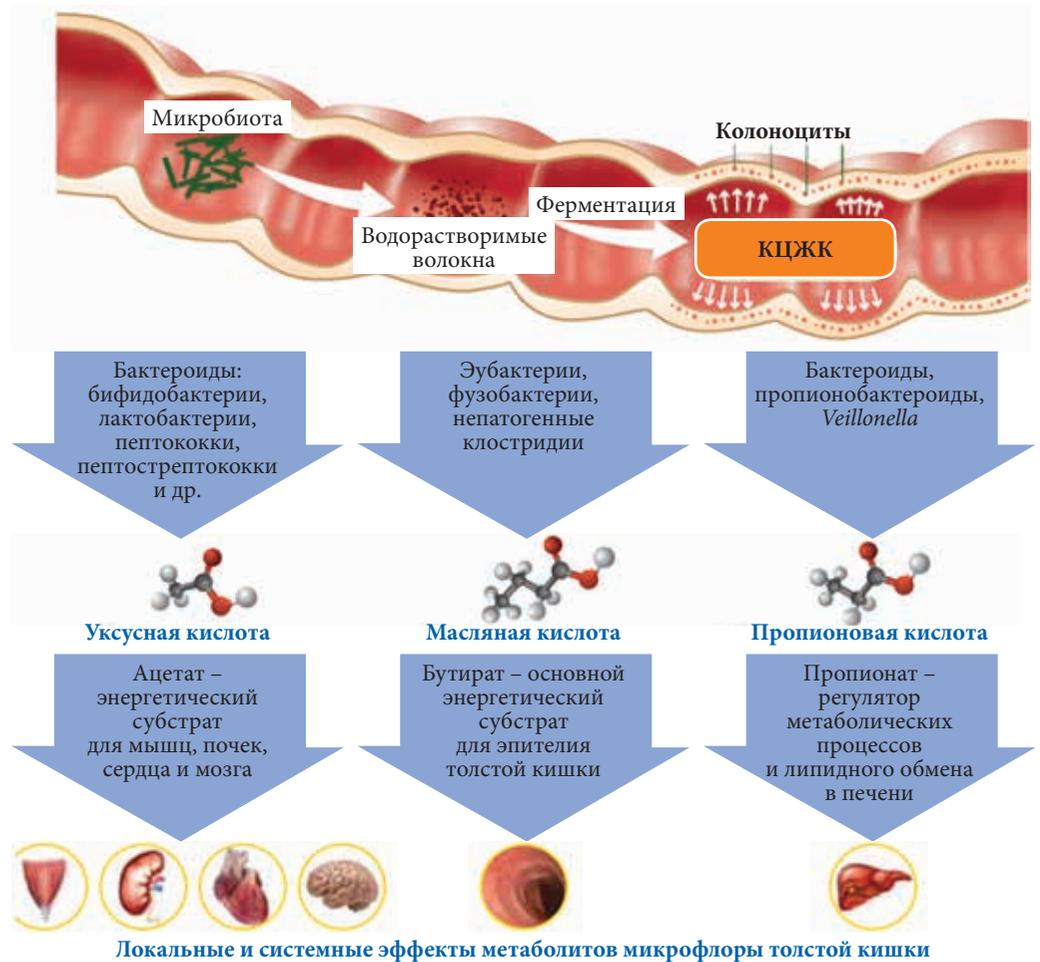


Рис. 2. Образование и метаболизм КЦЖК в организме



ными бактериями определенного вида, в частности уксусная кислота – бифидо- и лактобактериями, масляная кислота – бутират-продуцирующими *Roseburia* spp., *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii*.

Приблизительно 95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки.

На продукцию КЦЖК микробиотой влияют такие факторы, как возраст, состав микробиоты, пищевой рацион, наличие сопутствующих заболеваний. Короткоцепочечные жирные кислоты должны продуцироваться в оптимальной пропорции. Так, соотношение ацетата, пропионата и бутирата должно составлять 60:20:20. Наиболее высокая концентрация КЦЖК в проксимальных отделах толстой кишки. По направлению к дистальным отделам она постепенно уменьшается из-за повышенного содержания токсичных и канцерогенных белковых субстанций [12–14] (рис. 2).

Лица с избыточным весом имеют более высокие уровни КЦЖК [15], в частности пропионата. Показано, что диетические добавки с КЦЖК могут способствовать улучшению гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину, а также фактически препятствовать развитию ожирения. Так, Z. Gao и соавт. обнаружили, что

диета с высоким содержанием жиров вместе с бутиратом предотвращает развитие резистентности к инсулину и ожирение у мышей [16]. H.V. Lin и соавт. установили, что добавление диеты с высоким содержанием жиров вместе с бутиратом или пропионатом нивелировало последствия высокожировой диеты [17]. Очевидные противоречия между этими и более ранними исследованиями могут быть связаны с тем, что КЦЖК действуют не только как источники энергии, но и как сигнальные молекулы. Они оказывают множество других воздействий на организм хозяина, включая влияние на гормональную систему и процессы воспаления [18].

На сегодняшний день активно изучается роль снижения пула бутират-продуцирующих бактерий и соответственно дефицита бутирата в толстой кишке у пациентов с СД и ожирением. Анализ образцов фекалий человека показал, что *F. prausnitzii* является основной бактерией, продуцирующей бутират. В эксперименте по трансплантации фекальных бактерий пациенты с инсулинорезистентностью получали фекальную микробиоту от инсулинчувствительных доноров, что приводило к значительному улучшению чувствительности к инсулину с увеличением ко-

личества бактерий, продуцирующих бутират [19]. Согласно результатам крупномасштабных исследований метагеномных ассоциаций в различных популяциях, численность *F. prausnitzii* и *Roseburia* в микробиоте кишечника у пациентов с СД 2 типа оказалась ниже, чем у здоровых лиц. Кроме того, количество бактерий, продуцирующих бутират, было ниже и у пациентов с предиабетом [20], что может указывать на то, что отсутствие бактерий, продуцирующих бутират, является одним из предикторов заболевания.

Масляная кислота (бутират, бутановая кислота) считается важным энергетическим субстратом для кишечного эпителия, тогда как пропионат и ацетат используются в качестве субстратов для липогенеза и глюконеогенеза в печени и периферических тканях [21]. Около 70% энергетической потребности эпителиоцитов кишечника удовлетворяется бутиратом, который преимущественно расходуется на синтез АТФ и фосфолипидов мембран клетки. Однако физиологические эффекты бутирата не ограничиваются только энергообеспечением колоноцитов. Бутират участвует практически во всех важнейших процессах поддержания кишечного гомеостаза: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистой оболочки кишечника, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры (рис. 3) [22].

Важнейшим физиологическим эффектом масляной кислоты является регуляция барьерной функции кишечника и восстановление нормальной кишечной проницаемости. В настоящее время доказано, что повышение кишечной проницаемости играет ключевую роль в патогенезе как неалкогольной жи-

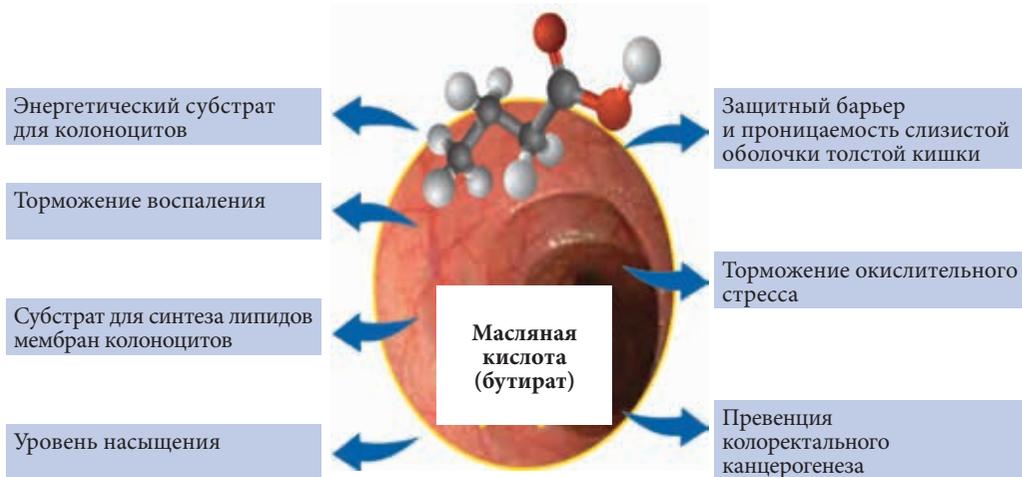
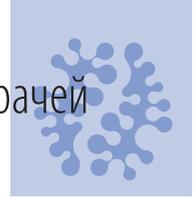


Рис. 3. Основные физиологические эффекты масляной кислоты в поддержании гомеостаза толстой кишки



вой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), так и СД 2 типа и ожирения. Известно, что у пациентов с СД 2 типа и ожирением повышенная кишечная проницаемость коррелирует с более высоким уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии, триглицеридов и биомаркеров воспаления В-лимфоцитов [23]. Установлено, что бутират может способствовать экспрессии белков плотных контактов и влиять на барьерную функцию слизистых оболочек [13, 24, 25]. Защитное воздействие бутирата в отношении кишечного барьера реализуется благодаря индуцированию синтеза муцина, он снижает проницаемость кишечника и предотвращает проникновение бактерий. Масляная кислота также уменьшает окислительный стресс и воспаление. Кроме того, бутират стимулирует выработку бокаловидными клетками слизи, противовоспалительных белков и др., по сути регулируя целостность кишечного барьера на всех уровнях защиты (рис. 4) [26].

Бутират также влияет на чувство насыщения путем стимуляции синтеза и секреции регулирующих аппетит пептидов (ГПП-1 и пептида YY (PYY)) [16]. Так, добавление в корм инулина и фруктоолигосахаридов – субстратов для образования КЦЖК, в том числе бутирата, приводило к ускорению насыщения, снижению массы тела и увеличению ГПП-1 и PYY у животных [16, 27]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что бутират увеличивает секрецию ГПП-1 и PYY [28–30]. ГПП-1 – гормон желудочно-кишечного тракта, который секретируется в основном энтероэндокринными L-клетками в дистальном отделе кишечника. Он оказывает множество биологических эффектов, включая глюкозозависимое инсулинотропное действие на β -клетки поджелудочной железы, снижение аппетита и замедление опорожнения желудка [30–32]. Используя систему культивирования клеток,

Элементы защитного кишечного барьера

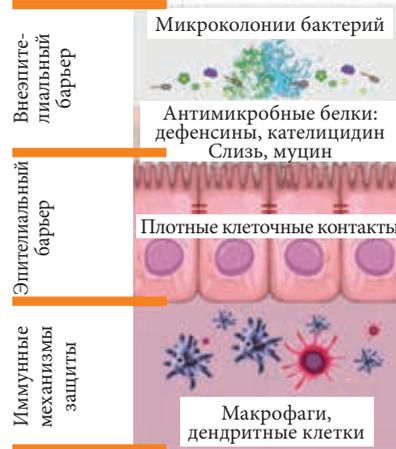


Рис. 4. Эффекты масляной кислоты в регуляции целостности кишечного барьера

H. Yadav и соавт. показали, что бутират стимулирует высвобождение ГПП-1 из L-клеток кишечника [28]. Однако в нескольких исследованиях на мышах с дефицитом FFAR3 установлено, что последний играет незначительную роль в стимуляции бутиратом ГПП-1. Полученные данные свидетельствуют о наличии дополнительных механизмов в опосредованной бутиратом стимуляции ГПП-1. PYY также синтезируется и высвобождается из эндокринных L-клеток. Данный пептид участвует в регуляции приема пищи, моторики кишечника и секреции инсулина. Как гормон кишечника, PYY может способствовать снижению ожирения [16, 27–36]. В многочисленных исследованиях продемонстрирована тесная связь между бутиратом и экспрессией PYY [37, 38]. На моделях *in vitro* P. Larraufige и соавт. установили, что бутират может увеличивать экспрессию PYY за счет усиления чувствительности микробов, которая зависит от Toll-подобных рецепторов [37]. Бутират также оказывает положительное влияние на секрецию и метаболическое действие гормона роста (GH) [39–42]. Используя линию опухолевых клеток гипофиза крысы, M.C. Miletta и соавт. показали, что бутират стимулировал синтез и секрецию GH, что улучшало липолиз и окислительный метаболизм [43].

Масляная кислота (бутират) и регулирование кишечного барьера на разных уровнях защиты

Элемент кишечного барьера	Физиологические эффекты масляной кислоты
Муцин, слой слизи	Стимулирует синтез муцина и секрецию слизи бокаловидными клетками кишечника
Антимикробные пептиды	Стимулирует синтез антимикробных белков, которые блокируют инвазию патогенных микробов
Плотные клеточные контакты	Активирует белки плотных клеточных контактов (клаудин 1, окклюдин 1) и перераспределение окклюдина, которые усиливают связь между колоноцитами
Репарация поврежденных колоноцитов	Нормализует уровень транслугтаминазы, которая усиливает процесс репарации поврежденных клеток
Колоноциты	Обеспечивает энергией, ускоряет клеточную миграцию и созревание здоровых колоноцитов
Иммунная защита	Подавляет выработку модуляторов воспаления, снижает гиперактивацию клеток иммунной защиты

Особый интерес могут представлять данные о том, что масляная кислота улучшает чувствительность гепатоцитов к ГПП-1 и, возможно, предотвращает прогрессирование НАЖБП [44].

Бутират влияет на инсулинорезистентность и обмен холестерина, что связано с усилением расхода энергии клетками, за счет усиления функции митохондрий [12].

Еще один из недавно открытых важных эффектов масляной кислоты – снижение повреждения эндотелия почечных клубочков при диабетической нефропатии. По-видимому, бутират подавляет пироптоз эндотелиальных клеток почечных клубочков, вызванный гипергликемией. Полагают, что масляная кислота блокирует индукцию каспазы 1, ингибируя тем самым высвобождение интерлейкина 1 и образование лизосом, что предотвращает повреждение клеток [45].

Как указывалось выше, нарушение тканевого метаболизма, обусловленное метаболической дисфункцией КЦЖК, является фактором риска развития микроишемического колита у пациентов с СД 2 типа. Масляная кислота, как основной источник энергии и регулятор клеточных функций эпителия кишечника, повышает способность слизистой кишечника к регенерации, предотвращает/уменьшает степень

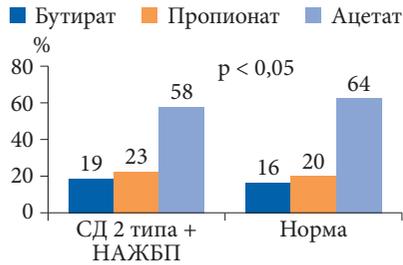


Рис. 5. Структура основных бактериальных метаболитов толстой кишки в исследуемых группах

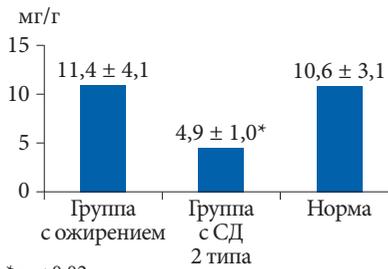


Рис. 6. Суммарная концентрация КЦЖК у больных СД 2 типа

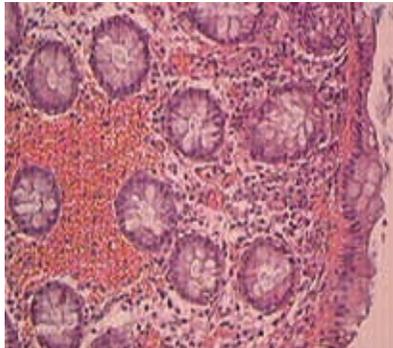


Рис. 7. Дистрофия и некробиоз поверхностного эпителия, дилатация сосудов, стаз крови в капиллярах, эритроцитарные экстравазаты, отек собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)

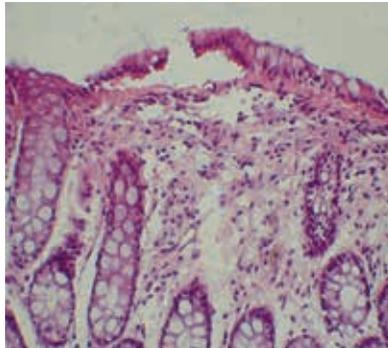


Рис. 8. Эрозии слизистой оболочки, укорочение крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток, усиленная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)

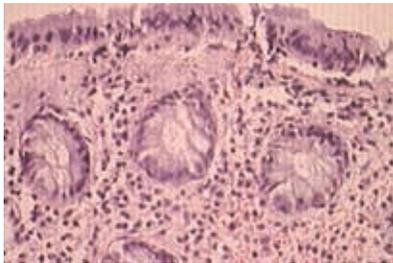


Рис. 9. Некроз и десквамация в просвете клеток поверхностного эпителия, отек и лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)



Рис. 10. Эрозии слизистой оболочки, укорочение крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток, усиленная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)

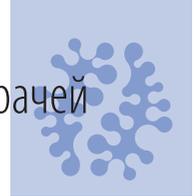
выраженности повреждений слизистой при обратимой ишемии кишечника, способствует ускорению ее восстановления [46]. Необходимо отметить, что применение КЦЖК при метаболическом синдроме не ограничивается рамками только экспериментальных исследований. Благодаря разработке новых лекарственных форм

с доставкой активного вещества непосредственно в толстую кишку появились пероральные препараты, содержащие «чистый» бутират в эффективно заданной дозе. Данные лекарственные формы позволяют избежать всасывания бутирата в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и обеспечить высвобождение в толстой

кишке. К таким препаратам относится Закофальк (компания «Доктор Фальк Фарма»). Он содержит 250 мг готового бутирата и 250 мг пищевого волокна инулина.

В пилотном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном N. Roshangavan и соавт., оценивалась эффективность комбинации бутирата и инулина у пациентов с СД 2 типа в течение 45 дней [47]. На фоне такого лечения существенно снизились показатели системного воспаления (снижение уровня фактора некроза опухоли α) и окислительного стресса по сравнению с приемом плацебо ($p < 0,05$), а также достоверно увеличилось количество *A. muciniphila* в фекалиях. В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании комбинация бутирата и инулина положительно повлияла на показатели абдоминально-висцерального ожирения у пациентов с СД 2 типа. В данной группе достоверно уменьшались окружность талии, соотношение окружности талии к окружности бедер по сравнению с группой плацебо. У получавших комбинацию бутирата и инулина также наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы натощак и существенное повышение уровня сывороточного ГПП-1 [48].

В работе J.H. Vurton и соавт. также доказана эффективность бутирата (в составе модуляторов микробиома) в комбинации с метформинном в снижении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне применения последнего и уровня глюкозы у пациентов с СД 2 типа [49]. В Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова в 2019 и 2020 гг. авторами было проведено пилотное исследование по применению Закофалька в комплексной терапии у пациентов с СД 2 типа и ожирением. Обследовано 68 больных СД 2 типа и 28 – с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²). Контрольную группу составили 20 человек. Группы были сопо-



ставимы по возрасту, полу, сахароснижающей терапии. Кроме проведенного тщательного клинического обследования у всех участников исследования определялось содержание КЦЖК до и через четыре недели терапии Закофальком. У 45 пациентов с СД 2 типа при обследовании, включая капсульную эндоскопию, диагностированы эндоскопические и гистологические изменения СОТК, свойственные не диагностированному ранее микроишемическому колиту. У большинства пациентов с СД 2 типа и ожирением сопутствующим заболеванием был синдром раздраженного кишечника. Результаты исследования содержания КЦЖК представлены на рис. 5 и 6.

Суммарное определение КЦЖК нередко бывает малоинформативным и зависит от многих факторов. Информативным методом признан спектр качественного и количественного содержания основных КЦЖК. На рис. 7–10 представлены результаты гистологического исследования СОТК в сопоставлении с содержанием основных КЦЖК. Они свидетельствуют о признаках микроишемического поражения СОТК вследствие дефицита бутирата, который обладает протективным действием в отношении СОТК. Кроме того, отмечалась тенденция к нормализации углеводного обмена и снижению уровня HbA1c (рис. 11).

Во многих исследованиях доказана тесная связь между СД 2 типа, НАЖБП и желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Так, обнаружена корреляция индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) с ЖКБ (отношение рисков 2,25, $p = 0,03$). Распространенность ЖКБ выше среди пациентов с СД 2 типа. Сочетание жирового гепатоза (ЖГ) с СД 2 типа выявляется в 100% случаев, НАСГ и ЖКБ – в 42% случаев [50]. Проведенные собственные морфологические исследования печени и стенки желчного пузыря у больных СД 2 типа и ЖКБ свидетельствуют об однотипных изменениях в стенке желчного

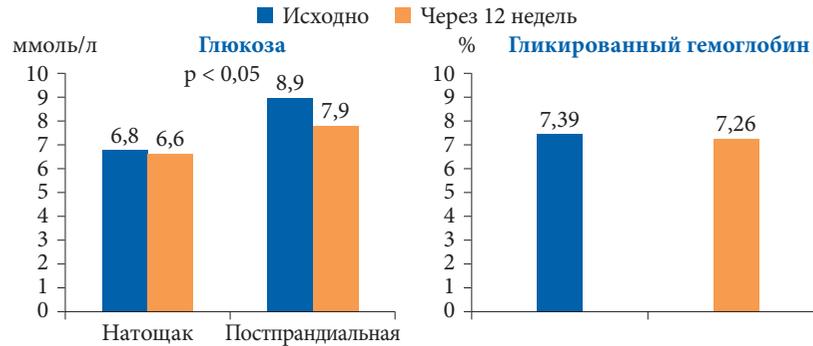


Рис. 11. Влияние Закофалька на состояние углеводного обмена у больных СД 2 типа

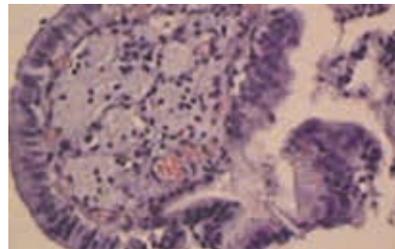


Рис. 12. Пенистые клетки в подслизистом слое стенки желчного пузыря

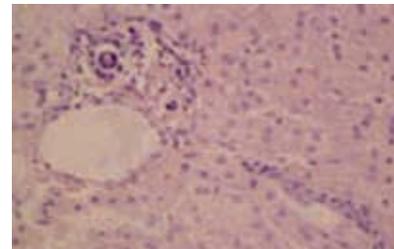


Рис. 13. Выраженная пролиферация дуктул на фоне стеатоза печени

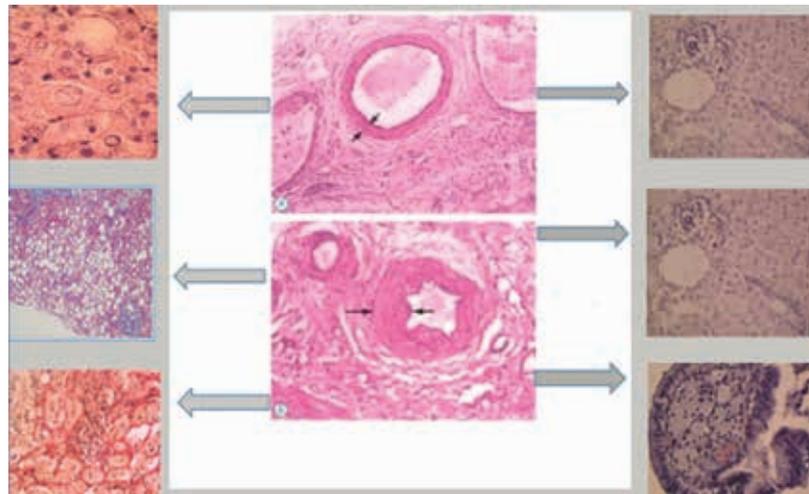


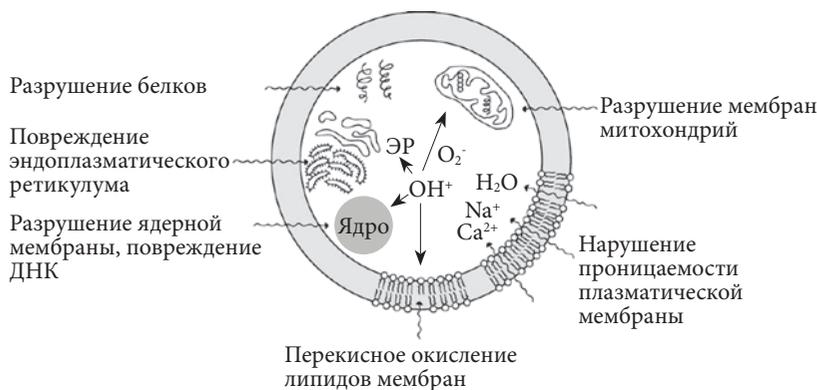
Рис. 14. Сосуды стенки желчного пузыря у больного СД 2 типа и НАЖБП

пузыря и сосудах эластического типа при атеросклерозе (рис. 12) [50].

Почти у 50% пациентов с СД 2 типа клинические проявления ЖКБ предшествуют диагностике НАЖБП [51]. Однако, согласно результатам собственных исследований, процессы камнеобразования, развития НАСГ и стеатоза печени протекают одновременно, о чем свидетельствует пролиферация дуктул на фоне стеатоза печени (рис. 13 и 14) [52].

Сочетанное течение НАЖБП, ЖКБ и СД 2 типа обусловлено множеством однотипных патогенетических механизмов. В частности, эндотоксин-опосредованное увеличение свободнорадикального перекисного окисления липидов приводит к повреждению многих структурных компонентов клеток (рис. 15).

В основе формирования холестериновых камней при ЖКБ лежит перенасыщение желчи холестерином вследствие дисли-



Примечание. ЭР – эндоплазматический ретикулум.

Рис. 15. Повреждающее действие свободных радикалов на компоненты клетки

пидемии, нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот и метаболической регуляции желчных кислот. Дефицит желчных кислот может приводить к синдрому избыточного бактериального роста, эндотоксину-опосредованному хроническому воспалению. Нарушение метаболической активности желчных кислот также играет важную роль в патогенезе НАЖБП, которая является основной причиной неэффективности лечения многих метаболических болезней, в том числе СД 2 типа.

В связи с этими данными обоснованным и оправданным становится применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в комплексной терапии СД 2 типа и ожирения.

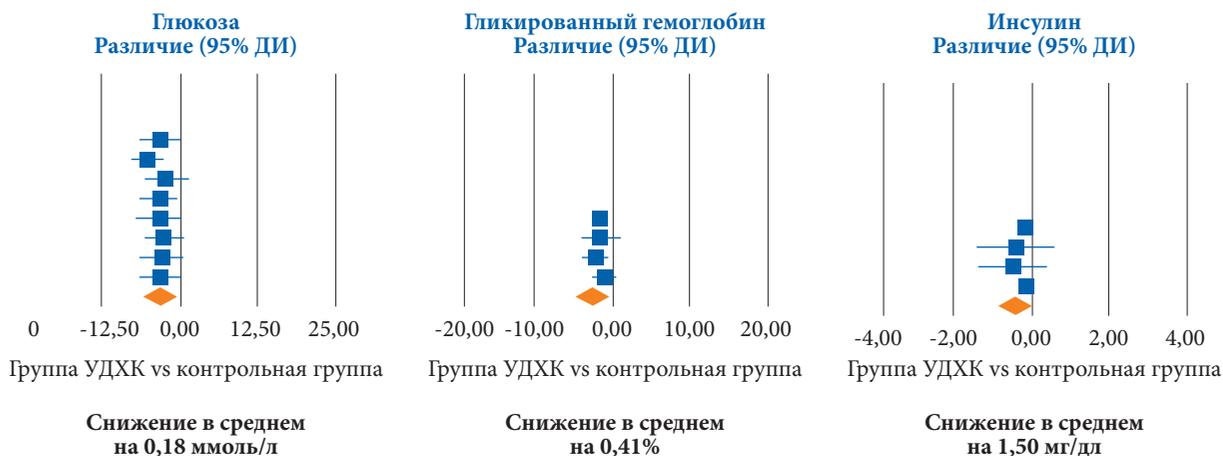
Согласно представленному ниже метаанализу, УДХК может не только безопасно применяться у пациентов с СД 2 типа, но и обеспечивать снижение HbA1c на 0,5% за счет лечения НАСГ (рис. 16) [53].

В исследовании, проведенном V. Ratziu и соавт., продемонстрированы дополнительные эффекты высоких доз УДХК (25–30 мг/кг) при НАСГ, в частности улучшение показателей углеводного обмена при СД 2 типа и нарушении толерантности к глюкозе (рис. 17) [54]. Кроме того, УДХК является единственным препаратом, разрешенным к применению для растворения сладжа и желчных камней и профилактики их образования. Согласно данным метаанализа, применение УДХК

при снижении массы тела на низкокалорийной диете и после бариатрической хирургии привело к более выраженному результату во втором случае (медиана – 10 кг, диапазон – от 6 до 25 кг против медианы 41 кг, диапазона от 25 до 51 кг). Однако профилактическое действие УДХК было более отчетливым у пациентов после низкокалорийной диеты, чем после бариатрической хирургии [55].

Оптимальным препаратом УДХК является Урсофальк (компания «Доктор Фальк Фарма»), который признан референтным препаратом УДХК в Российской Федерации и Евросоюзе. Выбор Урсофалька среди препаратов УДХК различных производителей определяется тем, что концентрация УДХК в желчи, по данным различных исследований с использованием одинаковых доз у пациентов, существенно различается [56]. Самая высокая концентрация УДХК в желчи определяется при лечении Урсофальком.

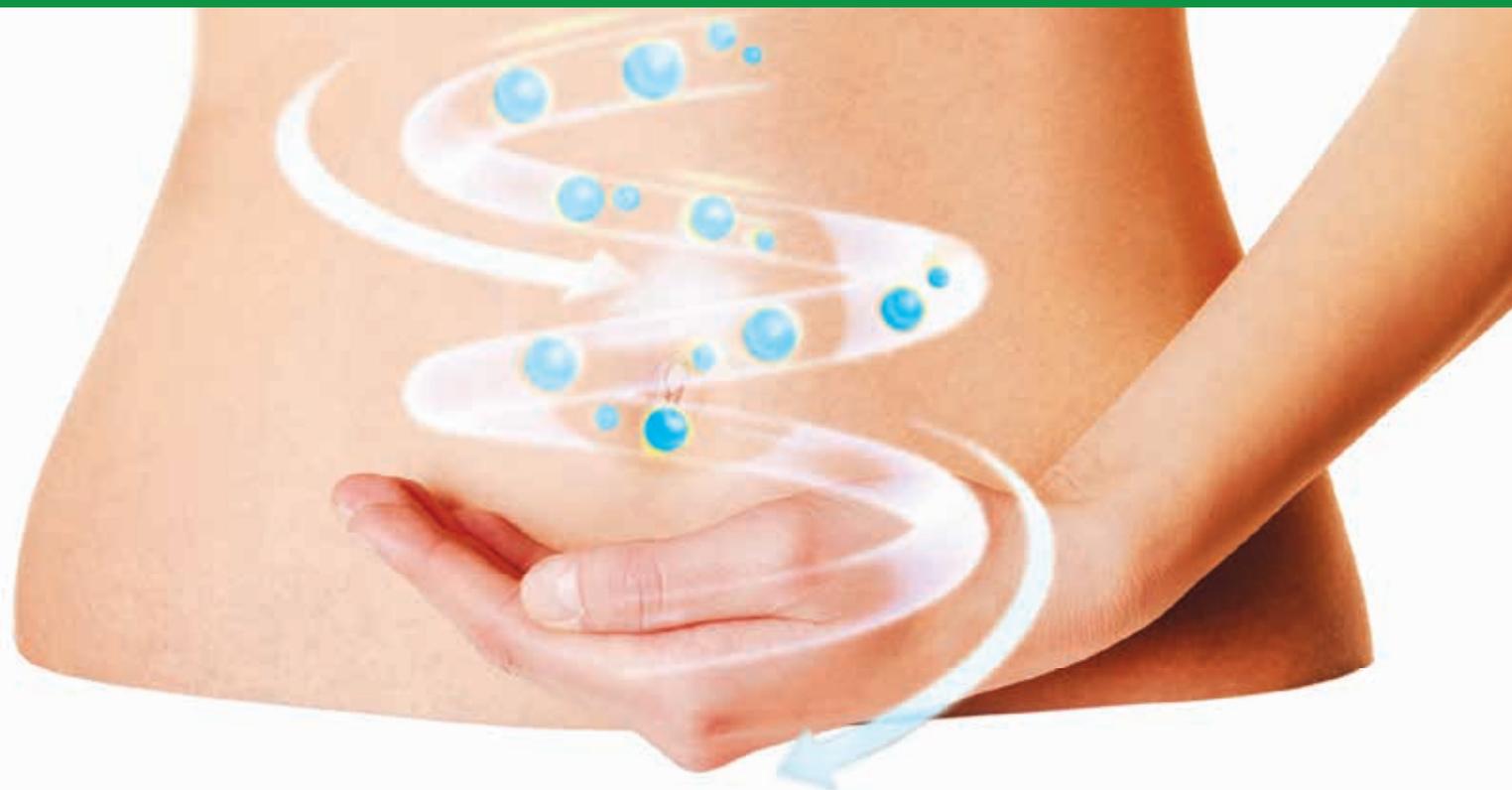
Высокая эффективность Урсофалька продемонстрирована в целом ряде клинических исследований. Так, в исследовании Л.И. Буторовой и соавт. доказана более высокая эффективность Урсофалька по сравнению с другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (рис. 18) [57]. Урсофальк оказался более эффективным и при выраженной стадии сладжа – замазкообраз-



Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Рис. 16. Влияние УДХК на углеводный обмен

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЗДОРОВЬЮ КИШЕЧНИКА



ЗАКОФАЛЬК® НМХ –

комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



Масляная кислота – основной метаболит микрофлоры, источник энергии колоноцитов и регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике.



Инулин – природное пищевое волокно, стимулирует рост собственной микрофлоры, источник эндогенной масляной кислоты.



Полимерная мультиматриксная система NMX – инновационная лекарственная форма доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении.



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net, www.drfalkpharma.ru

Все
о Закофальке
на сайте

www.zacofalk.ru

Реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

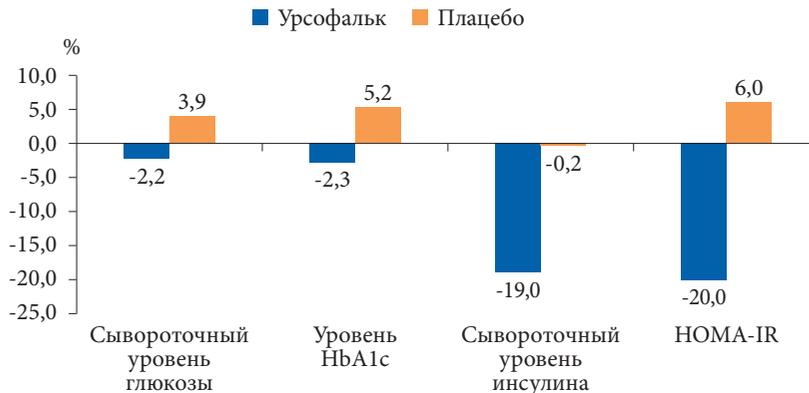


Рис. 17. Влияние высоких доз УДХК (25–30 мг/кг) на показатели углеводного обмена у больных НАСГ

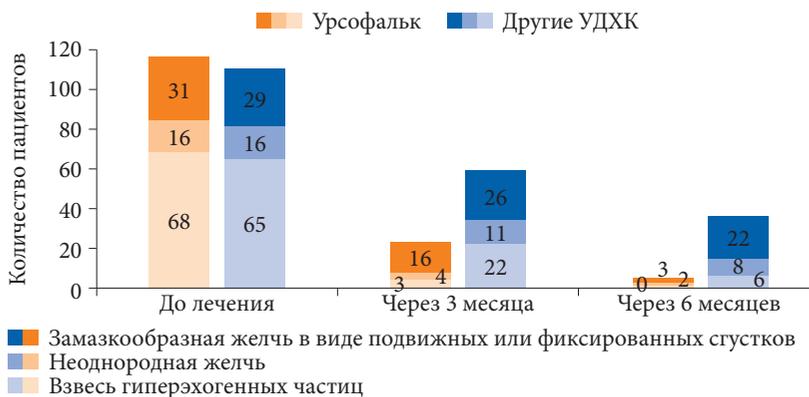


Рис. 18. Сравнение эффективности Урсофалька и других препаратов УДХК в лечении билиарного сладжа

ной желчи в виде подвижных или фиксированных сгустков.

Таким образом, перспективным подходом, позволяющим повысить эффективность лечения пациентов с СД 2 типа и ожирением, представляется назначение бутирата. Применение бутирата (Закофалька) в комплексной терапии приводит к снижению системного и местного воспаления, регуляции выработки ГПП-1 и ГПП-2, PYY, перепрофилированию микробиоты с лактата на бутират, снижению инсулинорезистентности, улучшению гликемического профиля, восстановлению целостности кишечного барьера, висцеральной чувствительности кишечника, стимуляции собственной бутират-продуцирующей микробиоты. При лечении микроишемического колита препарат способствует уменьшению метеоризма, болевого абдоминального синдрома, нормализации стула, модификации пищевого поведения.

В настоящее время продемонстрирована сильная патофизиологическая связь между СД 2 типа, НАЖБП и ЖКБ. Препаратом выбора при СД 2 типа и НАЖБП является Урсофальк. 🌐

Литература

1. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5. С. 13–50.
2. Роль микробиоты в развитии сахарного диабета 2 типа и ожирения, а также возможные пути коррекции // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2019. Т. 15. № 22. С. 64–70.
3. Martínez I, Muller C.E., Walter J. Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 7. ID e69621.
4. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // Nature. 2009. Vol. 457. № 7228. P. 480–484.
5. Qin J, Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. 2010. Vol. 464. № 7285. P. 59–65.
6. Rey F.E., Faith J.J., Bain J. et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285. № 29. P. 22082–22090.
7. Hartstra A.V., Bouter K.E., Bäckhed F., Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 159–165.
8. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9922. P. 1068–1083.
9. Delzenne N.M., Cani P.D., Everard A. et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes // Diabetologia. 2015. Vol. 58. № 10. P. 2206–2217.
10. Grasset E., Puel A., Charpentier J. et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism // Cell. Metab. 2017. Vol. 26. № 1. P. 278.
11. Allin K.H., Nielsen T., Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 172. № 4. P. R167–R177.



12. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения / под ред. М.Д. Ардатской. М.: Прима-принт, 2016.
13. *Guilloteau P., Martin L., Eeckhaut V. et al.* From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate // *Nutr. Res. Rev.* 2010. Vol. 23. № 2. P. 366–384.
14. *Li W.-Z., Stirling K., Yang J.-J., Zhang L.* Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism // *World J. Diabetes.* 2020. Vol. 11. № 7. P. 293–308.
15. *Kimura I., Ozawa K., Inoue D. et al.* The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 // *Nat. Commun.* 2013. Vol. 4. ID 1829.
16. *Gao Z., Yin J., Zhang J. et al.* Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. № 6. P. 1509–1517.
17. *Lin H.V., Frassetto A., Edward J. et al.* Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 4. P. e35240.
18. *Besten D.G., Bleeker A., Gerding A. et al.* Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARgamma-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation // *Diabetes.* 2015. Vol. 68. № 4. P. 2398–2408.
19. *Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1635–1638.
20. *Tamanai-Shacoori Z., Smida I., Bousarghin L. et al.* Roseburia spp.: a marker of health? // *Future Microbiol.* 2017. Vol. 12. P. 157–170.
21. *Schwartz A., Taras D., Schäfer K. et al.* Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // *Obesity (Silver Spring).* 2010. Vol. 18. № 1. P. 190–195.
22. *Hamer H.M., Jonkers D., Venema K. et al.* Review article: the role of butyrate on colonic function // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27. № 2. P. 104–119.
23. *Chassaing B., Raja S.M., Lewis J.D. et al.* Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 4. № 2. P. 205–221.
24. *O'Hara A.M., Shanahan F.* The gut flora as a forgotten organ // *EMBO Rep.* 2006. Vol. 7. № 7. P. 688–693.
25. *Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L.* Gut microbiota in cardiovascular health and disease // *Circ. Res.* 2017. Vol. 120. № 7. P. 1183–1196.
26. *Canani R.B., Di Costanzo M., Leone L. et al.* Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. № 12. P. 1519–1528.
27. *Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J. et al.* Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 4. P. e35240.
28. *Yadav H., Lee J.H., Lloyd J. et al.* Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. № 35. P. 25088–25097.
29. *Keim N.L., Martin R.J.* Dietary whole grain-microbiota interactions: insights into mechanisms for human health // *Adv. Nutr.* 2014. Vol. 5. № 5. P. 556–557.
30. *DeFronzo R.A., Buse J.B., Kim T. et al.* Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials // *Diabetologia.* 2016. Vol. 59. № 8. P. 1645–1654.
31. *Rondas D., D'Hertog W., Overbergh L., Mathieu C.* Glucagon-like peptide-1: modulator of β -cell dysfunction and death // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. Suppl. 3. P. 185–192.
32. *Murphy K.G., Bloom S.R.* Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis // *Nature.* 2006. Vol. 444. № 7121. P. 854–859.
33. *Psichas A., Sleeth M., Murphy K. et al.* The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents // *Int. J. Obes. (Lond.).* 2015. Vol. 39. № 3. P. 424–429.
34. *Diamant M., Blaak E.E., de Vos W.M.* Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? // *Obes. Rev.* 2011. Vol. 12. № 4. P. 272–281.
35. *Puertollano E., Kolida S., Yaqoob P.* Biological significance of short-chain fatty acid metabolism by the intestinal microbiome // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2014. Vol. 17. № 2. P. 139–144.
36. *Steinert R.E., Feinle-Bisset C., Asarian L. et al.* Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3–36): secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB // *Physiol. Rev.* 2017. Vol. 97. № 1. P. 411–463.
37. *Larraufie P., Doré J., Lapaque N., Blottière H.M.* TLR ligands and butyrate increase PYY expression through two distinct but inter-regulated pathways // *Cell. Microbiol.* 2017. Vol. 19. № 2. P. e12648.
38. *Frost G.S., Walton G.E., Swann J.R. et al.* Impacts of plant-based foods in ancestral hominin diets on the metabolism and function of gut microbiota in vitro // *mBio.* 2014. Vol. 5. № 3. P. e00853–00914.
39. *Jumpertz R., Le D.S., Turnbaugh P.J. et al.* Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94. № 1. P. 58–65.
40. *Kato S.I., Sato K., Chida H. et al.* Effects of Na-butyrate supplementation in milk formula on plasma concentrations of GH and insulin, and on rumen papilla development in calves // *J. Endocrinol.* 2011. Vol. 211. № 3. P. 241–248.
41. *Zhang Y., Fang F., Goldstein J.L. et al.* Reduced autophagy in livers of fasted, fat-depleted, ghrelin-deficient mice: reversal by growth hormone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol. 112. № 4. P. 1226–1231.



42. Deal C.L., Tony M., Höybye C. et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. № 6. P. E1072–1087.
43. Milella M.C., Petkovic V., Eble A. et al. Butyrate increases intracellular calcium levels and enhances growth hormone release from rat anterior pituitary cells via the G-protein-coupled receptors GPR41 and 43 // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 10. P. e107388.
44. Zhou D., Pan Q., Xin F.Z. et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 1. P. 60–75.
45. Gu J., Huang W., Zhang W. et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis // Int. Immunopharmacol. 2019. Vol. 75. ID 105832.
46. Ильянкова А.А., Иваников И.О. Ишемический колит: новые подходы к лечению // Опыт применения препарата Закофалк в различных областях гастроэнтерологии / под ред. М.Д. Ардатской. М., 2013.
47. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E. et al. The effects of sodium butyrate and inulin supplementation on angiotensin signaling pathway via promotion of Akkermansia muciniphila abundance in type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Cardiovasc. Thorac. Res. 2017. Vol. 9. № 4. P. 183–190.
48. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E. et al. Effect of butyrate and inulin supplementation on glycemic status, lipid profile and glucagon-like peptide 1 level in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind, placebo-controlled trial // Horm. Metab. Res. 2017. Vol. 49. № 11. P. 886–891.
49. Burton J.H., Johnson M., Johnson J. et al. Addition of a gastrointestinal microbiome modulator to metformin improves metformin tolerance and fasting glucose levels // J. Diabetes Sci. Technol. 2015. Vol. 9. № 4. P. 808–814.
50. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Лычкова А.Э. Перспективные методы лечения дислипидемий у больных с НАЖБП // Клиническая фармакология. 2019. Т. 163. № 3. С. 81–88.
51. Venneman N.G., van Erpecum K.J. Pathogenesis of gallstones // Gastroenterol. Clin. North Am. 2010. Vol. 39. № 2. P. 171–183.
52. Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А., Ильченко А.А. и др. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий у пожилых с ИБС и холестерозом желчного пузыря // Клиническая геронтология. 2006. Т. 12. № 1. С. 12–15.
53. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Pharmacol. Res. 2018. Vol. 135. P. 144–149.
54. Ratziu V., de Leding hen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. 2011. Vol. 54. № 5. P. 1011–1019.
55. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 12. № 7. P. 1090–1100.
56. Angelin B., Carlson L.A. Bile acids and plasma high density lipoproteins: biliary lipid metabolism in fish eye disease // Eur. J. Clin. Invest. 1986. Vol. 16. № 2. P. 157–162.
57. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа // Терапевтический архив. 2020. Т. 92. № 8. С. 60–65.

The Role of Liver and Microflora of Gastrointestinal Tract in Pathogenesis of Diabetes Mellitus Type 2 and Obesity

L.A. Zvenigorodskaya, MD, PhD, Prof.¹, M.V. Shinkin¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, A.O. Akopova¹, I.A. Morozova, PhD¹, S.Yu. Silvestrova, PhD¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Mikhail V. Shinkin, jendis@yandex.ru

The gut microbiome can interact with food components, affecting the body's insulin sensitivity, intestinal permeability, glucose, and fat metabolism. Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are often characterized by changes in the intestinal microflora, inflammation and violation of the intestinal barrier. Thus, in patients with T2DM, there is the increase in the number of sulfate-reducing bacteria and the decrease in the number of Akkermansia muciniphila – mucosal bacteria that are involved in the barrier function of the intestine. The decrease in the number of butyrate-producing bacteria may be the cause of impaired glucose metabolism. That is why, microbiota modification is considered as the therapeutic approach in patients with diabetes and obesity. This can be facilitated by the functional diet and use of prebiotics. Zakofalk NMX is the first oral preparation of butyric acid and inulin in the complex therapy of metabolic syndrome to fill the deficiency of butyric acid (butyrate) and restore the balance of intestinal microflora.

Key words: metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, microflora, butyrate, Zakofalk NMX

28 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2021 / 05.04 - 08.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Клинические аспекты управления гликемией через воздействие на инсулинорезистентность

На сегодняшний день инсулинорезистентность признана не только ключевым звеном патогенеза сахарного диабета 2 типа, но и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому поиск лекарственных средств, способных влиять на нее, остается актуальной проблемой. Вопросам управления гликемией через воздействие на инсулинорезистентность с помощью препарата Субетта (компания «Материя Медика Холдинг») был посвящен доклад заслуженного врача РФ, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, члена правления Московской городской ассоциации эндокринологов, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА. Выступление состоялось в рамках научно-практической конференции «Эндокринология: вызовы 21 века», прошедшей в формате онлайн 27 и 28 октября 2020 г. на платформе Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.



Одним из основных звеньев патогенеза сахарного диабета (СД) 2 типа признана инсулинорезистентность^{1, 2}. Она же ассоциируется с высоким риском развития осложнений СД, поскольку связана со многими физиологическими процессами в организме³. Так, у пациентов с инсулинорезистентностью развиваются коморбидные состояния, приводящие к эндотелиальной дисфункции, атеросклерозу

и развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Инсулинорезистентность представляет собой нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин. Она возникает тогда, когда клеточные рецепторы перестают распознавать инсулин⁴.

Инсулинорезистентность компенсируется организмом в виде гиперинсулинемии. В свою очередь гиперинсулинемия вызывает дополнительный отрицательный эффект на сердечно-сосудистую и другие системы. С нею, в частности, связан повышенный риск развития онкологических заболеваний.

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, существует два класса препаратов, которые влияют на инсулинорезистентность: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (глитазоны). Метформин оказывает умеренное влияние на инсулин-индуцированный захват глюкозы миоцитами. Тиазолидиндионы повышают чувствительность клеток к инсулину через связывание с мо-

лекулярной мишенью – ядерным рецептором PPAR-γ, а это приводит к повышению интенсивности транскрипции ряда генов.

На сегодняшний день к препаратам, позволяющим корректировать инсулинорезистентность, можно отнести препарат Субетта.

Субетта (компания «Материя Медика Холдинг») – референтный, оригинальный комплексный лекарственный препарат, созданный на основе технологически обработанных антител к β-субъединице рецептора инсулина (анти-βIR) и антител к эндотелиальной NO-синтазе (анти-eNOS).

Субетта производится по запатентованной в России технологии из субстанций, изготовленных в Великобритании. Качество субстанций гарантировано ее производителем и соответствует критериям GMP. Инновационная технология производства также соответствует требованиям, предъявляемым в России и за рубежом к производству и контролю качества лекарственных средств.

¹ Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. S1–S2.

² www.who.int/topics/diabetes_mellitus/ru/.

³ Straub R.H. Insulin resistance, selfish brain, and selfish immune system: an evolutionarily positively selected program used in chronic inflammatory diseases // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16. Suppl. 2. P. S4.

⁴ Czech M.P. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes // Mol. Metab. 2020. Vol. 34. P. 27–42.

Научно-практическая конференция «Эндокринология: вызовы 21 века»

В процессе производства применяются сложный физический процесс – технологию высоких разведений, в ходе которого образуется действующее вещество препарата, отвечающее за его активность.

Результаты экспериментальных исследований механизма действия Субетты, подтвердившие способность препарата влиять на рецепторы инсулина и инсулинорезистентность⁵⁻⁸, позволили расширить представление о его потенциальных терапевтических возможностях. Международным сообществом препарат Субетта признан как один из способов активации рецепторов инсулина⁹.

Уникальный механизм действия комплексного препарата Субетта оценивали в рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях и ретроспективных наблюдательных программах. Показано, что добавление Субетты к терапии СД 2 типа способствовало снижению глюкозы плазмы натощак. У пациентов с СД 2 типа она уменьшилась с 9,25 до 8,10 ммоль/л через две недели и до 7,08 ммоль/л через 12 недель лечения. Таким образом, глюкоза плазмы натощак через 12 недель терапии Субеттой снизилась на 1,99 ммоль/л. При этом снижение гликемии происходило постепенно и сохранялось на протяжении всего периода терапии (рис. 1)¹⁰.

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования продемонстрировали, что применение

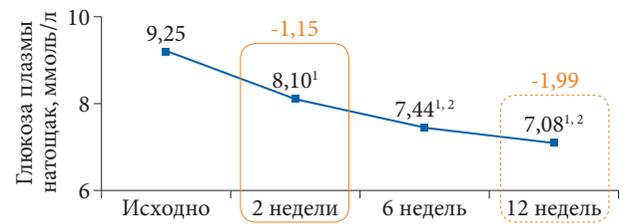
препарата Субетта в комплексной терапии больных СД 2 типа позволяло в пять раз чаще достигать целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с использованием плацебо¹¹.

Для получения дополнительных данных об эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии амбулаторных пациентов с СД 2 типа проведена всероссийская неинтервенционная наблюдательная программа ВИТА¹². В программе принял участие 221 врач, 161 амбулаторный центр из разных регионов России, а также 3665 пациентов. В окончательный анализ эффективности были включены 2826 больных. Среди участников программы преобладали женщины. Средний возраст женщин составил 53,00 ± 9,78 года, мужчин – 54,00 ± 9,76 года. Средняя продолжительность заболевания – шесть с половиной лет. Индекс массы тела – 32,09 ± 4,97 кг/м². Исходный уровень HbA1c – 8,32 ± 0,98%.

Большинство вошедших в программу ВИТА пациентов имели микро- и макрососудистые осложнения, факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, 66,1% больных страдали артериальной гипертензией. Гиперхолестеринемия выявлена у 23,2%. Курили 18,3% больных.

Более половины (52%) принимали хотя бы один препарат для лечения сопутствующих заболеваний.

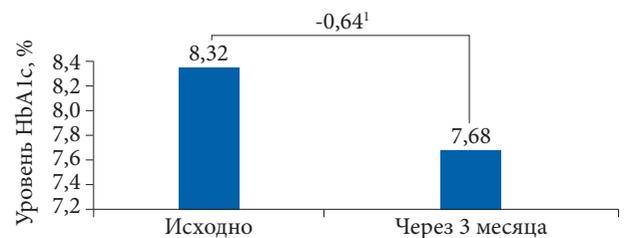
При включении в программу все пациенты с СД 2 типа получали



¹ p < 0,0001 по сравнению с исходными данными.

² p < 0,05 при сравнении данных шестой и второй недели, 12-й и второй недели, 12-й и шестой недели.

Рис. 1. Эффект препарата Субетта в отношении снижения глюкозы плазмы натощак у пациентов с СД 2 типа



¹ p < 0,05.

Рис. 2. Изменение уровня HbA1c у пациентов с СД 2 типа после добавления в схему лечения препарата Субетта

антидиабетическую терапию: метформин – 72%, производные сульфонилмочевины (ПСМ) – 44%, ингибиторы дипептидилпептидазы (иДПП-4) – 24%, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) – 6%, аналог глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) – 0,3%. Инсулинотерапия проводилась в 20% случаев.

Установлено, что через три месяца после добавления к получаемой терапии препарата Субетта уровень HbA1c в среднем снизился на 0,64% (с 8,32 до 7,68%) (p < 0,05) (рис. 2).

⁵ Bailbé D., Philippe E., Gorbunov E. et al. The novel oral drug Subetta exerts an antidiabetic effect in the diabetic Goto-Kakizaki rat: comparison with rosiglitazone // J. Diabetes Res. 2013. Vol. 2013. P. 763125.

⁶ Gorbunov E.A., Nicoll J., Myslivets A.A. et al. Subetta enhances sensitivity of human muscle cells to insulin // Bull. Exp. Biol. Med. 2015. Vol. 159. № 4. P. 463–465.

⁷ Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor beta-subunit alone and in the presence of insulin // Nutr. Diabetes. 2015. Vol. 5. № 7. P. e169.

⁸ Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro // Int. J. Endocrinol. 2013. Vol. 2013. P. 925874.

⁹ Ye L., Maji S., Sanghera N. et al. Structure and dynamics of the insulin receptor: implications for receptor activation and drug discovery // Drug Discov. Today. 2017. Vol. 22. № 7. P. 1092–1102.

¹⁰ Воробьев С.В., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А., Хриун И.А. Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета. Пострегистрационный опыт применения у пациентов с СД 1 и 2 типа // Медицинский совет. 2018. № 16. С. 28–34.

¹¹ Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2 типа. Протокол ММН-SU-004-001 от 17.10.2017. Разрешение Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2012 № 174 // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01868646?cond=Subetta&rank=1.

¹² Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 2. С. 12–17.

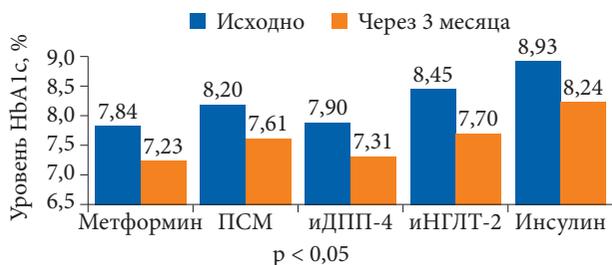


Рис. 3. Эффект раннего добавления препарата Субетта в качестве второго компонента терапии СД 2 типа на контроль гликемии

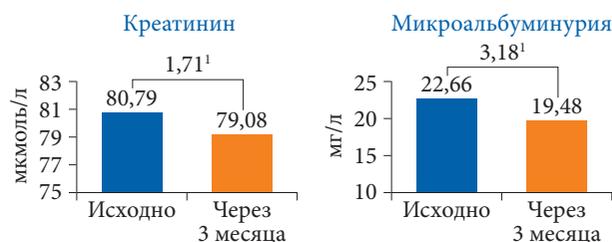


Рис. 4. Эффект добавления препарата Субетта к терапии СД 2 типа на снижение уровня креатинина и микроальбуминурии

При добавлении Субетты к метформину уровень HbA1c уменьшился на 0,61% (с 7,84 до 7,23%) ($p < 0,05$), к ПСМ – на 0,59% (с 8,20 до 7,61%) ($p < 0,05$), к иДПП-4 – на 0,59% (с 7,90 до 7,31%) ($p < 0,05$), к иНГЛТ-2 – на 0,66% (с 8,45 до 7,79%) ($p < 0,05$), к инсулину – на 0,69% (с 8,93 до 8,24%) ($p < 0,05$) (рис. 3).

Таким образом, раннее назначение препарата Субетта в качестве второго компонента комбинированной терапии СД 2 типа способствовало лучшему контролю гликемии. При этом степень снижения гликемии зависела от исходного уровня HbA1c. Так, у пациентов с исходными значениями HbA1c менее 7,5% динамика составила -0,4% ($p < 0,05$), HbA1c от 7,5 до 9,0% – -0,6% ($p < 0,05$), HbA1c более 9,0% – -1,1% ($p < 0,05$). Терапия препаратом Субетта в комбинации с метформинном ассоци-

ровалась с улучшением качества жизни пациентов в среднем на 40%. При этом наиболее выраженные изменения наблюдались в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий и развития заболеваний желудочно-кишечного тракта, что было связано с более значимым положительным влиянием на углеводный обмен¹³.

При проведении программы ВИТА установлено, что добавление Субетты к терапии СД 2 типа привело к статистически значимому снижению уровня креатинина и микроальбуминурии. К 12-й неделе на фоне лечения уровень креатинина уменьшился на 1,71 мкмоль/л ($p < 0,001$), микроальбуминурия – на 3,18 мг/л ($p < 0,001$) (рис. 4).

Важно, что доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на 0,3% и более через три месяца терапии, составила 71,37%. Тогда как в соответствии с международными данными снижение HbA1c на 0,3% и более свидетельствует о положительном ответе на терапию¹⁴.

В рамках программы ВИТА через три месяца пациенты должны были оценить общее впечатление от проводимого лечения по пятибалльной шкале Ликерта. Согласно полученным данным, 1409 больных были полностью удовлетворены лечением (пять баллов), 972 – весьма удовлетворены (четыре балла), 279 – затруднились ответить (три балла), 74 – не удовлетворены лечением (два балла), 54 пациента – совершенно не удовлетворены (один балл). В среднем продемонстрирована высокая эффективность препарата Субетта – 4,29 балла.

За период наблюдения зарегистрировано 78 нежелательных явлений у 56 (2,13%) пациентов из 3665. В 70 случаях связь с приемом препарата Субетта отсутствовала,

нежелательные явления были преимущественно легкой и средней степени тяжести. Серьезных побочных эффектов не обнаружено. Случаев отмены препарата Субетта также не зарегистрировано.

Согласно требованиям Минздрава России и надлежущей клинической практики, были также проведены двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования эффективности и безопасности препарата Субетта. Доказанные высокий терапевтический потенциал и благоприятный профиль безопасности позволили включить препарат Субетта в государственный реестр лекарственных средств. Препарат Субетта показан для применения у взрослых при СД 1 типа в качестве дополнения к базис-болюсной инсулинотерапии и при СД 2 типа в составе комплексной терапии.

В период пандемии COVID-19 проблема влияния на инсулинорезистентность стоит еще острее. По данным зарубежных коллег, чем более она выражена, тем тяжелее течение коронавирусной инфекции и выше смертность¹⁵.

В условиях пандемии для пациентов с СД 2 типа рекомендуется:

- более частое измерение уровня глюкозы;
- при повышении температуры тела коррекция сахароснижающей терапии в случае необходимости;
- при повышении уровня глюкозы в крови более 13–15 ммоль/л у пациентов с СД 1 типа определение кетонов в моче, у лиц с СД 2 типа перевод на инсулинотерапию.

Таким образом, при СД 2 типа важна комплексная терапия, не только оказывающая сахароснижающий эффект, но и направленная на снижение показателей инсулинорезистентности. ☼

¹³ Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И., Островская В.И. Влияние антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина на показатели качества жизни больных сахарным диабетом 2 типа // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011. Выпуск 2. № 38. С. 46–48.

¹⁴ Kim H.J., Jung T.S., Jung J.H. et al. Improvement of glycemic control after re-emphasis of lifestyle modification in type 2 diabetic patients reluctant to additional medication // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. № 2. P. 345–351.

¹⁵ Ren H., Yang Y., Wang F. et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19 // Cardiovasc. Diabetol. 2020. Vol. 19. № 1. P. 58.

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Преимущество ранней патогенетически обоснованной комбинированной терапии для пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые данные исследования VERIFY

В рамках научно-практической конференции с международным участием «Эндокринология: вызовы 21 века», состоявшейся в онлайн-режиме 27 и 28 октября 2020 г., прозвучал доклад заведующей отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Института диабета, профессора кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, д.м.н. Минары Шамхаловны ШАМХАЛОВОЙ о возможностях ранней комбинированной терапии у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Особый акцент был сделан на применении фиксированной комбинации ингибитора дипептидилпептидазы 4 вилдаглиптина и метформина (препарата Галвус Мет, компания «Новартис»).



В последнем консенсусе Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) особое внимание уделено паци-

ент-ориентированному подходу в достижении целей лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. Это означает, что терапия должна быть максимально индивидуализирована. При ее выборе необходимо учитывать особенности и предпочтения больного. Кроме того, пациент должен активно участвовать в решении клинических вопросов, наиболее актуальным из которых остается минимизация риска гипогликемии и увеличения массы тела.

В консенсусе ADA/EASD особое внимание уделено пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью. Это приблизительно 20% всех пациентов. И кажется, мало внимания остальным 80%. Консенсус рекомендует

метформин в качестве препарата первой линии с интенсификацией терапии каждые три – шесть месяцев в случае превышения гликированного гемоглобина (HbA1c) 7%¹.

Однако в реальной клинической практике консервативный подход продолжает доминировать. При несвоевременной интенсификации терапии удерживать контроль над заболеванием становится сложнее².

«Такая сложившаяся практика отдаляет больных от достижения не только целей лечения, но и хорошего качества жизни», – подчеркнула профессор М.Ш. Шамхалова.

Установлено, что при задержке с интенсификацией терапии на год риск сердечно-сосудистых осложнений повышается более чем в два раза³. Это справедливо

¹ Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. № 2. P. 487–493.

² Del Prato S., Felton A.-M., Munro N. et al. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal // Int. J. Clin. Pract. 2005. Vol. 59. № 11. P. 1345–1355.

³ Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L. et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2015. Vol. 14. P. 100.



Научно-практическая конференция «Эндокринология: вызовы 21 века»

в отношении инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности.

В то же время в исследовании UKPDS продемонстрировано, что ранняя (с дебюта заболевания) нацеленность на контроль гликемии ассоциирована со снижением риска развития инфаркта миокарда, микрососудистых осложнений, смерти по любой причине даже через десять лет после старта терапии⁴. Данный подход может быть оправдан с учетом такого феномена, как метаболическая память.

В настоящее время основными звеньями патогенеза СД 2 типа признаны инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток поджелудочной железы. К моменту установления диагноза функциональный резерв β -клеток истощен уже наполовину⁵ на фоне оксидативного стресса, стресса эндоплазматического ретикулума, нарушения инкретинового эффекта и др. Поэтому уже на старте лечения пациентов с СД 2 типа стоит задача сохранить β -клеточный резерв.

В силу прогрессирующего характера течения СД со временем гликемический контроль ускользает. Поэтому встает вопрос о назначении комбинированной терапии.

Для комбинированного лечения, в том числе комбинированных лекарственных препаратов, характерен синергизм сахароснижающего действия за счет влияния сразу на несколько патогенетических звеньев СД 2 типа. Ранняя комбинированная терапия может обеспечить более продолжительный эффект без повышения риска развития нежелательных явлений. Для оценки эффективности комбинированной терапии был про-

В силу прогрессирующего характера течения сахарного диабета со временем гликемический контроль ускользает. Поэтому встает вопрос о назначении комбинированной терапии.

Для комбинированного лечения, в том числе комбинированных лекарственных препаратов, характерен синергизм сахароснижающего действия за счет влияния на несколько патогенетических звеньев сахарного диабета 2 типа. Ранняя комбинированная терапия может обеспечить более продолжительный эффект без повышения риска развития нежелательных явлений

веден метаанализ результатов 13 рандомизированных клинических исследований. Общее количество пациентов – 6700⁶. Длительность СД 2 типа у них не превышала трех лет. Участники исследований ранее не получали сахароснижающую терапию.

Исследователи сравнили эффекты разных терапевтических подходов: монотерапии метформином и комбинированной терапии метформином с тиазолидиндионами, секреторагами инсулина, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) или ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2.

Ранняя комбинированная терапия превосходила поэтапную интенсификацию монотерапии в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак. Кроме того, у применявших комбинированную терапию отмечено более значимое сохранение функции β -клеток по оценке гомеостатической модели (НОМА- β)⁶.

Несмотря на эти обнадеживающие результаты, консенсусное мнение экспертов ADA и EASD

в отношении контроля гипергликемии при СД 2 типа следующее. Доказательств превосходства ранней комбинированной терапии в снижении HbA1c по сравнению с монотерапией метформином перед более поздней комбинированной терапией для поддержания гликемического контроля недостаточно.

Эффективность комбинированной терапии при недавно выявленном СД 2 типа оценивалась в исследовании VERIFY. Это первое исследование долгосрочных преимуществ ранней комбинированной терапии вилдаглиптином с метформином по сравнению со стандартной поэтапной интенсификацией лечения.

Выбор такой комбинации обусловлен комлементарным механизмом действия: вилдаглиптин обеспечивает контроль гликемии за счет глюкозозависимой секреции инсулина и регуляции выработки глюкагона, а метформин снижает продукцию глюкозы печенью, всасывание глюкозы в кишечнике и инсулинорезистентность, что позволяет контролировать не только уровень глюкозы плаз-

⁴ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.

⁵ Chon S., Riveline J.-P., Blondeau B., Gautier J.F. Incretin-based therapy and pancreatic beta cells // Diabetes Metab. 2014. Vol. 40. № 6. P. 411–422.

⁶ Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 5. P. 410–417.

Научно-практическая конференция
«Эндокринология: вызовы 21 века»

мы натошак, но и постприандиальной глюкозы⁷.

Критериями включения пациентов в исследование стали⁸:

- ✓ возраст – 18–70 лет;
- ✓ уровень HbA1c – 48–58 ммоль/моль (6,5–7,5%);
- ✓ индекс массы тела (ИМТ) – 22–40 кг/м²;
- ✓ отсутствие сахароснижающей терапии в анамнезе;
- ✓ постановка диагноза СД 2 типа не ранее 24 месяцев до начала исследования.

Основной причиной не включения было несоответствие уровня HbA1c на скрининге выбранному – 48–58 ммоль/моль (6,5–7,5%). В исследование был включен 2001 пациент из 254 исследовательских центров 34 стран, в том числе из России.

Средний возраст участников – 54 года. Средний ИМТ – 31 кг/м². У 8% больных выявлены микрососудистые осложнения.

Важно отметить, что популяция исследования VERIFY отличалась равномерностью распределения по полу как в целом, так и в каждой возрастной категории.

Исходные характеристики пациентов групп ранней комбиниро-

ванной терапии (РКТ) и поэтапной интенсификации терапии (ПИТ) были аналогичными.

Исходно и в динамике помимо уровня HbA1c оценивали уровень глюкозы в плазме натощак, функцию β -клеток, инсулинорезистентность, липидный спектр и скорость клубочковой фильтрации. Кроме того, определяли частоту нежелательных явлений.

Длительность наблюдения составила пять лет.

Для оценки уровня HbA1c в течение пяти лет пациенты должны были приходить на прием к врачу каждые 13 недель.

В качестве первичной конечной точки выбрано время до первой потери контроля на исходной терапии (РКТ или ПИТ), вторичной – время до второй потери контроля на комбинированной терапии (HbA1c более 7%).

После скрининга в течение вводного периода все участвовавшие в исследовании получали метформин. Далее их рандомизировали на группы, сопоставимые по исходным характеристикам. Первая группа сразу получала комбинированную терапию (вилдаглип-

тин + метформин). Во второй группе (метформин + плацебо) лечение интенсифицировалось последовательно.

Если первоначальная стратегия лечения (группа монотерапии метформином) не позволяла поддерживать уровень HbA1c менее 7%, назначали Галвус Мет до достижения второй контрольной точки. В последнем случае к терапии добавляли базальный инсулин.

В группе поэтапной интенсификации терапии контроль над HbA1c был утерян у 614 (62,1%) пациентов. В этой группе первичная конечная точка была достигнута через 36 месяцев. В группе ранней комбинированной терапии препаратом Галвус Мет утрата контроля зафиксирована у 429 (43,6%) больных через 61 месяц.

Таким образом, гликемический контроль на фоне комбинированной терапии Галвус Мет удерживался на два года дольше, чем на фоне терапии сравнения (рис. 1).

В группе РКТ по сравнению с группой ПИТ зафиксировано значимое снижение относительного риска неудачи терапии (-49%).

Раннее назначение комбинированной терапии также привело к улучшению функции β -клеток, оцениваемой по НОМА- β , по сравнению с монотерапией метформином.

Относительный риск наступления второй неудачи терапии (достижение вторичной конечной точки) в группе РКТ был на 26% ниже, чем в группе ПИТ.

Исследователи отметили, что у получавших РКТ были более низкие показатели HbA1c. Важно и то, что двукратное повышение вероятности удержания гликемии на фоне ранней комбинированной терапии не зависело от исходных характеристик пациентов.

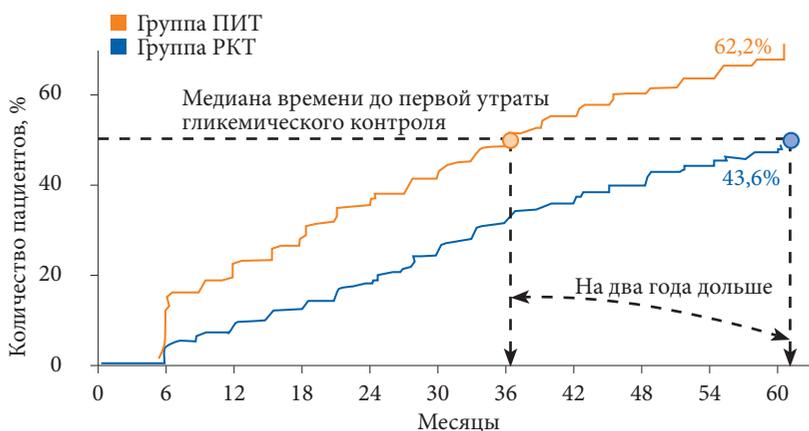


Рис. 1. Время удержания гликемического контроля на исходной терапии (первичная конечная точка)

⁷ Scheen A.J. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials // *Diabetes Metab.* 2012. Vol. 38. № 2. P. 89–101.

⁸ Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial // *Lancet.* 2019. Vol. 394. № 10208. P. 1519–1529.

Галвус Мет®
вилдаглиптин/метформин

Вместе сдержим диабет!



Ранняя патофизиологическая терапия ориентирована на замедление прогрессирования СД2¹:

Галвус Мет® –
уверенный контроль по

4 из **4** показателей
гликемии^{2,7}

Инкретин-направленная терапия
с метформином **10** из **11**
звеньев патогенеза СД2¹



Краткое описание Galvus Met®, ГАЛВУС МЕТ®, Вилдаглиптин+метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг. Регистрационный номер ЛСР-001749/09. Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте инструкцию по медицинскому применению. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптин или метформином; у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформином в виде монорепаратов; в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии; в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформином без достижения адекватного контроля гликемии; в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и необходимости улучшения контроля гликемии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин. Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность. Нарушения функции печени. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно, являющийся одним из побочных эффектов метформина, препарат Galvus Met® не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени. Острый или хронический метаболитический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз следует корректировать инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе). Препарат не назначается за 48 часов перед хирургическими операциями, радиационными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 48 часов после их проведения. Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Препарат применяют внутрь. Режим дозирования препарата Galvus Met® следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении препарата Galvus Met® не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Galvus Met® принимают во время еды. Начальная доза препарата Galvus Met® при неэффективности монотерапии вилдаглиптин. Лечение препаратом Galvus Met® можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг+500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза препарата Galvus Met® при неэффективности монотерапии метформином. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение препаратом Galvus Met® можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза препарата Galvus Met® у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформином в виде отдельных таблеток. В зависимости от доз уже принимаемых вилдаглиптина или метформина, лечение препаратом Galvus Met® следует начинать с таблетки максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг и титровать по эффекту. Стартовая доза препарата Galvus Met® в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнениях. В качестве стартовой терапии Galvus Met® следует назначать в начальной дозе 50 мг+500 мг однократно в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно титровать до 50 мг+1000 мг дважды в сутки. Комбинированная терапия препаратом Galvus Met® совместно с производными сульфонилмочевины или инсулином. Доза препарата Galvus Met® рассчитывается из дозы вилдаглиптина 50 мг x 2 раза в день (100 мг в день) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монорепарата. **Меры предосторожности.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. Следует проводить оценку почечной функции до начала лечения, а также регулярно во время терапии препаратом Galvus Met®. У пожилых пациентов функцию почек следует контролировать чаще. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств, способных оказывать влияние на функцию почек или фармакокинетику метформина. При проведении рентгенологических исследований, требующих внутривенного введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, Galvus Met® следует временно отменить. При возникновении состояний, сопровождающихся гипоксией, препарат следует немедленно отменить. На время хирургических вмешательств Galvus Met® следует отменить. Пациентов следует предупреждать о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне применения препарата Galvus Met®. Перед назначением препарата Galvus Met®, а также регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения препарата Galvus Met® терапию препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя. Применение препарата Galvus Met® связано с риском снижения сывороточной концентрации витамина B12, а также развития гипогликемии. Следует временно прекратить терапию препаратом Galvus Met® при невозможности контроля уровня гликемии. При появлении признаков ухудшения функции почек препарат Galvus Met® следует отменить. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Поскольку достаточных данных по применению препарата Galvus Met® у беременных женщин нет, применение препарата при беременности противопоказано. Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, применение препарата Galvus Met® в период грудного вскармливания противопоказано. **Взаимодействие.** Вилдаглиптин. Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфарином), не установлено. Метформин. Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуросемид, нифедипин, органические катионы, препараты, вызывающие гипергликемию, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, бета-2-симпатомиметики, а также алкоголь. **Побочные эффекты.** Вилдаглиптин: Редко отмечались ангионевротический отек и нарушения функции печени (включая гепатит). Вилдаглиптин в качестве монотерапии. Часто: головокружение. Нечасто: головная боль, запоры, периферические отеки. Метформин в качестве монотерапии. Очень часто: потеря аппетита, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе. Часто: дисгевзия. Очень редко: лактоацидоз, гепатит, кожные реакции (в частности эритема, зуд, крапивница), снижение всасывания витамина B12, нарушения биохимических показателей функции печени. Комбинация вилдаглиптина и метформина. Часто: тремор, головокружение, головная боль. При применении вилдаглиптина совместно с инсулином. Часто: головная боль, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс, озноб, гипогликемия. Нечасто: диарея, метеоризм. При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. Часто: головокружение, тремор, астения, гипогликемия, гипергидроз. Нечасто: запор. По данным постмаркетинговых исследований: Частота неизвестна: панкреатит, гепатит (обратим при прекращении терапии), повышение активности «печеночных» ферментов, миалгия, крапивница, буллезное и экфолиативное поражение кожи, включая буллезный пемфигоид, артралгия, в редких случаях выраженная.

1. Ametov, Pathophysiological Approach as a Basis for the Selection of Strategy for the Successful Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, Farmateka 2017; 51-84; 2. Adapted from Monnier, L., Colette, C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? Diabetes Care 31 Suppl 2:S150-S154, 2008; 3. Keating GM. Vildagliptin: A review of its Use in type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2014;74(5):587-610; 4. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute. Diabetes Care. 2012; 5. Chen Xiaoyan et al. Effects of vildagliptin versus saxagliptin on daily acute glucose fluctuations in Chinese patients with T2DM inadequately controlled with a combination of metformin and sulfonylurea. Current Medical Research and Opinion 2016, 32(6), 1131-1136; 6. Vanita R, Aroda, MD. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 6, 2012: 1247-1258; 7. Li C-J, Lu X-J, Bai L, et al. Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. Diabetol Metab Syndr. 2014;6(1):1-9. N=207

NOVARTIS

000 «Новartis Фарма» Россия, Москва, 125315 Ленинградский пр-т, 72/3, +7 (495) 967-1270, +7 (495) 967-1268, <http://www.novartis.ru>
Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

1345346/Gal/All/0620/0

РЕКЛАМА



Научно-практическая конференция «Эндокринология: вызовы 21 века»

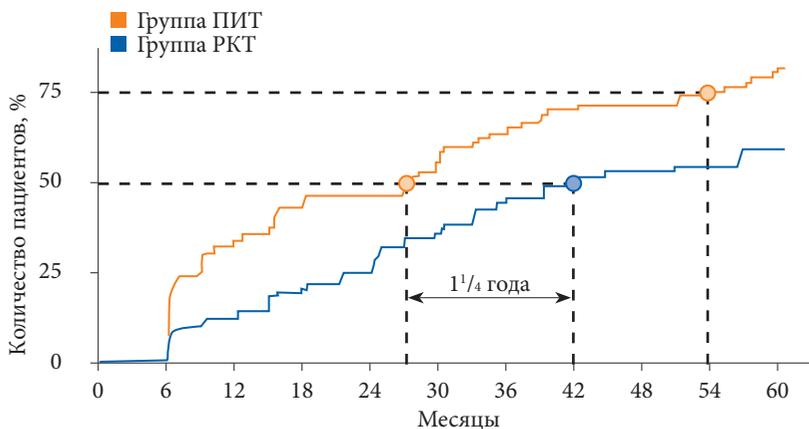
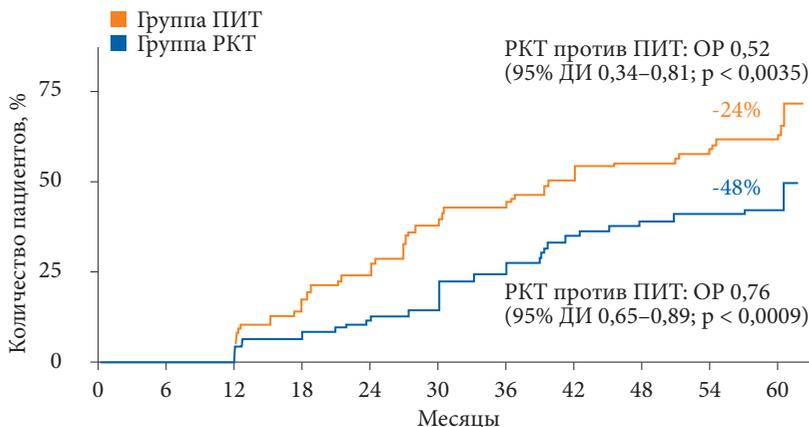


Рис. 2. Время удержания гликемического контроля на исходной терапии (первичная конечная точка) в подгруппе пациентов с YOD-диабетом



Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3. Последующее удержание гликемического контроля (вторичная конечная точка) в подгруппе пациентов с YOD-диабетом

По словам профессора М.Ш. Шамхаловой, отличие исследования VERIFY от других исследований определялось более молодым контингентом участников. Каждый десятый пациент был моложе 40 лет (young-onset diabetes – YOD). Их характеристики в целом были сопоставимы с характеристиками всей популяции исследования⁹. Установлено, что пациенты с YOD-диабетом, сразу получавшие ком-

бинированную терапию, позже достигали первичной неудачи (первичной конечной точки) (рис. 2). Последующее удержание гликемического контроля у больных YOD-диабетом на терапии Галвус Мет также было более длительным. Риск второй неудачи лечения у них снизился на 48% (рис. 3). Разница в риске второй неудачи терапии Галвус Мет между пациентами молодого (менее 40 лет) и старшего (более 40 лет) возра-

ста составила 24% в пользу первых. Преимущество в удержании гликемического контроля может быть обусловлено лучшей сохранностью функции β -клеток в более молодом возрасте. Это подтверждает целесообразность активной лечебной тактики уже в дебюте СД 2 типа.

Оба подхода к терапии продемонстрировали сопоставимую безопасность. Кроме того, 80% пациентов завершили все визиты в течение пяти лет, что свидетельствовало о высокой приверженности лечению.

В исследовании VERIFY показано, что комбинация вилдаглиптина и метформина (препарат Галвус Мет) на старте лечения СД 2 типа обеспечивает более быстрое и эффективное достижение и поддержание контроля гликемии без увеличения риска гипогликемии, набора массы тела и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Полученные результаты стали основанием для внесения изменений в рекомендации ADA. В них указано, что ранний интенсивный контроль имеет преимущества и должен быть рассмотрен при обсуждении тактики лечения пациентов с СД 2 типа. У части больных ранняя комбинированная терапия позволит отсрочить утрату гликемического контроля (класс доказательности A)¹⁰.

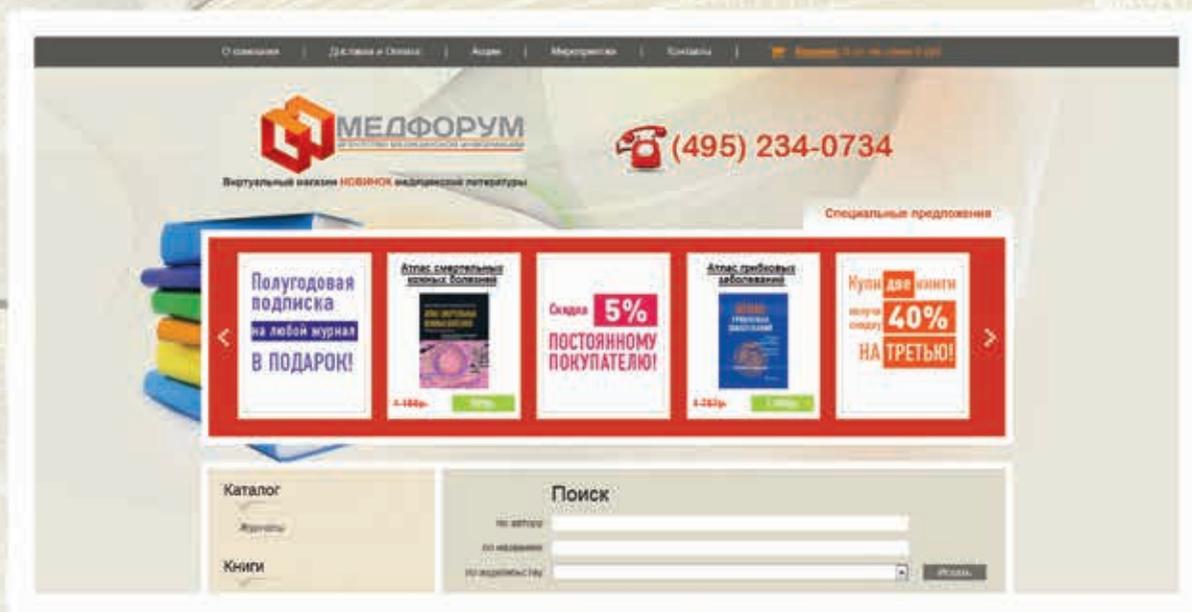
Подводя итог, профессор М.Ш. Шамхалова отметила, что Галвус Мет – современный эффективный и безопасный препарат, позволяющий существенно расширить возможности терапии СД 2 типа.

Ранняя комбинированная терапия препаратом Галвус Мет способна обеспечить наиболее физиологичный и патогенетически обоснованный контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа. ●

⁹ Chan J, Paldanius P, Mathieu C. et al. The characteristics and clinical responses of newly-diagnosed adults with young-onset diabetes in the VERIFY study // <https://www.morressier.com/article/characteristics-clinical-responses-newlydiagnosed-adults-youngonset-diabetes-verify-study/5d9b6232ea541d6ca8493b4a>.

¹⁰ Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S98–S110.

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Дефицит тестостерона у мужчин с сахарным диабетом

В последние годы отмечается возрастание интереса медицинского сообщества к проблеме андрогенного дефицита у мужчин, в том числе страдающих сахарным диабетом. Рассмотрению актуальных возможностей андроген-заместительной терапии, позволяющей не только восстановить нормальный уровень тестостерона, но и контролировать ряд клинико-метаболических показателей, был посвящен симпозиум компании Besins Healthcare RUS, состоявшийся в рамках онлайн-конференции «Эндокринология: вызовы 21 века» 27 октября 2020 г.



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртыумян

Как преодолеть инерцию эндокринологов в отношении гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа

В своем выступлении Ашот Му-саелович МКРТУМЯН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова постарался развеять целый ряд заблуждений, обуславливающих клиническую инерцию эндокринологов в отношении гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Гипогонадизм у мужчин – клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппара-

та к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, тем самым ухудшая качество жизни и общий прогноз больных.

Первое заблуждение в отношении гипогонадизма у мужчин основано на утверждении, что дефицит тестостерона как таковой встречается крайне редко. Однако это далеко от действительности. Снижение уровня тестостерона может быть ассоциировано как с естественным процессом старения организма, так и с некоторыми хроническими заболеваниями. Установлено, что начиная с 30 лет уровень циркулирующего тестостерона у мужчин ежегодно снижается на 0,4–2,0%. Распространенность гипогонадизма у мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии составляет 6%, с ожирением и некомпенсированным сахарным диабетом – более 50%.

Возрастной гипогонадизм диагностируется при наличии определенных жалоб и клинических признаков, в случае выявления стойкого снижения уровня общего тестостерона. При этом выраженность клинических симптомов возрастает по мере снижения уровня тестостерона.

Пороговым значением, позволяющим разграничить нормаль-

ное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, следует считать 12,1 нмоль/л (для общего тестостерона сыворотки крови). При значениях менее 12,0 нмоль/л развиваются такие симптомы, как утрата либидо, бодрости, избыточная масса тела (индекс массы тела более 25 кг/м²). Уровень общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л ассоциируется с психоэмоциональными (ощущение подавленности) и когнитивными (снижение концентрации внимания) изменениями, нарушением сна, развитием ожирения и сахарного диабета 2 типа. При уровне общего тестостерона менее 8 нмоль/л отмечаются приливы и эректильная дисфункция.

Второе заблуждение основано на утверждении, что мало или нет пациентов, которым необходима тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ).

В настоящее время доказано, что у 54,5% мужчин с ожирением низкий уровень тестостерона¹. Уровень тестостерона у мужчин среднего возраста с ожирением на 30% ниже, чем у мужчин такого же возраста с нормальной массой тела².

Низкий уровень тестостерона повышает риск развития инсулиноре-

¹ Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // Int. J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60. № 7. P. 762–729.

² Field A.E., Colditz G.A., Willett W.C. et al. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. № 5. P. 1310–1316.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

зистентности и СД 2 типа на 58%³. Почему дефицит тестостерона повышает риск развития сахарного диабета у мужчин с ожирением? В норме тестостерон тормозит откладывание жира в адипоцитах, обладает липолитическим действием, а также обеспечивает чувствительность тканей к инсулину, увеличивает, в частности, экспрессию рецепторов к инсулину. Снижение уровня тестостерона приводит к снижению липолиза и увеличению объема и числа адипоцитов⁴. При увеличении объема жировой ткани на фоне дефицита тестостерона под влиянием ароматазы жировой ткани увеличивается превращение андрогенов в эстрогены. Эстрогены снижают синтез гонадотропинов по механизму обратной отрицательной связи, подавляя секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона. Торможение выработки гонадотропинов происходит также из-за нарушения сигнализации в центральной нервной системе лептина и негативного влияния провоспалительных цитокинов – TNF, IL 1, 6. Это приводит к еще большему снижению уровня тестостерона, что чревато усугублением инсулинорезистентности с последующим развитием СД 2 типа⁵.

Дефицит тестостерона приводит к повышению уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижению уровня липопротеинов высокой плотности, что также сопряжено с повышенным риском развития СД 2 типа. Висцеральное ожирение и дефицит тестостерона отягощают друг друга.

Как следствие, еще больше повышаются сердечно-сосудистые риски. Клиническими последствиями дефицита тестостерона признаны атеросклеротические изменения, артериальная гипертензия, тромбообразование⁶.

Еще одно заблуждение – у пациентов с СД 2 типа в первую очередь необходимо скорректировать гликемический профиль, а половые гормоны – дело пятое.

Однако такая позиция противоречит клиническим рекомендациям Минздрава России 2018 г. по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. В них четко обозначена необходимость определять уровень тестостерона у всех мужчин с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, при выявлении гипогонадизма проводить его коррекцию. На начальном этапе лечения следует отдавать предпочтение препаратам тестостерона короткого действия.

Терапия препаратами тестостерона влияет на телосложение у мужчин с гипогонадизмом. Она способствует уменьшению жировой массы и увеличению безжировой массы тела. Тестостерон-заместительная терапия оказывает благоприятное влияние на углеводный и липидный спектр крови, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение у мужчин с гипогонадизмом, что сопровождается снижением сердечно-сосудистого риска.

Так, в исследовании с участием 712 мужчин с ожирением и дефицитом андрогенов применение короткодействующего трансдермального Андрогеля в качестве заместитель-

ной гормональной терапии в течение шести месяцев способствовало достоверному ($p < 0,0001$) уменьшению массы тела и окружности талии⁷.

В другом исследовании было показано, что добавление Андрогеля к диете и физическим упражнениям через 52 недели привело к устранению метаболического синдрома у 62,5% пациентов (согласно критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF)). В то время как в группе без ТЗТ таких пациентов было только 12,5%⁸.

Это же исследование доказало, что добавление Андрогеля к диете и физическим упражнениям позволяло нормализовать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Так, уровня HbA1c менее 7,0% в группе Андрогеля достигли 100% пациентов, менее 6,5% – 87,5%.

Эффективность длительной ТЗТ в улучшении гликемического контроля у мужчин с метаболическим синдромом и дефицитом тестостерона была продемонстрирована в восьмилетнем наблюдении за гипогонадными мужчинами с предиабетом⁹. Уровня HbA1c менее 6,5% достигли 100% пациентов, менее 5,7% – 90%. Это исследование показало, что длительная ТЗТ предотвращает прогрессирование предиабета в СД 2 типа.

Согласно результатам другого исследования, пятилетняя терапия тестостероном способствовала уменьшению окружности талии у мужчин с гипогонадизмом (уровень тестостерона менее 11 нмоль/л) по сравнению с контрольной популяцией¹⁰. В нем также была доказана способность длительной ТЗТ значимо сни-

³ Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 4. P. 490–494.

⁴ Pivonello R., Menafra D., Riccio E. et al. Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. ID 345.

⁵ Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* 2013. Vol. 217. № 3. P. R25–45.

⁶ Kumar S., Bogle R., Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early? // *World J. Nephrol.* 2014. Vol. 3. № 4. P. 143–155.

⁷ Pexman-Fieth C., Behre H.M., Morales A. et al. A 6-month observational study of energy, sexual desire, and body proportions in hypogonadal men treated with a testosterone 1% gel // *Aging Male*. 2014. Vol. 17. № 1. P. 1–11.

⁸ Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone // *J. Androl.* 2009. Vol. 30. № 6. P. 726–733.

⁹ Yassin A., Haider A., Haider K.S. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study // *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42. № 6. P. 1104–1111.

¹⁰ Francomano D., Lenzi A., Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. ID 527470.



Научно-практическая конференция «Эндокринология: вызовы 21 века»

жать уровень ЛПНП, триглицеридов и общего холестерина у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом по критериям IDF.

Установлено, что максимальный эффект в виде увеличения мышечной массы, безжировой массы и переносимости физических нагрузок достигается через 12 месяцев ТЗТ, в виде снижения жировой массы и уменьшения окружности талии – через 24 месяца, в виде уменьшения окружности талии и окружности бедер – через 28 месяцев¹¹. Наибольший

срок применения ТЗТ требуется для увеличения минеральной плотности костной ткани – 36 месяцев.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян опроверг заблуждение об опасности терапии тестостероном в отношении заболеваний простаты и сердечно-сосудистой системы. Многочисленные исследования доказали безопасность ТЗТ в отношении онкологических и сердечно-сосудистых рисков при условии восстановления уровня тестостерона до физиологических значений. Ре-

зультатом накопленного опыта стал пересмотр противопоказаний к ТЗТ. В последних рекомендациях международных врачебных сообществ список противопоказаний для терапии тестостероном значительно сокращен.

Во время ТЗТ необходимо осуществлять мониторинг уровня тестостерона в крови. Например, при проведении терапии Андрогелем уровень тестостерона в крови следует определять через 2–8 часов после нанесения геля и более чем через две недели от ее начала.



Профессор, д.м.н.
Р.В. Роживанов

По словам Романа Викторовича РОЖИВАНОВА, д.м.н., профессора, главного научного сотрудника отделения андрологии и урологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, у всех мужчин с ожирением и диабетом необходимо определять уровень тестостерона в условиях амбулаторной практики. К сожалению, далеко не все эндокринологи придерживаются данной рекомендации, считая обязательным участие в этом процессе уролога, что значительно пролонгирует сроки проведения диагностики и своевременного назначения заместительной терапии. При клинической диагностике гипогонадизма рекомендуется ориентироваться на такие признаки, как снижение либидо и сексуальной активности, уменьшение числа утрен-

Безопасность тестостерон-заместительной терапии у мужчин с сахарным диабетом и гипогонадизмом: необходимо ли участие уролога?

них и адекватных эрекции. Но как часто больные жалуются эндокринологам на ослабление утренней эрекции – главного патогномичного симптома снижения уровня тестостерона?

Как правило, пациенты со сниженным либидо либо стесняются жаловаться эндокринологам на проблемы с эрекцией, либо просто не знают, что к данным специалистам можно обращаться с подобными нарушениями. Не будут с врачом обсуждать эту проблему и пациенты, у которых на фоне низкого либидо отсутствует сексуальная мотивация.

Существующие стандарты медицинской помощи при гипогонадизме подразумевают консультацию и уролога, и эндокринолога.

Определенную помощь эндокринологам в выявлении симптомов гипогонадизма у лиц с ожирением и диабетом может оказать анкетирование по AMS. Однако данный метод при неплохой чувствительности имеет низкую специфичность, поэтому для клинической диагностики не подходит.

В клинических рекомендациях Минздрава России указано, что у всех мужчин с ожирением и СД 2 типа с целью выявления гипогонадизма в условиях планового амбулаторно-

го обследования необходимо определять уровень тестостерона. Рекомендации по скринингу гипогонадизма у мужчин с СД и ожирением также содержатся во всех руководствах ведущих американских и европейских ассоциаций. Таким образом, эндокринологи должны проводить скрининг гипогонадизма у пациентов с диабетом вне зависимости от участия урологов в этом процессе.

При рассмотрении вопроса о назначении ТЗТ следует исключить ряд противопоказаний, а именно: рак предстательной железы, рак грудной железы, необходимость репродуктивной реабилитации, гематокрит > 54%, серьезную застойную сердечную недостаточность (третий-четвертый класс по NYHA) до момента ее разрешения.

Пожилой возраст не является противопоказанием для ТЗТ. Лечение можно проводить пожизненно.

Ранее в стандартах медицинской помощи наличие доброкачественной гиперплазии предстательной железы также рассматривалось в качестве фактора риска для назначения андроген-заместительной терапии. В настоящее время в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях прописано, что наличие у пациента доброкачественной ги-

¹¹ Saad F, Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved // Eur. J. Endocrinol. 2011. Vol. 165. № 5. P. 675–685.



Андрогель®

тестостерон 50 мг

Контролируемая терапия дефицита тестостерона



АНДРОГЕЛЬ®. Краткая инструкция по медицинскому применению

Лекарственная форма: гель для наружного применения. **Активное вещество:** Тестостерон 50 мг. **Показания:** Заместительная терапия при недостаточности эндогенного тестостерона. **Противопоказания:** карцинома грудной железы, рак предстательной железы или подозрение на их наличие; при имеющейся гиперчувствительности к тестостерону или к другим компонентам препарата. Опыт применения препарата Андрогель® у женщин и детей отсутствует. **Способ применения и дозы:** рекомендованная доза составляет 5 г геля (т.е. 50 мг тестостерона), применяемого 1 раз в день. Гель наносится на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч, надплечий и/или живота. **Регистрационное удостоверение:** № ЛС-000869. Полная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения АНДРОГЕЛЬ®

ООО «Безен Хелскеа РУС» Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Научно-практическая конференция «Эндокринология: вызовы 21 века»

перплазии предстательной железы не является противопоказанием для назначения тестостерон-заместительной терапии. Поэтому эндокринологи могут самостоятельно назначать ТЗТ пациентам с диабетом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, без консультации с урологом.

Согласно обзору современных международных руководств, тестостерон-заместительная терапия не повышает риски развития венозной тромбоэмболии, сердечно-сосудистых событий и рака предстательной железы. Долгосрочные исследования продемонстрировали, что длительная ТЗТ не увеличивает риск развития рака простаты.

Если проанализировать эволюцию противопоказаний для назначения тестостерон-заместительной терапии, то сегодня эндокринологи вправе назначать больному СД 2 типа с гипогонадизмом ТЗТ без консультации с урологами, если у пациента уровень простатспецифического антигена (ПСА) менее 4 нг/мл и отсутствует объемное образование предстательной железы по данным ультразвукового исследования. В противном случае показана консультация уролога, чтобы установить наличие или отсутствие рака предстательной железы.

В рекомендациях Европейской урологической ассоциации 2020 г. в отличие от рекомендаций 2013 г. наличие у пациентов с гипогонадизмом тяжелых симптомов нижних мочевых путей вследствие аденомы простаты также не является абсолютным противопоказанием для ТЗТ. Необходимым и достаточным показанием для лечения препаратами тестостерона является наличие гипогонадизма у больных СД 2 типа. У таких пациентов сывороточный уровень тестостерона следует восстанавливать до средне-нормальных физиологических значений – от 15 до 20–25 нмоль/л.

Проведение тестостерон-заместительной терапии при гипогонадизме у больных СД 2 типа предусматривает мониторинг безопасности. Так, контрольное обследование после

назначения ТЗТ осуществляется каждые три месяца в течение первого года, далее – ежегодно. Рекомендуются контроль уровня тестостерона, показателей гематокрита/гемоглобина, уровня ПСА и проведение пальцевого ректального исследования.

При обнаружении новых образований в простате или превышении ПСА 4 нг/мл следует приостановить ТЗТ и направить пациента на консультацию к урологу. При отрицательных результатах в отношении злокачественного процесса терапию тестостероном можно продолжить. Существующие препараты тестостерона различаются по способу введения и фармакокинетическим характеристикам. К недостаткам инъекционных форм следует отнести супрафизиологические пики в течение первых дней или недель после инъекции. Кроме того, период полувыведения препаратов длительного действия составляет до трех месяцев, что делает невозможным быструю их отмену и корректировку дозы в случае необходимости.

Трансдермальный тестостерон в виде геля (Андрогель®) отличается от инъекционных препаратов тестостерона. Установлено, что гель обеспечивает концентрации тестостерона в пределах физиологических значений. Способ применения – ежедневно нанося на кожу – позволяет быстро приостановить лечение при развитии любых нежелательных явлений. Именно поэтому новейшие руководства предписывают начинать терапию тестостероном с трансдермальных гелевых форм. Так, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2018 г., на начальном этапе лечения дефицита тестостерона у мужчин с диабетом следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия. При невозможности добиться целевых показателей основного заболевания необходимо использовать короткодействующий препарат тестостерона – трансдермальный тестостерон в виде геля.

Гель тестостерона для наружного применения включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и програм-

му по обеспечению необходимыми лекарственными средствами.

Теперь эндокринологи могут выписывать Андрогель® больным СД 2 типа с гипогонадизмом в рамках льготного обеспечения.

Важно и то, что накожные формы тестостерона эндокринологи могут выписывать на простых рецептурных бланках, а не на специально пронумерованных бланках строгой отчетности, как для инъекционных форм тестостерона.

В заключение профессор Р.В. Роживанов подчеркнул, что эндокринологи могут и должны самостоятельно проводить лечение гипогонадизма у больных СД 2 типа с нормальным уровнем ПСА и отсутствием опухоли простаты с помощью эффективных и безопасных препаратов тестостерона, позволяющих также контролировать целый ряд клинко-метаболических показателей. Трансдермальные препараты тестостерона являются наиболее популярными, на их долю приходится почти три четверти назначений для проведения заместительной терапии.

Заключение

Андрогенная терапия, одним из современных препаратов которой является трансдермальный гель тестостерона, рекомендована пациентам с СД 2 типа и подтвержденным дефицитом тестостерона, при условии отсутствия противопоказаний. Гель тестостерона (Андрогель®) является оптимальным с точки зрения эффективности и безопасности препаратом, позволяющим не только восстанавливать нормальный уровень тестостерона, но и контролировать ряд клинко-метаболических показателей, таких как инсулинорезистентность, избыточная масса тела, липидный обмен, а также состояние костной ткани.

В настоящее время препарат Андрогель® включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и программу по обеспечению необходимыми лекарственными средствами. 🌐



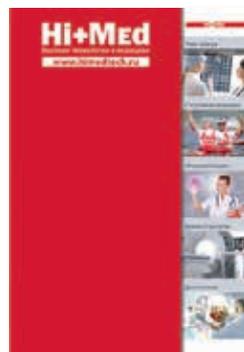
Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакотерапия»

- ✓ Акушерство и гинекология
- ✓ Аллергология и иммунология
- ✓ Гастроэнтерология
- ✓ Дерматовенерология и дерматокосметология
- ✓ Кардиология и ангиология
- ✓ Неврология и психиатрия
- ✓ Онкология и гематология
- ✓ Педиатрия
- ✓ Пульмонология и оториноларингология
- ✓ Ревматология, травматология и ортопедия
- ✓ Урология и нефрология
- ✓ Эндокринология

Реклама



Журнал для врачей
«Национальная онкологическая программа 2030»



Журнал для организаторов здравоохранения
Hi + Med.
Высокие технологии в медицине



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта*

*Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218

Ключевая информация по безопасности

Кселевия® (ситаглиптин) **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; беременность, период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; детский возраст до 18 лет; нарушение функции почек средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** почечная недостаточность; отсутствие риска на таблетке 100 мг и отсутствие дозировок 25 мг и 50 мг не позволяет обеспечить режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; панкреатит (в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7 %–13,8 %) и инсулином (9,6 %). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: часто — гипогликемия, головная боль, нечасто — головокружение, запор, зуд, частота не установлена — реакция гиперчувствительности, в том числе анафилактическая, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса — Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 5 % и более пациентов, получавших ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит; нежелательные явления, развивавшиеся менее чем у 5 %, но частота которых была более чем на 0,5 % выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой: остеоартроз и боль в конечностях. В 2 исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других антидиабетических препаратов, чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, вздутие живота, запор, периферические отеки, сонливость, диарея и сухость во рту. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности: анафилаксия, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса — Джонсона. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета. **Буллезный пемфигоид.** У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

Дата последнего пересмотра: 01/2019
УСЛОВИЯ ОТПУСКА Отпускают по рецепту.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания «Берлин-Хем/А. Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218.

DIAB-1279629-0003

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хем/А.Менарини»
123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>