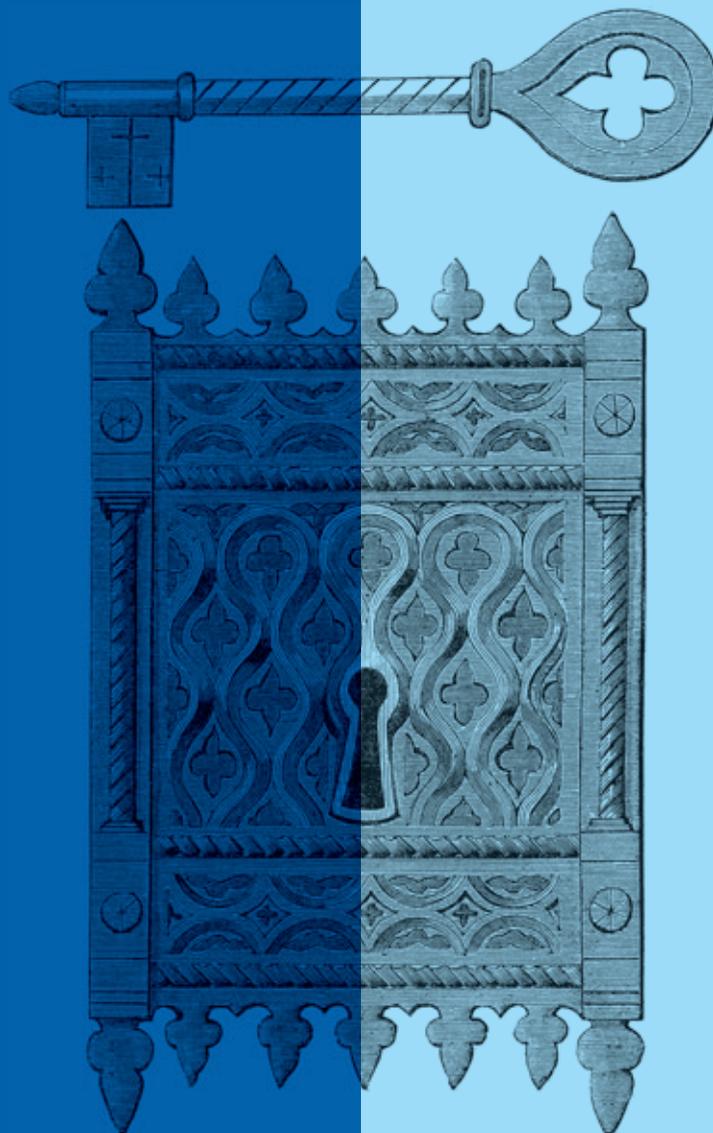


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

эндокринология №1, 2017



№

8

Эффективность
дулаглутида в контроле
гликемии у больных
сахарным диабетом
2 типа

20

Возможность
применения
метформина
при предиабете

28

Роль селена
в предупреждении
развития патологий
щитовидной железы

34



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Для жизни с СД 1 и 2 типа*



Туджео
инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!



Стабильный предсказуемый контроль гликемии 24 часа и более^{1, 3}



Меньший риск гипогликемии по сравнению с Лантусом®^{2, 4, 6}



Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность гларгина^{1, 5}

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл



Реклама

Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* Лечение сахарного диабета у взрослых.

СД 1 типа: сахарный диабет 1-го типа; СД 2 типа: сахарный диабет 2-го типа.

1. Инструкция по применению Туджео SoloStar®. 2. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243. 3. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637–643. 4. Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859–867. 5. Gerstein H. C. et al. New Eng. J. Med. 2012; 3667: 319–328. 6. Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217–2225.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения Туджео SoloStar®. Регистрационный номер: ПП-003653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинанции ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штамм K12), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (m-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует 0,09 мг цинка), глицерол (85 %) – 20 мг, натрий гидроксид – до pH 4,0, хлористоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показание к применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: препарат Туджео SoloStar® следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar® нельзя смешивать с каким либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в однократной шприц-ручке Туджео SoloStar® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 18 лет. Особые указания. У пациентов с нарушенной функцией почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салцилаты, дигоксин, диуретики, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропранолол, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики, глюкоза, маонизид, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, адрогены и гестагены, ингибиторы протеза и атипичные нейролептики. При применении лозартана в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. Беременность и период грудного вскармливания. Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео SoloStar® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео SoloStar® при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни тяжелой гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкозы или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 2,5 года.

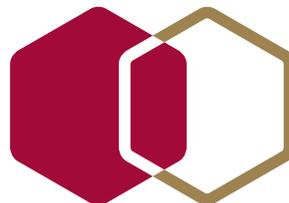
SARJ.DIA.16.04.0497

Основные темы конференции:

1. Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.
2. Управление качеством организацией персонализированной медицинской помощи женщинам и мужчинам для повышения ее доступности и качества.
3. Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях.
4. Физиология и патология пубертатного периода.
5. Регистр пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников.
6. Неонатальный скрининг эндокринопатий (гипотиреоз и врожденная дисфункция коры надпочечников).
7. Ведение девочек и женщин с синдромом Шерешевского – Тернера.
8. Междисциплинарные нерешенные вопросы репродуктивного здоровья женщин и мужчин.
9. Эндокринная гинекология: гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы; профилактика синдрома поликистозных яичников; возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
10. Новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий в решении вопроса бесплодия в браке.
11. Репродуктивное здоровье женщин от пубертата до менопаузы.
12. Планирование и ведение беременности при эндокринных заболеваниях.
13. Миома матки и аденомиоз в репродуктивном возрасте у женщин с эндокринными заболеваниями.
14. Низкий овариальный резерв в репродуктивном возрасте: пути решения проблемы.
15. Ведение беременности высокого риска и осложненных родов.
16. Особенности подготовки пациенток с гипогонадотропной формой гипогонадизма.
17. Сохранение репродуктивного здоровья при различных эндокринных, в том числе орфанных, заболеваниях.
18. Возможности осуществления репродуктивной функции у мальчиков с синдромом Клайнфельтера.
19. Сохранение мужского репродуктивного здоровья в разные возрастные периоды жизни.
20. Андрогендефицит у пациентов с эндокринными заболеваниями.
21. Репродуктивная и эндокринная андрология.
22. Женское и мужское сексуальное здоровье.
23. Сексуальная дисфункция у эндокринных пациентов.
24. Качество жизни в переходном и пожилом возрасте с компенсацией эстрогенной и андрогенной недостаточности.
25. Преимплантационная генетическая диагностика наследственных эндокринопатий и хромосомных нарушений.
26. Особенности проведения вспомогательных репродуктивных технологий при обструктивной и необструктивной формах азооспермии (в том числе перкутаные биопсии придатка и ткани яичка (ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ), операция по извлечению сперматозоидов из ткани яичка, микроТЕСЕ, криоконсервация и хранение гамет (ооцитов и сперматозоидов) и эмбрионов.

ЭНЦ
Эндокринологический
научный центр

РАЭ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



II ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ **Репродуктивное здоровье женщин и мужчин**

8–9 апреля 2017 года, Москва

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: ул. Дмитрия Ульянова,
д. 11, корп. 3 (ФГБУ «Эндокринологический научный
центр» Минздрава России)

КОЛИЧЕСТВО УЧАСТНИКОВ: 500–600

ОРГАНИЗАТОРЫ: ФГБУ «Эндокринологический научный
центр» Минздрава России, Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

Программа конференции базируется на междисциплинарном подходе к обсуждению ключевых направлений репродуктивной эндокринологии, эндокринной гинекологии и андрологии. Формы организации работы конференции: пленарные лекции, симпозиумы, круглые столы и научно-практические школы для врачей, семинары с демонстрацией новейших информационных технологий.

Темы конференции представляют интерес как для эндокринологов, акушеров-гинекологов и андрологов, так и для врачей смежных специальностей – терапевтов, семейных врачей, неонатологов, педиатров, урологов, хирургов, врачей функциональной диагностики, специалистов-генетиков, а также организаторов здравоохранения. Работу конференции сопровождает выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих лекарственные средства, изделия медицинского назначения, медицинскую литературу и периодические специализированные издания.

Приглашаем всех заинтересованных специалистов принять участие в работе Конференции. Для подачи тезисов нужно зарегистрироваться на сайте www.rae-org.ru и подтвердить свое участие на мероприятии.

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: WWW.RAE-ORG.RU



Научно-образовательная конференция

«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ФОРУМ ПО ОСТЕОПОРОЗУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА»

18 апреля 2017 г.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
(г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, корп. 3)

Уважаемые коллеги!

Конференция представляет собой уникальную дискуссионную площадку для междисциплинарной интеграции эндокринологов и специалистов других областей; профессионального обсуждения и представления национальных клинических рекомендаций, разработки и оптимизации стандартов диагностики и лечения; внедрения инновационных высокотехнологичных методов диагностики и лечения эндокринных заболеваний в практическое здравоохранение.

Программа конференции будет интересна для специалистов в области:

- эндокринологии;
- терапии;
- геронтологии;
- травматологии;
- ортопедии;
- ревматологии;
- нефрологии;
- гинекологии;
- хирургии.

Регистрация участников осуществляется в день проведения конференции по указанному адресу.

Участие в конференции в качестве слушателя и посещение выставки – **БЕСПЛАТНОЕ.**

Традиционно работу конференции сопровождает выставка с участием производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинского оборудования, продукции профилактического и медицинского назначения, а также специализированных изданий.

Эффективная фармакотерапия. 8/2017. Эндокринология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 17 500 экз.

Выходит 8 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

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 Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клинические исследования

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, А.М. МКРТУМЯН, Т.В. НИЛОВА, М.В. ШИНКИН,
А.В. ПЕТРАКОВ

Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа: особенности патогенеза и лечения 6

В.В. РЯЖЕНОВ, С.Г. ГОРОХОВА

Различные стратегии ведения пациентов с диабетической полинейропатией:
моделирование клинических исходов и фармакоэкономический анализ 14

Клиническая эффективность

А.М. МКРТУМЯН, Е.В. БИРЮКОВА

Дулаглутид – эффективный контроль гликемии
у больных сахарным диабетом 2 типа 20

В.И. НОВИКОВ, К.Ю. НОВИКОВ

Субдиабетическая гипергликемия:
стратегия профилактики сахарного диабета 28

Лекции для врачей

Е.В. БИРЮКОВА

Современный взгляд на роль селена
в физиологии и патологии щитовидной железы 34

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

L.A. ZVENIGORODSKAYA, A.M. MKRTUMYAN, T.V. NILOVA, M.V. SHINKIN,
A.V. PETRAKOV
Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus: Features of Pathogenesis and Treatment 6

V.V. RYAZHENOV, S.G. GOROKHOVA
Various Management Strategies for Patients with Diabetic Polyneuropathy:
Simulated Clinical Outcomes and Pharmacoeconomic Analysis 14

Clinical Efficacy

A.M. MKRTUMYAN, Ye.V. BIRYUKOVA
Dulaglutid – Effective Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes 20

V.I. NOVIKOV, K.Yu. NOVIKOV
Subdiabetic Hyperglycemia:
a Strategy for Preventing Diabetes Mellitus 28

Clinical Lectures

Ye.V. BIRYUKOVA
A Contemporary View on a Role Played by Selenium
in Physiology and Pathology of the Thyroid Gland 34

метформин



Сиофор

500 мг · 850 мг · 1000 мг



В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹

1. Инструкции по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПН013673/01-191015, препарата Сиофор®850 №ПН013674/01-211015 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412
2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа»^{*} В монотерапии

Краткая информация по медицинскому применению

Торговое название: Сиофор®. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для контроля концентрации глюкозы в плазме крови. У взрослых препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином. У детей старше 10 лет препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин); печеночная недостаточность; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгеновских исследований с введением йодсодержащих контрастных веществ; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения хирургических вмешательств; острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; острые или хронические заболевания, способные вызвать лактозную кислоту, например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок, печеночная недостаточность, лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в период грудного вскармливания; в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор® можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, металлический привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, гиперемия, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности). **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПН013673/01-191015, препарата Сиофор®850 №ПН013674/01-211015 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412. Информация для специалистов здравоохранения.

Реклама

RU-SIO-07-2016 Одобрено: 20.12.2016.



БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

000 «Берлин-Хеми/А. Менарини»
 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
 БЦ «Башня на Набережной», блок Б
 Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
http://www.berlin-che_mie.ru



¹ ГБУ «Московский
клинический научно-
практический центр»

Департамента
здравоохранения
Москвы

² ФГБОУ ВО

«Московский

государственный

медико-

стоматологический

университет

им. А.И. Евдокимова»

Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: особенности патогенеза и лечения

Л.А. Звенигородская¹, А.М. Мкртумян^{1,2}, Т.В. Нилова¹, М.В. Шинкин¹,
А.В. Петраков¹

Адрес для переписки: Лариса Арсентьевна Звенигородская, mssl@rambler.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии. Важным патогенетическим аспектом развития НАЖБП считается дисбаланс желчных кислот.

У больных сахарным диабетом (СД) заболевание встречается в 85–90% случаев. При СД 2 типа и инсулинорезистентности эндокринная функция желчных кислот нарушается, уменьшается их абсорбция. Как следствие, увеличивается жировая инфильтрация печени, нарушается метаболизм липидов, происходит накопление триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в печени и плазме.

Уменьшение циркулирующих желчных кислот приводит к развитию билиарной недостаточности и прогрессированию НАЖБП.

В патогенезе НАЖБП немаловажную роль также играет дефицит таурина. Последний участвует во всех видах обмена веществ. Кроме того, таурин снижает содержание продуктов жизнедеятельности микроорганизмов в толстой кишке (короткоцепочечных жирных кислот, эндотоксина, оксида азота).

Таурин (Дибикор) оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, детоксицирующее и мембраностабилизирующее действие. Его прием ассоциируется с уменьшением степени активности неалкогольного стеатогепатита у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты, оксид азота, эндотоксин, таурин, комплексное медикаментозное лечение

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) уже несколько десятилетий является предметом пристального внимания врачей разных специальностей. НАЖБП признана

основным компонентом метаболического синдрома и главным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1–4].

Поражение печени при данном заболевании характеризуется

жировой дистрофией (стеатоз) с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)) и развитием фиброза. При прогрессировании существует риск перехода НАЖБП в цирроз.

В 75% случаев НАЖБП сочетается с ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом (СД) 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [1, 5, 6]. Указанные патологические процессы относятся к факторам риска прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Определенная роль в патогенезе НАЖБП отводится снижению синтеза и нарушению транспорта желчных кислот (ЖК), что обусловлено повреждением мембран гепатоцитов, ингибированием ферментных систем и воспалением.

Желчные кислоты – стероидные монокарбоновые кислоты, производные холановой кислоты. Они образуются в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и являются секретом эпителиальных клеток печени.

Биосинтез ЖК считается одним из важных путей выведения холестерина (ХС). Пул ЖК у человека представлен примерно в равных количествах высокогидрофильными холевой, хенодезоксихолевой, дезоксихолевой кислотами. Первичные ЖК конъюгируются с глицином и таурином, что повышает



их гидрофильность. Они являются активаторами ядерных рецепторов, регулирующих экспрессию генов, участвующих в секреции, транспорте и метаболизме первичных ЖК, ХС и триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах и плазме [3, 7, 8].

При СД 2 типа и инсулинорезистентности (ИР) эндокринная функция ЖК нарушается, уменьшается их абсорбция. Как следствие, увеличивается жировая инфильтрация печени, нарушается метаболизм липидов, в печени и плазме накапливаются ТГ и липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Развивается билиарная недостаточность, которая в свою очередь приводит к уменьшению количества желчи и циркулирующих ЖК. В результате развиваются жировая болезнь печени и холелитиаз [3, 4, 6, 9–12]. ЖК являются активаторами липолипидных ферментов, повышают активность липазы в 10–15 раз. В крови желчные кислоты транспортируются главным образом с альбумином, а также с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП).

Образование желчи, транспорт ЖК связан с активностью Na/K-АТФазы, играющей важную роль в захвате гепатоцитами хлоридов и бикарбонатов из плазмы. Нарушение активности Na/K-АТФазы обуславливает снижение чувствительности рецепторов к инсулину.

Нарушение транспортных функций гепатоцитов приводит к нарушению метаболизма лекарств, изменению их токсичности и эффективности.

При воспалении значительно снижается активность многих белков-транспортёров. В первую очередь происходят нарушения в мембранных белках транспортёров глюкозы. Это приводит к ИР, провоцирует развитие сосудистой воспалительной реакции из-за избыточной продукции жировой тканью воспалительных цитокинов [4, 10, 12]. Переэкспонирование липидов подавляет активность ферментов – цитохромоксидазы (таким образом угнетается тканевое дыхание) и гидроксилазы

(участвует в превращении холестерина в ЖК). Под влиянием активных форм кислорода нередко образуются аномальные формы ЖК, липопротеинов, липидов и других продуктов секреции желчи. Как следствие, изменяются их физико-химические свойства, физиологические функции, развивается и прогрессирует НАСГ. Пероксинитрит тормозит ферменты дыхательной цепи митохондрий – мембранную Na/K-АТФазу и блокирует натриевые каналы. Избыток в клетках свободных жирных кислот (СЖК) усиливает продукцию активных форм кислорода, активизируется синтез эндотелием синтазы оксида азота (NO) и его образование. При избытке СЖК уменьшается связывание инсулина рецепторами гепатоцитов и развивается гиперинсулинемия. Инсулин стимулирует образование NO. Высокая продукция NO наблюдается при эндотоксинемии, септическом шоке и увеличенной кишечной проницаемости при воспалительных заболеваниях кишечника [13, 14].

Эндотоксинемия угнетает антиоксидантную систему, что сопровождается повышением деконъюгации ЖК, образованием токсичных солей и повышением реабсорбции. При этом синтез ЖК уменьшается, ХС – увеличивается.

В патогенезе НАЖБП немаловажную роль играет дефицит таурина. Таурин – жизненно необходимая сульфаминокислота, которая является конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистеина) [15, 16]. Молекула таурина состоит из двух атомов углерода, сульфоновой группы (SO₃H) и аминогруппы (NH₂). Однако биологически синтезируемого таурина недостаточно для поддержания биохимических процессов в организме, в которых он задействован. Основным источником таурина считаются мясные и рыбные продукты. При недостаточности поступления таурина с пищей или вследствие каких-либо иных причин (ишемия, СД, стресс, травма и др.) страдают все виды обмена

При недостаточном поступлении таурина с пищей или вследствие каких-либо иных причин (ишемия, СД, стресс, травма и др.) страдают все виды обмена веществ в каждой клетке каждого органа. Так, дефицит таурина в печени ассоциируется с нарушением выделения желчи, образованием камней, изменением обмена ХС и липидов

на веществ в каждой клетке каждого органа. Так, дефицит таурина в печени ассоциируется с нарушением выделения желчи, образованием камней, изменением обмена ХС и липидов.

Известно, что таурин, соединяясь с холевой кислотой, участвует во всасывании жиров и жирорастворимых витаминов.

Таурин может соединяться с атомом хлора, источником которого является гипохлорная кислота, производимая активированными нейтрофилами. В данном случае таурин выступает в качестве окислителя и компонента антибактериальной защиты.

В митохондриях хлораминотаурин влияет на сборку белков дыхательной цепи и оказывает антиоксидантное воздействие. Это соединение уменьшает воспалительный сигнал в клетках животных через ингибирование активации нуклеарного фактора каппа В.

В свободном состоянии таурин выполняет жизненно важную для животной клеточки функцию – регуляцию осмотического давления и ионов кальция.

Таурин участвует в регуляции желчевыделения. Первичные ЖК (холевая и хенодесоксихолевая) синтезируются в гепатоцитах печени из ХС. Вторичные (литохоловая, урсодесоксихолевая, аллохолевая и др.) – образуются из первичных ЖК в толстой кишке.

В желчном пузыре ЖК присутствуют главным образом в виде конъюгатов – парных соединений с глицином и таурином. Продуктом конъюгации ЖК с таурином



- 1) определить общее содержание ЖК в сыворотке крови пациентов с НАЖБП и СД 2 типа;
- 2) оценить влияние маркеров воспаления (NO, эндотоксина, фосфолипазы А2 (ФЛА2), малонового диальдегида (МДА)) на синтез и транспорт ЖК;
- 3) проанализировать фармакодинамические показатели метаболитов NO и бактериального эндотоксина, биохимические показатели крови и липидного спектра на фоне терапии таурином (препаратом Дибикор) у больных НАЖБП и СД 2 типа.

Материал и методы исследования

Обследовано 158 пациентов с НАЖБП (90 женщин и 68 мужчин). Средний возраст больных – 55,5 ± 7,5 года. С СД 2 типа 46 пациентов, с НТГ – 112. Индекс массы тела обследованных более 30 кг/м². Диагноз верифицирован клиническими, биохимическими, инструментальными и морфологическими методами. Общее содержание ЖК в сыворотке крови определяли ферментным методом на биохимическом анализаторе Olimpus с использованием тест-систем Randox (Англия). Содержание ФЛА2 – иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов PLAC TEST ELISA Kit (США). Перекисное окисление липидов – по содержанию МДА с тиобарбитуровой кислотой. Для оценки уровня эндотоксина применяли хромогенный метод по конечной точке с использованием LAL-теста (Limulus Amebocyte Lysate). Уровень метаболитов NO оценивали скрининг-методом в биологических жидкостях с хлоридом ванадия (Германия). В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование включено 40 больных, страдающих НАЖБП и СД 2 типа: 30 женщин и 10 мужчин. Их средний возраст составил 56,35 ± 8,75 года. Методом случайных чисел пациентов разделили на две группы. Первая (основная группа) получала таурин (Дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА»),

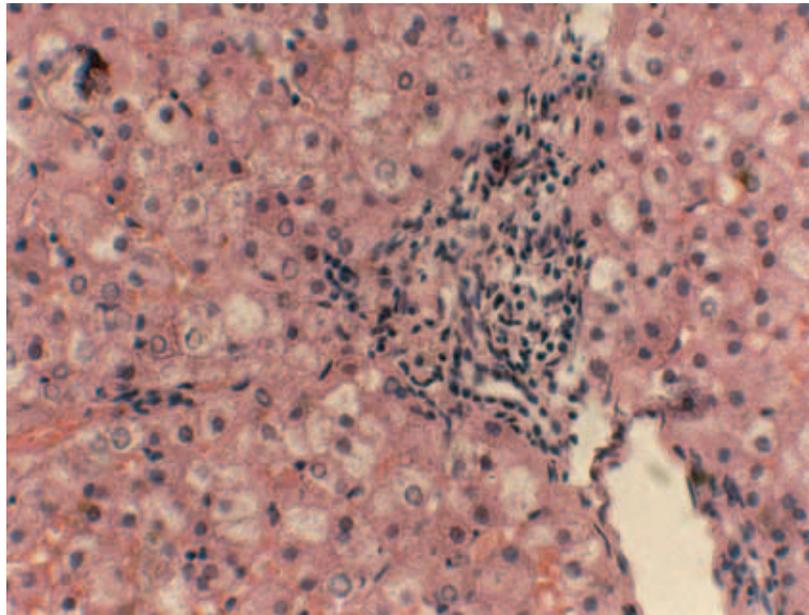


Рис. 3. Лобулярный гепатит у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа (400-кратное увеличение)

вторая (контрольная группа) – плацебо.

Дибикор назначали в дозе 0,5 г два раза в день за 20 минут до еды. Длительность применения – три месяца. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Биостат».

Результаты и их обсуждение

Общее содержание ЖК в сыворотке крови. У больных НАЖБП без нарушений углеводного обмена (68 пациентов) среднее содержание ЖК в сыворотке крови составило 5,4 ± 1,8 мкмоль/л. У больных НАЖБП с НТГ – 8,88 ± 4,94 мкмоль/л. У 59 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа их содержание было достоверно ниже на 45% и составило 2,97 ± 0,2 мкмоль/л (p = 0,001). У пациентов с НАЖБП, которая наблюдается при ожирении в 90% случаев [1, 3], изменяется состав желчи, увеличивается ее литогенность и развиваются билиарный сладж и холелитиаз. Желчные кислоты регулируют метаболизм глюкозы и липидов. Биосинтез и транспорт ЖК связан с активностью фермента Na/K-АТФазы. ЖК восстанавливают чувствительность рецепторов к инсулину [4, 6, 9, 12], лептину, грелину и адипонектину.

При развитии воспаления снижается активность HNF4-альфа (гепатоцитарный ядерный фактор для синтеза и конъюгации ЖК) [4, 6, 9, 10, 12].

Оксид азота ингибирует и блокирует натриевые каналы, подавляет активность фермента холестерол-гидроксилазы, осуществляющей превращение холестерола в ЖК.

При воспалении, гипоксии, эндотоксиновой агрессии нарушаются функции эндотелия. Макрофаги под действием эндотоксина выделяют NO, который легко проникает в клетки и, взаимодействуя с ферментами и белками-переносчиками, влияет на конъюгацию ЖК, липопротеинов и глюкозы.

Уровень стабильных метаболитов NO в группе НАЖБП и СД 2 типа оказался достоверно выше и составил в среднем 137,7 ± 35,96 мкмоль/л по сравнению с группой НАЖБП и НТГ и контрольной группой – 66,75 ± 17,01 и 32,15 ± 0,51 мкмоль/л (p = 0,0001). Содержание метаболитов NO возросло параллельно концентрации аминотрансфераз (r = 0,86) и ФЛА2 (r = 0,658). ФЛА2 гидролизует окисленный фосфатидилхолин с образованием жирной кислоты и лизофосфатидилхоли-

эндокринология

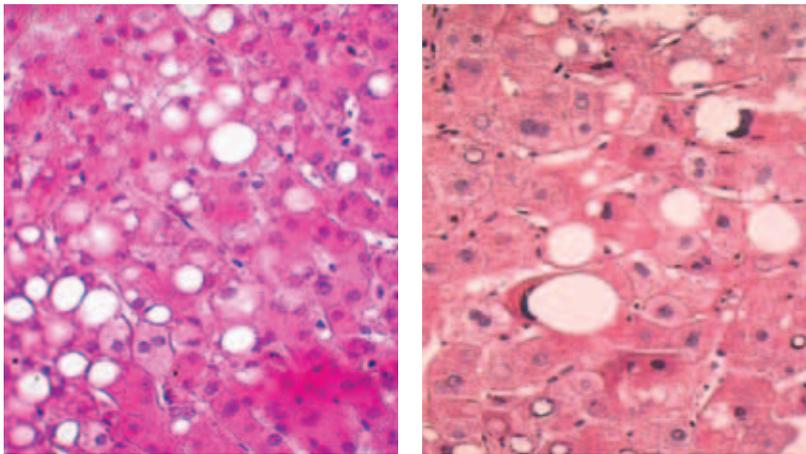


Рис. 4. Жировая инфильтрация гепатоцитов при стеатозе печени (500-кратное увеличение)

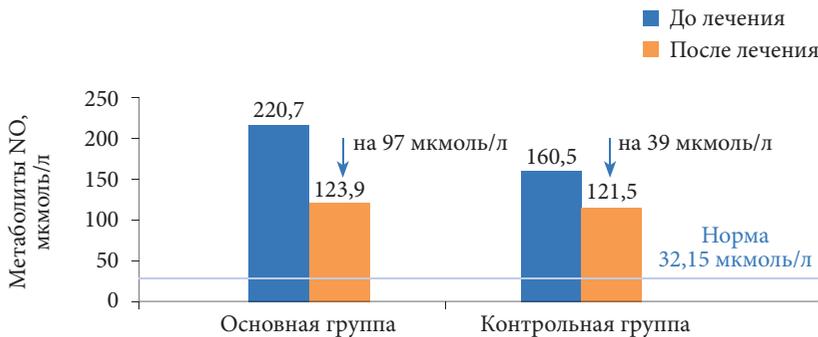


Рис. 5. Содержание метаболитов NO у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до и после лечения

на, который изменяет активность синтазы NO и количество синтезируемого NO или снижает его биодоступность.

Утилизация глюкозы в жировой и мышечной тканях NO-зависима, при блокировании как нейрональной, так и эндотелиальной NO-синтазы развивается гипергликемия [19]. Оксид азота ингибирует Na/K-АТФазу. В результате снижается чувствительность к инсулину, ингибируются митохондриальные ферменты, цитохром P-450, который метаболизирует ЖК и ХС, происходит накопление СЖК в клетках печени.

Уровень ФЛА2 в сыворотке крови пациентов с НАЖБП и СД 2 типа в среднем составил $621,9 \pm 84,71$ нг/мл (медиана – 605 (504–826) нг/мл) ($p = 0,0001$), пациентов с НАЖБП и НТГ – $423,2 \pm 45,2$ нг/мл (медиана – 430 (324–497) нг/мл) ($p = 0,0001$).

При попадании в кровоток ФЛА2 связывается и транспортируется с ЛПНП. Между ФЛА2 и ЛПНП отмечена корреляционная зависимость ($r = 0,957$): чем выше в плазме крови уровень ХС ЛПНП, тем более активно формируется атероматоз интимы артерий, тем больше выражен дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот. Как следствие, повышается вязкость фосфолипидов в мембране клеток, нарушается функция белков мембраны, в том числе глюкозных транспортеров, что приводит к развитию СД 2 типа.

Содержание эндотоксина в сыворотке крови в группе НАЖБП и СД 2 типа было увеличено в 12 раз по сравнению с содержанием эндотоксина в контрольной группе – $3,69 \pm 1,44$ ЕЭ/мл (норма – $0,3 \pm 0,05$ ЕЭ/мл). В группе НАЖБП и НТГ его уровень соста-

вил $1,43 \pm 0,24$ ЕЭ/мл ($p = 0,0001$). Повышение эндотоксина и NO выявлено при прогрессировании воспалительной инфильтрации в печени (рис. 4). Эндотоксин активирует Ca^{2+} -каналы на мембране гладкомышечных клеток, что приводит к активации ФЛА2.

Показатели перекисного окисления липидов. Содержание МДА у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от степени выраженности воспаления оказалось увеличенным в два раза. При гипергликемии и чрезмерном накоплении липидов в гепатоцитах усиливаются процессы перекисного окисления первых, что приводит к некрозу гепатоцитов, нарушению функции митохондрий, развитию фиброза и формированию стеатогепатита (см. рис. 2–4).

Выявлена также связь перекисного и фосфолипазного механизмов повреждения мембран гепатоцитов. Отмечена корреляционная зависимость между ФЛА2 и МДА. Коэффициент корреляции – -578 ($p = 0,005$).

Уровень метаболитов NO у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до лечения был повышен в 6,8 раза и составлял $220,7 \pm 14,27$ мкмоль/л (норма – $32,15 \pm 0,51$ мкмоль/л) ($p = 0,001$). После лечения Дибикором их содержание снизилось на 97 мкмоль/л (44%) (рис. 5).

Лечение таурином сопровождалось улучшением биохимических показателей крови. Отмечалось снижение общего ХС (ОХС), ХС ЛПНП и ТГ, нормализация липидного спектра. Уровень метаболитов NO уменьшался одновременно с уменьшением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (таблица, рис. 6 и 7).

Таким образом, у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа отмечено снижение уровня ЖК на 45%, что связано с повреждением мембран клеток, ингибированием ферментных систем и воспалением. Увеличение содержания маркеров воспаления липопротеин-ассоци-

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



Реклама

Н о р м а

- повышает эффективность
терапии НАЖБП
- уменьшает выраженность
цитолитического синдрома и холестаза
- улучшает липидный
и углеводный обмены

Таблица. Динамика биохимических показателей крови у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до и после лечения

Показатель	Значение нормы	Основная группа		Контрольная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Белок, г/л	66,0–87,0	73,69 ± 1,19	74,46 ± 0,99	74,1 ± 1,33	73,54 ± 1,14
Билирубин, мкмоль/л	3,4–21,0	15,39 ± 1,84	13,1 ± 1,24	18,14 ± 1,98	14,15 ± 1,7
Глюкоза, ммоль/л	4,1–6,4	7,33 ± 0,45	6,79 ± 0,28	7,14 ± 0,36	7,23 ± 0,44
АЛТ, ЕД/л	5,0–34,0	51,48 ± 8,9	32,98 ± 3,53*	37,33 ± 10,84	30,49 ± 7,92
АСТ, ЕД/л	5,0–31,0	39,13 ± 6,53	26,81 ± 2,99*	31,67 ± 5,47	26,38 ± 2,7
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	30,0–120,0	80,7 ± 4,7	79,29 ± 5,48	79,5 ± 5,26	83,15 ± 7,39
ГГТП, ЕД/л	7,0–38,0	67,86 ± 17,56	63,45 ± 18,4*	52,91 ± 6,35	46,89 ± 5,14
Мочевина, ммоль/л	1,7–8,3	5,22 ± 0,39	5,69 ± 0,41	5,23 ± 0,47	5,75 ± 0,36
ОХС, ммоль/л	1,4–5,2	7,27 ± 0,33	6,61 ± 0,31	6,18 ± 0,27	6,39 ± 0,26
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1–3,3	4,7 ± 0,23	4,22 ± 0,25	3,97 ± 0,26	4,06 ± 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1–2,3	1,37 ± 0,12	1,37 ± 0,1	1,27 ± 0,1	1,49 ± 0,12
ТГ, ммоль/л	0,0–1,7	2,43 ± 0,21	2,27 ± 1,5	2,01 ± 0,09	1,89 ± 0,09
С-реактивный белок, мг/л	0,0–5,0	7,23 ± 0,3	5,2 ± 0,2	7,56 ± 0,5	6,2 ± 0,3

* p < 0,05.

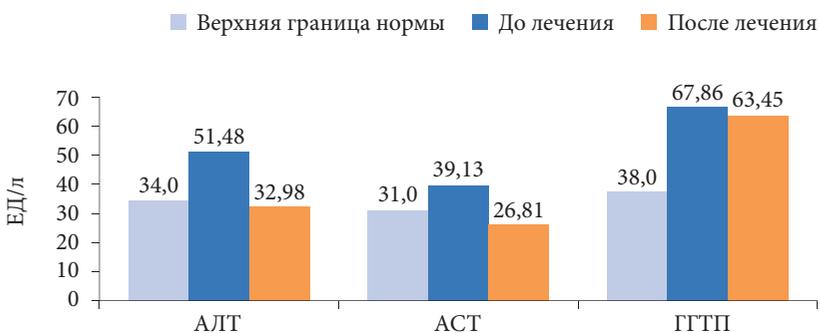


Рис. 6. Динамика биохимических показателей крови на фоне лечения Дибикором

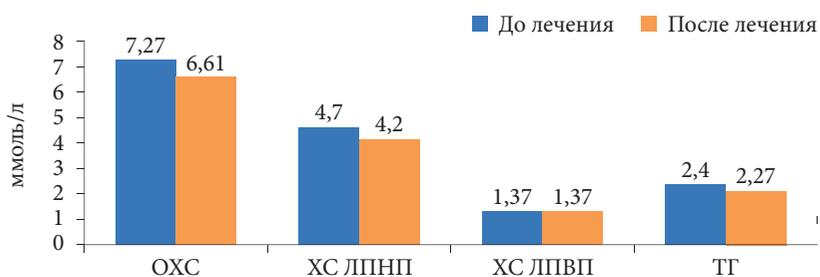


Рис. 7. Динамика липидного спектра крови на фоне терапии Дибикором

ированной ФЛА2, NO, эндотоксина, МДА при НАЖБП и СД 2 типа связано с воспалительным процессом в печени, повышением активности печеночных ферментов и тяжелыми морфологическими изменениями.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном, антиоксидантном, детоксицирующем и мембраностабилизирующем действии Дибикора у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа. На фоне приема препарата уменьшалась активность НАСТ, что сопровождалось улучшением биохимических показателей крови и липидного спектра (отмечена тенденция к снижению ОХС, ХС ЛПНП, увеличению ХС ЛПВП), снижением уровня метаболитов NO параллельно снижению уровня АЛТ, АСТ и ГГТП. ☼

Литература

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009.
2. Tazume S., Yamaoka T., Hashimoto K., Sasaki S. Intestinal flora and bile acid metabolism. Quantitative analysis of bile acid metabolites in each step of rejection of Shigella organisms // J. Germfree Life Gnotobiol. 1978. Vol. 8. № 2. P. 61–67.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 1. С. 4–13.
4. Roy D., Perreault M., Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 274. № 4. Pt. 1. P. E692–699.
5. Урсова Н.И. Жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме в практике врача-педиатра // Лечащий врач. 2010. № 1. С. 14–17.
6. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени (часть 2) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 4. С. 7–15.



7. St-Pierre M.V., Kullak-Ublick G.A., Hagenbuch B., Meier P.J. Transport of bile acids in hepatic and non-hepatic tissues // J. Exp. Biol. 2001. Vol. 204. Pt. 10. P. 1673–1686.
8. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. М., 2008.
9. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени (часть 1) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 3. С. 4–8.
10. Lefebvre P., Cariou B., Lien F. et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation // Physiol. Rev. 2009. Vol. 89. № 1. P. 147–191.
11. Подымова С.Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза // Русский медицинский журнал. 2001. Приложение «Болезни органов пищеварения». № 2. С. 66 // www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremennye_predstavleniya_o_patogeneze_i_terapii_vnutriphechenochnogo_holestaza/.
12. Шентулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. № 5. С. 32–45.
13. Yatori Y., Taguchi T., Hamada A. et al. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies // J. Biomed. Sci. 2010. Vol. 17. Suppl. 1. P. S6.
14. Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В. Применение Дибикора® у больных с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом // Русский медицинский журнал. 2010. № 23. С. 1429–1433.
15. Недосугова Л.В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета // Фарматека. 2008. № 17. С. 22–27.
16. Han J., Bae J.H., Kim S.Y. et al. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2-overexpressing beta-cells by ameliorating mitochondrial metabolism // Am. J. Physiol. Endocr. Metab. 2004. Vol. 287. № 5. P. 1008–1018.
17. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р. и др. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов // Вестник РАМН. 2010. № 3. С. 46–54.
18. Степовая Е.А., Петина Г.В., Жаворонок Т.В. и др. Роль тиолдисульфидной системы в механизмах изменений функциональных свойств нейтрофилов при окислительном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150. № 8. С. 161–165.
19. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15–18.
20. Елизарова Е.П. Применение Дибикора в кардиологической практике. Пособие для врачей. М., 2005.
21. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 4. С. 21–37.
22. Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза ИР и СД 2 типа // Терапевтический архив. 2009. № 10. С. 74–80.
23. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Терапевтический архив. 2005. № 1. С. 82–87.
24. Ogata Y., Nishi M., Nakayama H. et al. Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats // J. Surg. Res. 2003. Vol. 115. № 1. P. 18–23.
25. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксинавая агрессия. М., 2012.

Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Features of Pathogenesis and Treatment

L.A. Zvenigorodskaya¹, A.M. Mkrtumyan^{1,2}, T.V. Nilova¹, M.V. Shinkin¹, A.V. Petrakov¹

¹ FSFI 'Moscow Clinical Scientific and Practical Center' Moscow Healthcare Department

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

Contact person: Larisa Arsentyevna Zvenigorodskaya, msl@rambler.ru

At present, nonalcoholic fatty liver disease (NAFAD) is one of the most common liver disorders. Bile acid imbalance is considered as an important pathogenetic aspect in developing NAFAD pathogenesis. NAFAD is recorded in 85–90% cases in diabetes mellitus patients. In patients with type 2 DM and insulin resistance endocrine function of bile acids is impaired and their absorption is lowered. As a consequence, liver fatty infiltration is increased, lipid metabolism is disturbed, which is accompanied with accumulated triglycerides and low density lipoproteins both in the liver and blood serum. Lowered level of circulating bile acids results in development of biliary insufficiency and NAFAD progression.

In addition, deficiency of taurine involved in all metabolic pathways plays an important role in NAFAD pathogenesis. Moreover, taurine reduces amount of microbial products in the colon (short chain fatty acids, endotoxin, nitric oxide).

Taurine (Dibicor) exhibits anti-inflammatory, anti-oxidant, detoxifying and membrane stabilizing effects, and its administration is associated with decreased activity of nonalcoholic steatohepatitis in patients with NAFAD and type 2 DM.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, bile acids, nitric oxide, endotoxin, taurine, combination drug treatment

Эндокринология



¹ ФГБОУ ВО
«Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

² ООО «Центр
стратегических
исследований
в здравоохранении
„Качественные
медицинские
технологии“»

³ НУЗ «Научный
клинический центр
ОАО „Российские
железные дороги“»

Различные стратегии ведения пациентов с диабетической полинейропатией: моделирование клинических исходов и фармакоэкономический анализ

В.В. Ряжен^{1, 2}, С.Г. Горохова^{2, 3}

Адрес для переписки: Василий Вячеславович Ряжен, ryazhenov@mail.ru

В статье моделировали клинические исходы в популяции пациентов с диабетической полинейропатией, а также оценивали клинико-экономические характеристики существующих стратегий ведения таких больных. Результаты исследования продемонстрировали как клинические, так и фармакоэкономические преимущества применения препарата Актовегин®, обоснованные более предпочтительными показателями затратной эффективности и снижением финансовых затрат.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, моделирование клинических исходов, фармакоэкономический анализ, затраты – эффективность, Актовегин

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) в Российской Федерации достигла масштабов эпидемии и имеет тенденцию к дальнейшему росту. Так, по данным первого национального российского эпидемиологического исследования NATION, целью которого была оценка распространенности СД 2 типа, распространенность болезни в возрасте от 20 до 79 лет составила 5,4%, в том числе ранее диагностированного – 2,5% и ранее недиагностированного – 2,9% [1]. Следует считать важным, что у 19,3% из обследованных был диагностирован предиабет. Таким образом, исходя из общей численности населения РФ, составившей на 1 января 2016 г. 146 544 710 человек (из которых 114 830 000 старше 20 лет), можно предполагать СД 2 типа у 6 200 820 и предиабет у 22 162 190 человек.

Медико-социальная проблема СД характеризуется ранней инвалидизацией и высокой смертностью пациентов. Кроме того, СД выступает как независимый фактор риска развития ряда важных заболеваний (в первую очередь сердечно-сосудистых, онкологических), а также является причиной таких серьезных клинических синдромов, как диабетическая полинейропатия (ДПН), синдром диабетической стопы (СДС).

Диабетическая полинейропатия выявляется при СД закономерно часто, примерно с равной частотой при СД 1 и 2 типов. В среднем ее диагностируют у 30–45% этих пациентов. Обычно развитие ДПН связывают с продолжительным и тяжелым течением СД. Так, по данным EURODIAB IDDM Complication Study (2001), длительность СД является фактором риска ДПН вмес-

те с возрастом, избыточной массой тела, высоким уровнем липопротеинов низкой плотности. Однако у 8–12% ее симптомы могут быть выявлены уже на ранних стадиях СД [2], в том числе при манифестации болезни – в 3,5–6,1% случаев [3]. Примерно у 15% пациентов она является первым проявлением заболевания [4].

Внимание к ДПН обусловлено тем, что она непосредственно связана с развитием СДС, трофических язв нижних конечностей. Консенсус по диабетической стопе определяет СДС как одно из наиболее серьезных осложнений СД, характеризуя это состояние как инфекцию, язву и/или деструкцию глубоких тканей, которая связана с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [5]. Определено, что риск СДС при установленном диагнозе ДПН у больного СД увеличен в 12 раз, риск ампутации нижних конечностей – в 1,7 раза [6]. При этом СДС, являясь причиной трети всех госпитализаций у пациентов с СД, обуславливает рост финансовых затрат на лечение, длительное пребывание в условиях стационара, применение реабилитационных технологий, увеличивает косвенные расходы бюджетов на различных уровнях, связанные с социальными обязательствами государства [7]. На сегодня установлено, что частота возникновения СДС напрямую



зависит от эффективности лечения диабета и ДПН. Хотя до сих пор единые подходы к фармакотерапии ДПН отсутствуют, медикаментозное лечение должно предусматривать два основных компонента: патогенетическую и симптоматическую терапию. В российской практике первый компонент включает широко назначаемые препараты альфа-липоевой кислоты и Актовегин®, клиническая эффективность которых подтверждена данными рандомизированных клинических исследований [8–10].

Альфа-липоевая кислота, являясь коэнзимом митохондриального комплекса ферментов, активируя эти ферменты, нормализует нарушенный обмен веществ в нервной системе, противодействует энергетическим потерям в нервных клетках, уменьшает перекисное окисление липидов в периферических нервах, что способствует улучшению эндоневрального кровообращения и увеличению проведения нервных импульсов. Применение альфа-липоевой кислоты для лечения ДПН изучалось в клинических исследованиях ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY [11], которые показали, что ее применение в различной степени позволяет уменьшить проявления ДПН, снижает чувство боли, улучшает чувствительность. По результатам указанных работ, уменьшение нейропатических симптомов после трехнедельного внутривенного введения препарата оказалось более выраженным, чем долговременное влияние на функцию нервных волокон при пероральном приеме.

Препарат Актовегин®, состоящий из более чем 200 низкомолекулярных компонентов, обладает комплексным действием. Он оказывает антигипоксическое действие, улучшая использование кислорода митохондриями, увеличивая синтез аденозинтрифосфата и тем самым повышает устойчивость клеток к гипоксии. Усиливает транспорт глюкозы в клетки через белки-переносчики, не действуя при этом инсулиновые рецепторы. Обладает также антиоксидантным и нейропротективным эффектами,

нейтрализуя активные формы кислорода и угнетая образование каспаз. Помимо этого Актовегин® улучшает микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий сосудов. Этот эффект препарата особенно важен, учитывая, что в патогенезе ДПН важную роль играют микрососудистые нарушения. Актовегин® также способствует процессам репарации и регенерации и ускоряет реваскуляризацию зон ишемии [12, 13].

С учетом высокой распространенности СД 2 типа необходимо прогнозирование объемов специализированной неврологической помощи с точки зрения вероятности развития ДПН и СДС. В связи с этим целью нашего исследования стали клиничко-статистическая оценка распространенности ДПН и СДС в российской популяции и клиничко-экономический анализ различных стратегий ведения пациентов с ДПН.

Материал и методы

На инициальном этапе исследования с целью выявления клинических данных для построения клиничко-статистической и фармакоэкономической моделей использования различных стратегий ведения пациентов с ДПН был проведен информационный поиск в базах данных PubMed (Medline), clinicaltrials.gov, Cochrane, healthconomics.ru, htarus.ru и сети Интернет.

В ходе поиска для построения модели вероятных клинических исходов в группе пациентов с ДПН было отобрано исследование, посвященное клиничко-эпидемиологическим характеристикам СДС на отдельных территориях РФ [14]. В нем было выявлено, что в общей когорте пациентов с СД 1 и 2 типов ДПН диагностируют в 61% случаев, из которых 37% составляют среднетяжелые и тяжелые случаи. В группу риска СДС отнесен 21%, высокого риска СДС – 11% пациентов. СДС диагностирован у 4,1% от общего числа больных СД. В 17,3% случаев СДС выполнены ампутации нижней конечности, причем в 72% случаев ампутациям предшествовали язвы стопы.

На следующем этапе исследования, целью которого являлся фармако-

экономический анализ, нами были выделены две клинические работы по определению эффективности лечения пациентов с СД и ДПН. В первом клиническом исследовании проводилась оценка применения альфа-липоевой кислоты, во втором – препарата Актовегин®.

В исследовании ALADIN III в двух группах пациентов с СД 2 типа и ДПН (167 и 174 больных соответственно) на первой стадии применяли внутривенное введение 600 мг альфа-липоевой кислоты или плацебо в течение трех недель, далее назначали препарат перорально по 1800 мг в сутки в основной группе и в таком же режиме плацебо в группе контроля в течение шести месяцев [9]. В этом исследовании оценка результатов выполнялась по шкале TSS, для анализа динамики силы мышц, рефлексов и порогов чувствительности была использована шкала NIS (Neuropathy Impairment Score). Внутривенное применение альфа-липоевой кислоты в течение трех недель (на стационарном этапе) давало снижение по показателю TSS на 0,7 балла по сравнению с группой контроля, в то время как через 180 дней разница в указанном показателе в группе альфа-липоевой кислоты и плацебо была статистически незначима.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании D. Ziegler и соавт. [10] 281 пациенту назначали Актовегин® в дозе 2000 мг/день в виде ежедневных внутривенных инфузий в течение 20 дней, затем перорально в дозе 1800 мг/день (по три таблетки три раза в день) в течение 140 дней. 286 пациентов получали аналогичным образом плацебо в такой же период времени. На 160-й день лечения осуществлялась количественная оценка симптомов ДПН с помощью шкалы TSS. Выполнялась также оценка порога вибрационной чувствительности с помощью биотензиометра. Оценка чувствительности выполнялась с помощью шкалы NIS-LL (Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs). На фоне применения препарата Актовегин® наблюдалась положительная динамика выраженности симптомов ДПН.

эндокринология



Построение модели. В соответствии с результатами вышеуказанного эпидемиологического исследования нами была построена клинико-статистическая модель пациентов с ДПН. Предполагали, что развитие СДС характерно для пациентов из группы высокого риска, вероятность развития которой равна 0,37. При клинико-экономическом анализе конкурирующих стратегий фармакотерапии пациентов с ДПН на примере отдельной территории мы рассматривали следующие две стратегии лечения, которые снижают риск развития СДС:

- 1) применение альфа-липоевой кислоты парентерально на стационарном этапе и далее перорально на амбулаторном этапе;
- 2) применение препарата Актовегин® парентерально на стационарном этапе и далее перорально на амбулаторном этапе.

Общий временной горизонт при обеих стратегиях был равен 160 дням: 20 дней – стационарное лечение и 140 дней – амбулаторное продолжение приема препарата альфа-липоевой кислоты и препарата Актовегин® в форме таблеток. **Оценка клинической эффективности ведения пациентов с ДПН.** В рамках построенной модели использовали данные мультицентрового исследования [15], посвященного выявлению факторов риска развития СДС. Так, в указанном исследовании было определено, что увеличение порога вибрационной чувствительности на одну единицу (1V) увеличивает риск развития первой язвы стопы на 5,6%. Вместе с этим учитывали результаты работы D. Ziegler и соавт. [10], в которой было выявлено улучшение вибрационной чувствительности при применении препарата Актовегин® на 3,5 балла.

Исходя из результатов клинических исследований применения пре-

парата альфа-липоевой кислоты и препарата Актовегин® при ДПН у пациентов с СД 2 типа, за показатель эффективности лечения ДПН принимали долю пациентов без развития СДС. При применении препарата альфа-липоевой кислоты этот показатель был равен 62,7%, препарата Актовегин® – 70,0%.

Анализ затрат. В условиях фармакоэкономической модели учитывали финансовые затраты держателя бюджета на лечение ДПН в двух равных по числу группам пациентов (по 100 человек в каждой).

Полагали, что внутривенное введение препаратов Актовегин® и Тиоктацид выполняют в условиях круглосуточного стационара, поэтому расходы на эти процедуры входят в тариф обязательного медицинского страхования (в соответствии с Территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в г. Москве на 2017 г. затраты на один случай госпитализации учитывают все расходы стационара, включая введение лекарственных препаратов). При расчетах стоимости госпитализации опирались на «Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболеваний в рамках территориальной программы ОМС» по нозологии «Полиневропатия и другие поражения периферической нервной системы». Учитывали стоимость таблетированных форм препаратов Актовегин® и альфа-липоевой кислоты (препарат Тиоктацид БВ), применяемых на амбулаторном этапе лечения. При этом рассматривали среднюю цену на сопоставимые упаковки лекарственных препаратов, исходя из данных о розничных ценах в аптеках г. Москвы по состоянию на 1 ноября 2016 г. Дозирование препаратов при построении фармакоэкономичес-

кой модели соответствовало таковому в отобранных нами клинических исследованиях.

Анализ «затраты – эффективность». Показатель «затраты – эффективность» (Cost-Effectiveness Ratio – CER) рассчитывали по формуле: $CER = C/Ef$,

где C – стоимость терапии всех пациентов в группе (в рублях); Ef – эффективность терапии.

Анализ чувствительности результатов. В рамках анализа чувствительности планировали клинические исходы (риск развития СДС) при применении рассматриваемых в модели стратегий лечения с учетом изменения числа пациентов от 100 до 1000 человек (шаг 100 человек).

Результаты и их обсуждение

В рамках нашей модели общее число пациентов с СД 2 типа принимали равным 10 тыс. человек (число пациентов является гипотетическим, выбранным для удобства расчетов, однако соответствует показателям распространенности СД 2 типа в отдельных регионах). Исходя из этого, число пациентов с ДПН составит 6100 человек, 3700 из которых образуют группу пациентов со средней и тяжелой язвой ДПН (табл. 1). Группу риска развития СДС составят 2100 человек, 1100 из которых будут находиться в группе высокого риска.

В соответствии с результатами исследований ALADIN III, а также исследования D. Ziegler и соавт. определено, что абсолютное снижение риска развития СДС наблюдается только в группе использования препарата Актовегин®, так как он улучшает не только субъективный показатель, определяемый по шкале TSS, но и вибрационную чувствительность. Поскольку по данным С.А. Abbot и соавт. увеличение порога вибрационной чувствительности на одну единицу увеличивает риск развития первой язвы стопы на 5,6%, улучшение чувствительности при лечении препаратом Актовегин® на 3,5 единицы дает снижение риска развития язв стопы на 19,6%. С учетом различий в клинической эффективности рассматриваемых стратегий число пациентов с СДС

Таблица 1. Вероятности клинических состояний и моделируемое число пациентов в условиях построенной модели

Показатель	СД	ДПН		Группа риска СДС		Случаи СДС
		всего	средняя + тяжелая	всего	высокий риск	
Вероятность	1,0	0,61	0,37	0,21	0,11	0,041
Число пациентов	10 000	6100	3700	2100	1100	410



Таблица 2. Анализ чувствительности результатов. Риск развития СДС у пациентов с ДПН из группы высокого риска с учетом эффективности рассматриваемых стратегий

Стратегия	Количество пациентов									
	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000
Альфа-липовая кислота	37	74	112	149	186	223	260	298	335	372
Актовегин*	30	60	90	120	150	179	209	239	269	299

Таблица 3. Финансовые затраты на рассматриваемые стратегии в условиях построенной модели, руб.

Стратегия лечения	Затраты на госпитализацию	Стоимость упаковки	Затраты на фармакотерапию в сутки*	Затраты на фармакотерапию на амбулаторном этапе*	Совокупные затраты
Актовегин® 200 мг № 50	40 331,73	1430,00	171,60	24 024,00	64 355,73
Тиоктацид БВ 600 мг № 30	40 331,73	1757,00	175,70	24 598,00	64 929,73

* Рассматриваемыми в модели лекарственными препаратами.

при первой стратегии ведения (с использованием альфа-липоевой кислоты) составит 410 человек, в то время как при второй стратегии (с использованием препарата Актовегин®) – 330 человек. Учитывая вероятность ампутации нижних конечностей в результате прогрессирования СДС, равную 17%, количество ампутаций в группе альфа-липоевой кислоты достигнет 70 случаев, в то время как в группе препарата Актовегин® – не более 56 случаев. Анализ чувствительности результатов подтвердил полученные нами результаты – применение препарата Актовегин® в рассматриваемой популяции всегда более эффективно (табл. 2). Таким образом, можно говорить о значительном улучшении клинических исходов в рассматриваемой популяции при использовании препарата. В то же время необходимо учитывать не только клинические, но и экономические, социальные аспекты профилактики и лечения СДС с использованием методов клинико-экономического анализа [16]. Далее рассматривали вышеуказанные стратегии с точки зрения фармакоэкономического анализа. В связи с единым тарифом обязательного медицинского страхования на лечение больного в условиях стационара затраты на первый этап лечения с парентеральным введением лекарств одинаковы и составляют 40 331,73 руб. На этапе амбулаторного лечения затраты в группе альфа-липоевой кислоты составят 24 598,00 руб., в группе препарата Актовегин® – 24 024,00 руб. на одного пациента. Совокупные затраты

на курс лечения оказываются незначительно выше в группе альфа-липоевой кислоты (табл. 3). Данные о затратах, а также эффективности применения препарата альфа-липоевой кислоты и препарата Актовегин® при ДПН у пациентов с СД 2 типа по показателю доли пациентов с ДПН без развития СДС (62,7 и 70,0% соответственно) позволили рассчитать значения CER. Они составили для группы препарата Актовегин® – 91 910,50, для группы препарата альфа-липоевой кислоты – 103 556,19 (табл. 4). Таким образом, можно говорить не только об улучшении клинических исходов при использовании препарата Актовегин®, но и о клинико-экономической целесообразности его применения.

Заключение

Разработка национальной программы профилактики и лечения СД в России предполагает знание информации как о распространенности самого диабета, так и его осложнений. Эпидемиологическое исследование NATION выявило высокую распространенность СД 2 типа у взрослых, причем больше ожидаемой на основании зарегистрированных значений заболеваемости, и вместе с этим не ответило на вопрос о рас-

пространности осложнений СД. В связи с чем указанные показатели в нашей работе являлись предметом моделирования. К сожалению, на сегодняшний день недостаточно работ, в которых детально рассматриваются категории и субкатегории больных с различными осложнениями СД, диагностированными с применением стандартизированных международных подходов, и их исходы. Тем не менее показатели, приведенные в работе О.П. Давиденко [14], в целом не противоречат полученным в международных исследованиях и поэтому могут быть взяты за основу. Рассчитанное число пациентов с высоким риском СДС – 1100 на каждые 10 тыс. пациентов с СД – подтверждает значительный масштаб проблемы ДПН и СДС. При этом нужно представлять, что медицинская помощь пациентам с СД с высоким риском осложнений оказывается за счет государственных средств и объемы требуемых ресурсов оказываются весьма высокими. При неэффективности лечения происходит увеличение рисков прогрессирования СДС, развития обширных трофических язв, а также критической ишемии нижних конечностей и ампутаций, что приводит к существенному росту затрат. Поэтому важно развитие и широкое

Таблица 4. Финансовые затраты, клиническая эффективность и показатели CER для рассматриваемых альтернативных технологий лечения ДПН в условиях построенной модели в расчете на 100 пациентов

Стратегия лечения	Совокупные затраты, руб.	Количество пациентов без развития СДС, %	CER
Актовегин®	6 435 573,00	70,0	91 910,50
Тиоктацид	6 492 973,00	62,7	103 556,19



внедрение технологий, снижающих указанные риски, и их взвешенная оценка по показателям затратной эффективности. В нашей работе сопоставление альтернативных технологий лечения ДПН – препарата альфа-липоевой кислоты (Тиоктацид) и препарата Актовегин® – обнаруживает доминирующее преимущество второго препарата. Оно обусловлено лучшими показателями эффективности (в данном случае это количество пациентов без развития СДС) и меньшими суммарными за-

тратами на курс терапии препаратом Актовегин®, что выражается предпочтительным значением CER. Если в затраты включить дополнительно расходы на стационарное лечение в связи с острыми хирургическими ситуациями, в том числе ампутациями, то, очевидно, разница еще больше увеличится, подчеркивая преимущество препарата Актовегин®. Вместе с тем следует отметить, что заключение об эффективности альфа-липоевой кислоты и препарата Актовегин® нами было сделано

на основании данных исследования ALADIN III и исследования D. Ziegler и соавт., которые близки по дизайну и соответствуют принятым требованиям к качеству клинического изучения лекарственных средств. Как показывает анализ литературы, сопоставимых качественных отечественных клинических работ по этим препаратам, которые в последние годы традиционно широко используются в российской практике, фактически нет. Это ставит задачу дальнейшего изучения проблемы. ❁

Литература

1. 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.
2. Левин О.С., Ильясова Ф. Диабетическая вегетативная невропатия // Врач. 2011. № 8. С. 5–11.
3. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000.
4. Антонова К.В. Диабетическая полинейропатия: возможности патогенетического воздействия // Русский медицинский журнал. 2011. № 13. С. 816–820.
5. Консенсус по диабетической стопе, 2011.
6. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998.
7. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник РАМН. 2012. Т. 67. № 1. С. 7–13.
8. Jansen W., Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy: a controlled double blind study // Med. Welt. 1987. Vol. 38. P. 838–841.
9. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
10. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
11. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // Int. J. Endocrinol. 2012. Vol. 2012. ID 456279.
12. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 322. № 1–2. P. 222–227.
13. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // Microvasc. Res. 2012. Vol. 84. № 1. P. 86–93.
14. Давиденко О.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика синдрома диабетической стопы в условиях территорий, приравненных к Крайнему Северу // ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1346.
15. Abbott C.A., Vileikyte L., Williamson S. et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 7. P. 1071–1075.
16. Кисляков В.А., Оболенский В.Н., Юсупов И.А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению // Русский медицинский журнал. 2016. № 12. С. 768–770.

Various Management Strategies for Patients with Diabetic Polyneuropathy: Simulated Clinical Outcomes and Pharmacoeconomic Analysis

V.V. Ryazhenov^{1,2}, S.G. Gorokhova^{2,3}

¹ State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University' of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² LLC Center For Strategic Studies in Healthcare Service 'High-Quality Health Technology'

³ Research Clinical Center JSC Russian Railways

Contact person: Vasily Vyacheslavovich Ryazhenov, ryazhenov@mail.ru

The results of simulated clinical outcomes in cohort of patients with diabetic polyneuropathy as well as evaluated clinical and economic characteristics of the current management strategies are presented in the paper.

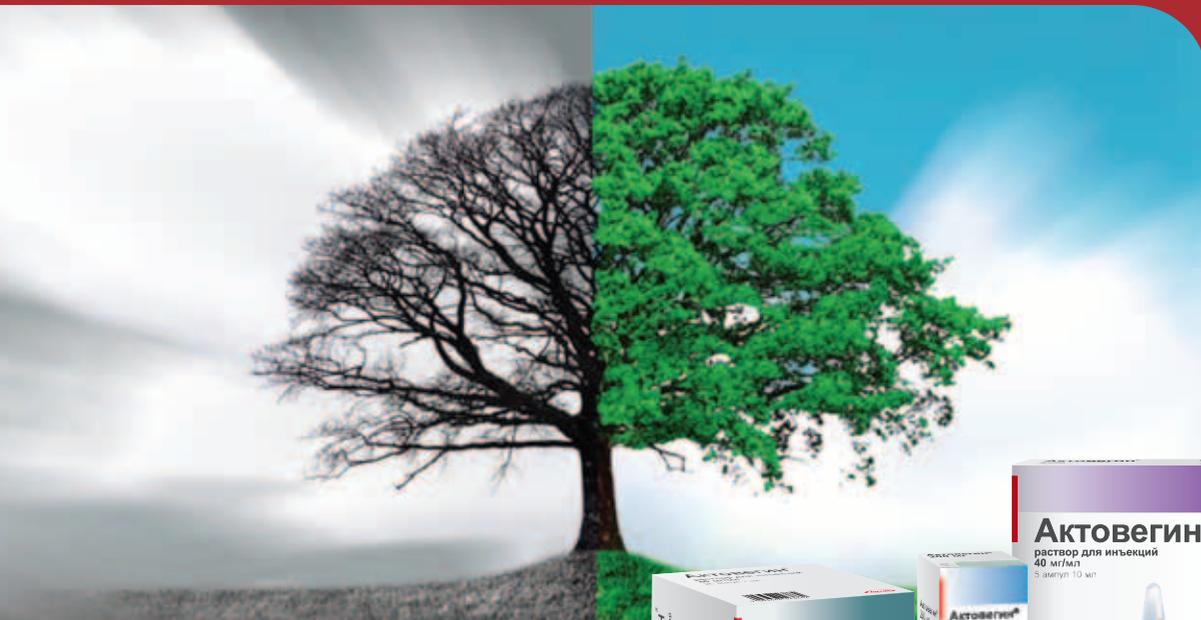
It was demonstrated that Aktovegin® demonstrated both clinical and economic benefits.

Key words: diabetes, diabetic polyneuropathy, diabetic foot syndrome, efficacy, pharmacoeconomic analysis, Aktovegin



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- **Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)**
- **Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)**

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: февраль 2017. Реклама

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



ФГБОУ ВО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»

Дулаглутид – эффективный контроль гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое заболевание, которое ассоциируется с развитием тяжелых осложнений. В статье рассмотрены причины неудовлетворительной эффективности терапии, основные патогенетические механизмы СД 2 типа, новые патофизиологически обоснованные подходы к его лечению, предполагающие, в частности, применение препаратов с эффектами инкретинов. К таковым относятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП-1). Представлены также результаты Программы международных клинических исследований фазы III AWARD дулаглутида (Трулисити) – первого в России АР ГПП-1 с режимом применения один раз в неделю.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инкретин-направленная терапия, дулаглутид, гликированный гемоглобин, гипогликемия, масса тела, приверженность лечению

Стремительное увеличение распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа – одна из глобальных проблем мирового здравоохранения. Заболевание ассоциируется с преждевременной инвалидизацией и высокой смертностью вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Однако установлено, что частоту указанных событий можно существенно сократить благодаря достижению гликемии, близкой к норме [1–3].

На сегодняшний день целью фармакотерапии СД 2 типа является снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений посредством достижения целевых параметров гликемического контроля. Однако в клинической практике добиться компенсации СД 2 типа бывает достаточно сложно.

Многие пациенты не достигают целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c): примерно у половины указанный показатель составляет более 7,0%, у трети – 7,5% и выше [4, 5]. Среди причин неудовлетворительного контроля заболевания указывают позднее начало фармакотерапии и ее интенсификации и использование недостаточно эффективных схем лечения [6]. Серьезную проблему представляют нежелательные эффекты сахароснижающей терапии. Один из них – гипогликемические состояния. Риск их развития является дополнительным препятствием для достижения метаболического контроля. Второй – увеличение массы тела, особенно при применении препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [7]. Большинство пациентов с СД 2 типа имеют избы-

точную массу тела, которая со временем, как правило, увеличивается. Недостижение целевых значений гликемии также обусловлено недостаточной приверженностью пациентов назначенной терапии [8, 9]. Хроническая гипергликемия усугубляет ряд взаимосвязанных патофизиологических состояний. Речь, в частности, идет о нарушении функции бета-клеток, ухудшении чувствительности к инсулину, повышении гепатической продукции глюкозы, сопровождающемся неадекватно высокими уровнями глюкагона.

До недавнего времени основными патофизиологическими механизмами гипергликемии считались инсулинорезистентность и снижение секреции инсулина вследствие нарушения функции и/или уменьшения массы бета-клеток поджелудочной железы. В настоящее время принята концепция мультифакторного патогенеза СД 2 типа (рис. 1) [10]. Это служит обоснованием назначения такой фармакотерапии, которая бы одновременно воздействовала на различные нарушения, обладала высоким сахароснижающим потенциалом и поддерживала оптимальный контроль гликемии по мере прогрессирования заболевания [10]. С учетом новых данных о патофизиологии данного состояния, влиянии различных терапевтических стратегий на темпы прогрессирования заболевания разработаны принципиально новые сахароснижающие препараты [11, 12]. К таковым относятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1



(АР ГПП-1). Данные препараты воздействуют на максимальное количество звеньев патогенеза СД 2 типа и обладают хорошим профилем безопасности [13, 14]. Результаты исследований АР ГПП-1 свидетельствуют о потенциальных преимуществах препаратов этой группы в отношении прогноза заболевания.

Физиологические эффекты ГПП-1

Энтероинсулярная ось имеет важное значение в регуляции углеводного обмена. Эффекты инкретинов являются неотъемлемой составляющей поддержания гомеостаза глюкозы (рис. 2). Речь идет о гормонах желудочно-кишечного тракта, стимулирующих секрецию инсулина и подавляющих секрецию глюкагона в ответ на прием пищи, – ГПП-1 и глюкозозависимым инсулиноотропным полипептиде. Установлено, что инкретины ответственны за 60–70% секреции инсулина в постпрандиальный период [11, 15]. Их инсулинотропный эффект проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови. Считается, что пептиды активируют накопление инсулина в бета-клетках. Они способствуют активации транскрипции гена проинсулина и инсулина с последующим повышением биосинтеза и стабильности мРНК [15].

ГПП-1 участвует во многих важных физиологических процессах, протекающих в тканях поджелудочной железы и других тканях, где представлены инкретиновые рецепторы: головного мозга, сердца, сосудов, костей и др. (рис. 2). ГПП-1 контролирует скорость опорожнения желудка, связываясь со специфическими рецепторами в головном мозге и стимулируя парасимпатические нервы. Это позволяет снизить экскурсию глюкозы в постпрандиальном периоде [14, 16].

Кроме того, ГПП-1 является анорексигенным гормоном. Его действие аналогично действию альфа-меланоцитстимулирующего гормона, пептида YY3-36 и антагонистов таких анорексигенных гормонов, как грелин, нейропептид Y. ГПП-1 воздействует на гипоталамические ядра, что способствует быстрому

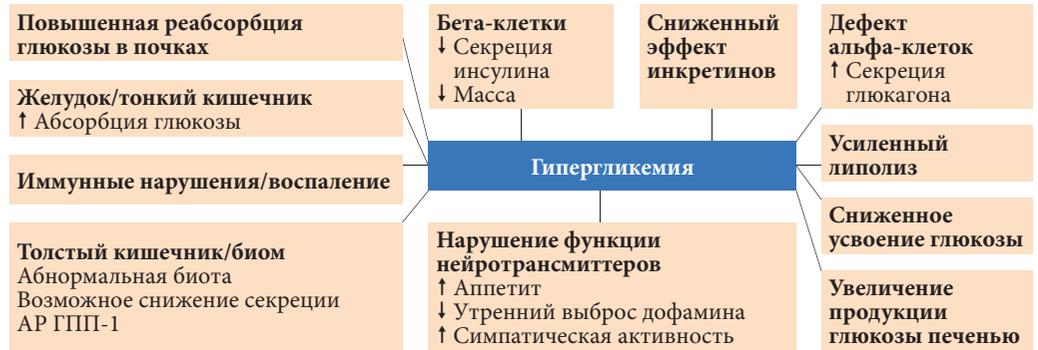


Рис. 1. Мультифакторный патогенез СД 2 типа

появлению чувства насыщения, уменьшению количества потребляемой пищи и, как следствие, массы тела [11].

Снижение эффектов инкретинов уже на стадии предиабета приводит к гипергликемии. Оно может быть обусловлено нарушением секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом или нечувствительностью рецепторов клеток к инкретинам [12, 16].

Инкретин-направленная терапия

Создание и внедрение в клиническую практику инкретин-направленной терапии стало поворотным моментом в лечении СД [17, 18]. Согласно российским алгоритмам оказания медицинской помощи больным СД использование АР ГПП-1 допускается на всех этапах лечения как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, в том числе с инсулином, – в зависимости от исходного уровня HbA1c [2].

К преимуществам препаратов данного класса помимо высокой сахароснижающей активности относятся низкий риск развития гипогликемических состояний, снижение массы тела, артериального давления, а также потенциальный протективный эффект в отношении бета-клеток поджелудочной железы [14, 16].

Однако в клинической практике нередко возникают сложности проведения терапии АР ГПП-1. Они обусловлены главным образом необходимостью ежедневных инъекций препарата. Это в свою очередь уменьшает приверженность пациентов назначенному лечению и, как следствие, ухудшает его эффект

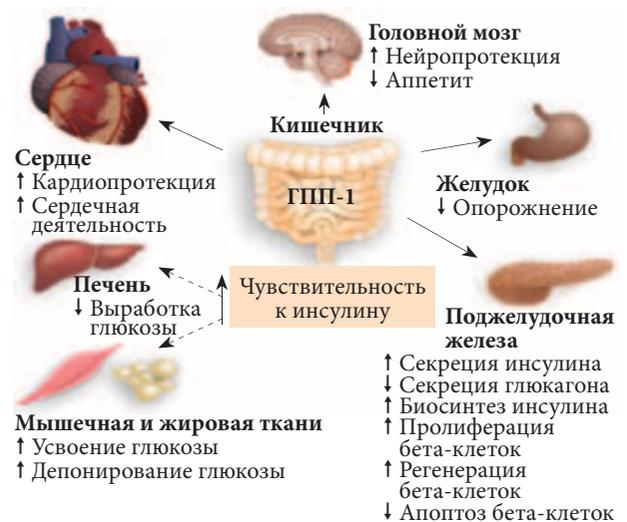


Рис. 2. Физиологические эффекты ГПП-1

[8]. Поэтому важным шагом стало создание пролонгированных форм АР ГПП-1.

Клинические возможности дулаглутида

В 2016 г. в России был зарегистрирован препарат дулаглутида (Трулисити). Это первый зарегистрированный в России препарат для лечения СД 2 типа, который применяется один раз в неделю независимо от приема пищи. Молекула дулаглутида состоит из двух идентичных цепей [19] с дисульфидными связями. Каждая цепь содержит аналог модифицированного человеческого ГПП-1, ковалентно связанного с фрагментом тяжелой цепи (Fc) модифицированного человеческого иммуноглобулина G4 (IgG4) с помощью небольшой полипептидной цепи (рис. 3). Часть дулаглутида,

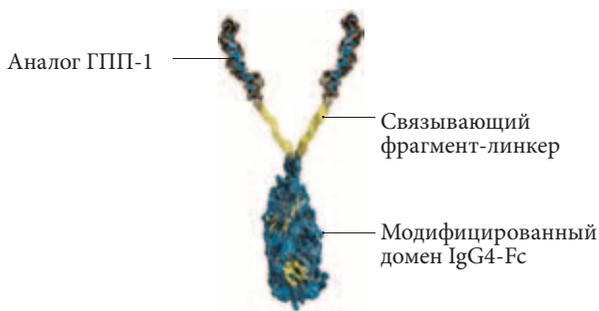


Рис. 3. Структура дулаглутида

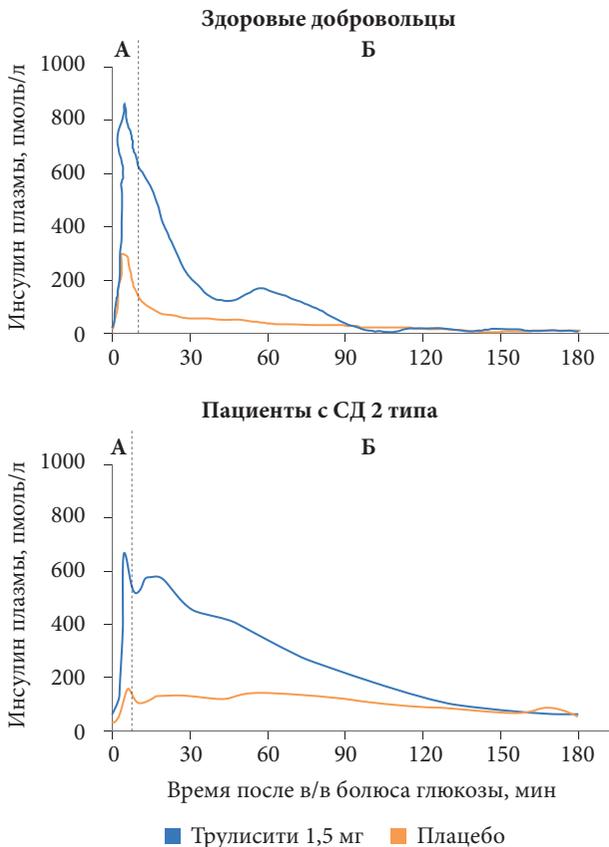


Рис. 4. Восстановление первой фазы секреции инсулина (А) и улучшение второй фазы секреции инсулина (Б) на фоне терапии Трулисити

которая является аналогом ГПП-1, приблизительно на 90% гомологична человеческому ГПП-1 [12]. Разработка дулаглутида преследовала следующие цели:

- ✓ увеличить длительность действия и сохранить необходимую инкретиновую активность;
- ✓ обеспечить хорошую растворимость препарата;
- ✓ уменьшить иммуногенность молекулы.

Особенности строения молекулы Трулисити обеспечивают увеличение периода полувыведения до 4,7 дня. В результате упрощается схема применения препарата – подкожное введение один раз в неделю [21]. Пролонгированное действие дулаглутида обусловлено несколькими особенностями структуры молекулы. Благодаря замене аланина на глицин в восьмой позиции устойчивости к расщеплению дипептидиллептидазой 4. Вследствие ковалентного соединения двух молекул аналога ГПП-1 с тяжелой цепью человеческого IgG4-Fc молекула имеет большой размер, что замедляет абсорбцию и снижает почечный клиренс [12, 21]. Улучшение связывания с рецепторами достигнуто оптимизированным аминокислотным линкером.

Дулаглутид отличает сохранение устойчивости в растворимой форме. Улучшение растворимости достигнуто путем замены в 22-й позиции глицина аминокислоты на глутаминовую кислоту в ГПП-1, а также путем соединения с Fc-фрагментом IgG4.

Молекула дулаглутида обладает низкой иммуногенностью. Поскольку Fc-фрагмент IgG4 является частью антитела и ответствен за многие иммунные реакции с участием антител, для уменьшения иммуногенности и опосредованных антителами иммунных реакций используемый Fc-фрагмент был модифицирован. Снижение иммуногенности также было достигнуто в ходе аминокислотных замещений в молекулах ГПП-1 [19, 21].

После подкожного введения максимальная концентрация (C_{max}) дулаглутида в плазме наблюдается через 48 часов. Равновесная концентрация в плазме – через две – четыре недели терапии дулаглутидом в дозе 1,5 мг/нед. Концентрации после подкожного введения однократной дозы дулаглутида в область живота, бедра или плеча были сопоставимыми [21].

Исследование фармакодинамики дулаглутида показало, что у пациентов с СД 2 типа восстанавливалась первая фаза секреции инсулина до значений у здоровых лиц, получав-

ших плацебо, и улучшалась вторая фаза секреции инсулина в ответ на внутривенное болюсное введение глюкозы (рис. 4) [22]. В исследовании также отмечено, что при однократном введении дулаглутида в дозе 1,5 мг увеличивалась максимальная секреция инсулина бета-клетками поджелудочной железы и улучшалась функция бета-клеток по сравнению с применением плацебо. В России доступны две дозы Трулисити: 0,75 и 1,5 мг/нед. Первая рекомендуется для монотерапии, а также для пациентов старше 75 лет, вторая – в составе комбинированной терапии СД 2 типа [21].

Программа международных клинических исследований дулаглутида фазы III (AWARD)

Эффективность, безопасность и переносимость дулаглутида подтверждены результатами нескольких масштабных клинических исследований (КИ) AWARD длительностью от 26 до 104 недель (табл. 1) [12]. В исследованиях был включен 5171 пациент с СД 2 типа, 3136 из них получали дулаглутид. Количество мужчин – 51%. Средний возраст участников составил 56 лет (доля лиц 75 лет и старше – 2%), средняя продолжительность заболевания – 8 лет.

Эффективность Трулисити была продемонстрирована как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП) и инсулином (с метформином или без него). В КИ сравнивалась терапия Трулисити с приемом плацебо, терапией метформином, ситаглиптином, эксенатидом (применялся два раза в сутки), лираглутидом и инсулином гларгин.

Дизайн КИ был построен таким образом, чтобы показать не меньшую эффективность Трулисити относительно препарата сравнения в снижении уровня HbA1c (первичная конечная точка), а в дальнейшем его преимущество по данному показателю.

За основной критерий эффективности во всех исследованиях принято изменение HbA1c относительно исходного уровня в первоначальной



временной точке – к 26-й или 52-й неделе. Оценивались также изменение HbA1c от исходного уровня в финальной временной точке, доля пациентов, достигших целевых значений HbA1c, глюкозы плазмы натощак, постпрандиальной гликемии, массы тела и других показателей [23–29]. Плацебоконтролируемые исследования проводились в двойном слепом режиме для двух доз дулаглутида – 0,75 и 1,5 мг [27]. Пациентам, включенным в исследования AWARD-1, -2, -4 и -5, сначала была подобрана оптимальная терапия фоновыми ПСП в максимально переносимой или эффективной дозе, после чего их состояние стабилизировали в течение 9–12 недель вводного этапа [23, 25, 26, 29].

В связи с невозможностью скрыть во время титрации дозы препаратов исследования с базальным инсулином (AWARD-2 и -4) [23, 25] и эксенатидом (AWARD-1) [29] были открытыми. Сравнение с лираглутидом (AWARD-6) также проводилось в открытом режиме, так как шприц-ручки не были коммерчески доступны [24].

Во всех исследованиях дулаглутид показал клинически значимое улучшение контроля гликемии (рис. 5). При этом лечение дулаглутидом было эффективным вне зависимости от схемы терапии [12].

Эффективность в виде монотерапии

Применение дулаглутида в монотерапии изучали в исследовании AWARD-3. Его продолжительность составила 52 недели. В качестве препарата сравнения выбрали метформин [27]. В отношении снижения уровня HbA1c дулаглутид в дозах 1,5 или 0,75 мг один раз в неделю оказался эффективнее метформина в дозе 1500–2000 мг/сут. Через 26 недель терапии во всех группах зафиксировано значимое снижение значений HbA1c (-0,78% в группе дулаглутида 1,5 мг, -0,71% в группе дулаглутида 0,75 мг, -0,56% в группе метформина, $p < 0,025$). При этом терапия дулаглутидом в дозе 1,5 мг или 0,75 мг один раз в неделю ассоциировалась с большим числом пациентов, достигших целевого показателя HbA1c $< 7,0$ и $\leq 6,5\%$.

Таблица 1. Характеристика исследований AWARD

Исследование	Количество пациентов (ITT), абс.	Тип терапии	Фоновая терапия	Препарат сравнения	Первичная/финальная конечная точка, нед
AWARD-3*	807	Монотерапия	–	Метформин	26/52
AWARD-5*	1098	Комбинация двух препаратов	Метформин	Ситаглиптин	52/104
AWARD-6**	599	Комбинация двух препаратов	Метформин	Лираглутид	26/–
AWARD-1*	976	Комбинация трех препаратов	Метформин + пиоглитазон	Эксенатид (два раза в неделю)	26/52
AWARD-2*	807	Комбинация трех препаратов	Метформин + глимепирид	Инсулин гларгин	52/78
AWARD-4*	884	Более сложные схемы инсулинотерапии	Инсулин лизпро ± метформин	Инсулин гларгин	26/52

* Дозы дулаглутида – 1,5 и 0,75 мг в неделю.

** Доза дулаглутида – 1,5 мг в неделю.

Примечание. ITT (intent-to-treat) – популяция пациентов в соответствии с изначально назначенным лечением.

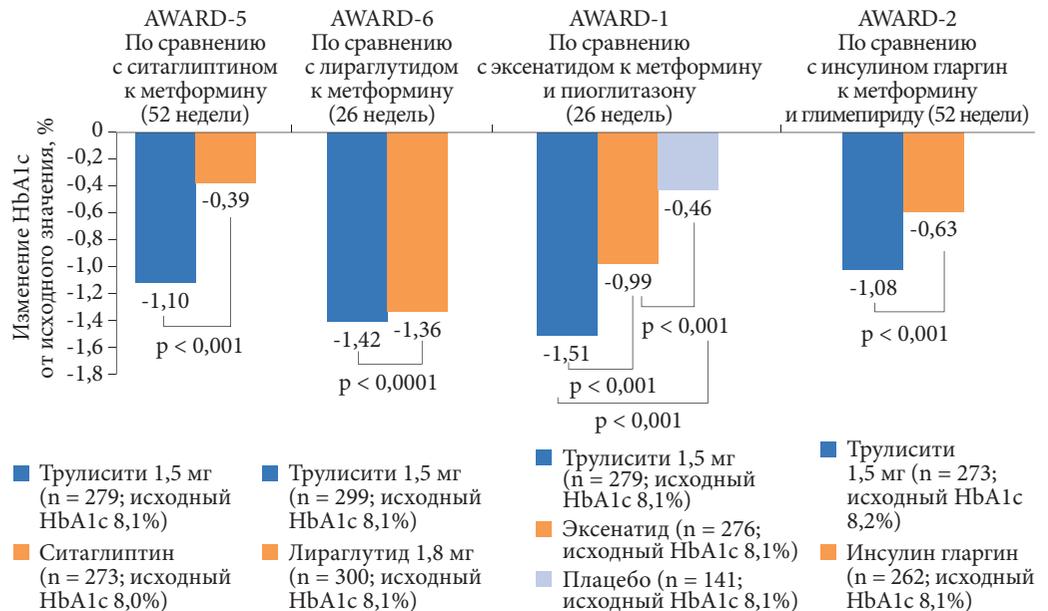


Рис. 5. Снижение HbA1c во всех прямых сравнительных исследованиях Трулисити

Эффективность

в составе комбинированной терапии. Безопасность и эффективность дулаглутида оценивали в плацебоконтролируемом и активно контролируемом клиническом исследовании AWARD-5 (ситаглиптин 100 мг/сут). Продолжительность исследования – 104 недели. Все препараты применяли в комбинации с метформином [26]. В исследовании приняли участие пациен-

ты с СД 2 типа в возрасте от 18 до 75 лет с индексом массы тела (ИМТ) 25–40 кг/м². Продолжительность заболевания составляла ≥ 6 месяцев. У всех участников отмечался неудовлетворительный контроль гликемии – HbA1c от $> 8,0$ до $\leq 9,5\%$ на фоне немедикаментозной терапии; от $\geq 7,0$ до $\leq 9,5\%$ на фоне монотерапии ПСП или комбинированной терапии (метформин в сочетании с другим ПСП).

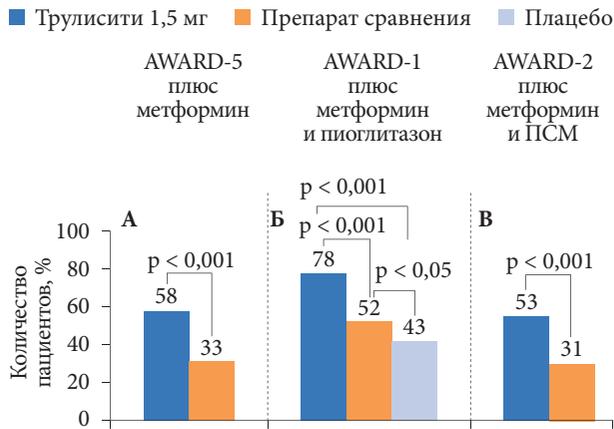
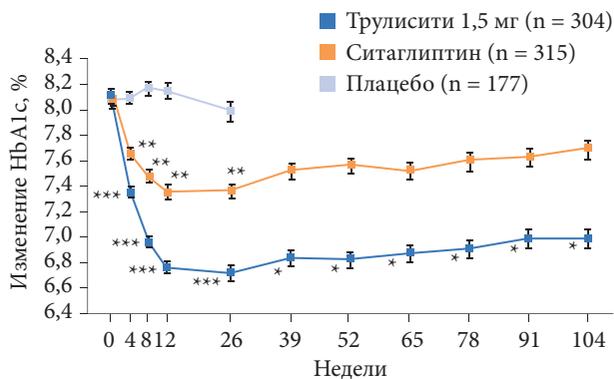


Рис. 6. Частота достижения целевого уровня HbA1c < 7,0 и ≤ 6,5% в исследованиях AWARD на фоне терапии дулаглутидом и препаратами сравнения (А – ситаглиптин (52 недели), Б – эксенатид (два раза в сутки в течение 26 недель), В – инсулин гларгин (52 недели))



* p < 0,001 по сравнению с ситаглиптином.
 ** p < 0,001 по сравнению с плацебо.
 *** p < 0,001 по сравнению с ситаглиптином и плацебо.

Рис. 7. Снижение уровня HbA1c в течение двух лет применения дулаглутида в исследовании AWARD-5

Во время вводного периода (2–11 недель) пациенты получали метформин в дозе ≥ 1500 мг/сут (≥ 6 месяцев), другие сахароснижающие препараты отменялись.

Результаты исследования показали, что применение дулаглутида в дозах 1,5 или 0,75 мг/нед через 52 недели способствовало большему снижению значений HbA1c по сравнению с применением ситаглиптина (p < 0,001) (см. рис. 5). Среднее снижение HbA1c в группе дулаглутида 0,75 мг составило 1,10 ± 0,06%, в группе дулаглутида 1,5 мг – 0,87 ± 0,06%, в группе ситаглиптина – 0,39 ± 0,06%. При этом значимо большее число пациентов, применявших дулаглу-

тид, достигло целевого показателя HbA1c < 7,0 и ≤ 6,5% (рис. 6). Достигнутые результаты сохранялись до конца исследования (104 недели) (рис. 7), что свидетельствовало о долгосрочной эффективности дулаглутида. Снижение массы тела в группах дулаглутида в дозах 1,5 или 0,75 мг/нед было более выраженным, чем в группе ситаглиптина. Частота документированной симптоматической гипогликемии при применении дулаглутида в дозах 1,5 мг или 0,75 мг и ситаглиптина составила 0,19, 0,18 и 0,17 эпизода на одного пациента в год соответственно. Случаев тяжелой гипогликемии при применении дулаглутида не зафиксировано.

Сравнение эффективности и безопасности дулаглутида и эксенатида

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании AWARD-1 оценивалась эффективность и безопасность дулаглутида по сравнению с эффективностью и безопасностью эксенатида у больных СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне метформина и/или пиоглитазона [29]. В исследование включались пациенты старше 18 лет с ИМТ 23–45 кг/м² и уровнем HbA1c от 7 до 11% на фоне монотерапии или от 7 до 10% на фоне комбинированной терапии. Все участники (n = 976) были рандомизированы на четыре группы: дулаглутида 0,75 мг, дулаглутида 1,5 мг, эксенатида (в открытом режиме) и плацебо. Эксенатид принимался в дозе 5 мкг два раза в сутки в течение первых четырех недель, далее – в дозе 10 мкг два раза в сутки. Пациенты продолжали прием плацебо до 26-й недели, после чего переходили на дулаглутид 1,5 мг или 0,75 мг. Перед рандомизацией 86% пациентов получали метформин ≥ 2500 мг/сут и пиоглитазон ≥ 45 мг/сут.

При введении дулаглутида в дозах 1,5 (см. рис. 5) или 0,75 мг/нед наблюдалось достоверно более значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с приемом плацебо и эксенатида. Через 26 недель исследования значения HbA1c в среднем снизились в группе дулаглутида

1,5 мг на 1,51 ± 0,06%, в группе дулаглутида 0,75 мг на 1,30 ± 0,06%, в группе эксенатида на 0,99 ± 0,06%, в группе плацебо на 0,46 ± 0,08%. Через 52 недели терапии среднее снижение уровня HbA1c было достоверно выше, чем в группе эксенатида. Разница составила 0,52% для дулаглутида 1,5 мг и 0,36% – для дулаглутида 0,75 мг (p < 0,001).

В группе дулаглутида число пациентов, достигших целевого показателя HbA1c < 7,0 и ≤ 6,5%, было значимо больше, чем в группе плацебо и эксенатида (см. рис. 6). К 26-й неделе наблюдения HbA1c < 7,0% достигли 78 и 66% пациентов, получавших дулаглутид 1,5 и 0,75 мг, против 52% получавших эксенатид и 43% получавших плацебо (см. рис. 6), HbA1c ≤ 6,5% – 63 и 53% получавших дулаглутид 1,5 и 0,75 мг, 38% получавших плацебо и 24% получавших эксенатид. К концу исследования у 52% (группа дулаглутида 1,5 мг) и 48% (группа дулаглутида 0,75 мг) пациентов зафиксировано снижение HbA1c ≤ 6,5%. В группе эксенатида таких было 35% (p < 0,001).

Оба препарата продемонстрировали статистически значимое снижение как тощаковой, так и постприандиальной гликемии. В группе дулаглутида 1,5 мг среднее снижение глюкозы плазмы натощак оказалось достоверно выше, чем в группах плацебо или эксенатида. При этом лечение дулаглутидом приводило к снижению глюкозы плазмы натощак уже в первые две недели. К 26-й неделе в группах дулаглутида 1,5 мг и эксенатида наблюдалось сопоставимое снижение массы тела (-1,30 против 1,07 кг, p = 0,474), подобная динамика сохранялась до конца исследования.

Анализ профиля безопасности показал, что частота документированных случаев симптоматической гипогликемии при применении дулаглутида 1,5 или 0,75 мг/нед и эксенатида составила 0,19, 0,14 и 0,75 эпизода на пациента в год соответственно. Случаев тяжелой гипогликемии на фоне терапии дулаглутидом не зафиксировано. Однако при применении эксенатида отмечено два случая



тяжелой гипогликемии. Наиболее частым побочным эффектом дулаглутида и эксенатида была тошнота. При применении дулаглутида большинство приступов тошноты были легкой или средней степени тяжести. Их число сокращалось после первых двух недель терапии.

Сравнение эффективности и безопасности дулаглутида и лираглутида

В исследовании AWARD-6 получены данные о сопоставимой эффективности Трулисита и лираглутида 1,8 мг в снижении уровня HbA1c [24]. В исследование включали пациентов с СД 2 типа старше 18 лет и ИМТ ≤ 45 кг/м². Уровень HbA1c участников – от ≥ 7 до $\leq 10\%$ как минимум через три месяца применения метформина не менее 1500 мг/сут. Исходные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Начальная доза лираглутида составила 0,6 мг/сут, через неделю ее увеличили до 1,2 мг/сут, на третьей неделе – до 1,8 мг/сут.

Продолжительность наблюдения составила 26 недель. Оба препарата применяли в сочетании с метформином.

Через 26 недель в обеих группах фармакотерапии отмечалось значимое снижение HbA1c (-1,42% в группе дулаглутида и -1,36% в группе лираглутида, $p < 0,0001$) (см. рис. 5). Зафиксировано также сопоставимое снижение глюкозы плазмы натощак (-1,8 ммоль/л в группе дулаглутида и -2,4 ммоль/л в группе лираглутида) и глюкозы через два часа после приема пищи (-2,56 ммоль/л в группе дулаглутида и -2,43 ммоль/л в группе лираглутида).

Количество пациентов, достигавших целевого показателя HbA1c $< 7,0\%$, и в группе дулаглутида, и в группе лираглутида составило 68%. Количество пациентов, достигших HbA1c $\leq 6,5\%$ в конце исследования, также было сопоставимо – 55% в группе дулаглутида, 51% в группе лираглутида (рис. 8). Однако в группе дулаглутида для достижения целевых уровней гликемии пациентам потребовалось в семь раз меньше инъекций по сравнению

с группой лираглутида, что является значимым клиническим преимуществом первого.

В обеих группах наблюдалось снижение массы тела – -2,90 против -3,61 кг соответственно.

Дулаглутид и лираглутид продемонстрировали сопоставимые профили безопасности и переносимости. Наиболее частые нежелательные явления фиксировались со стороны желудочно-кишечного тракта и не различались между группами терапии по степени тяжести. Частота случаев тошноты составила 20 и 18% соответственно. Однако в дальнейшем частота этой реакции снижалась.

Сокращение случаев гипогликемических эпизодов является ключевым моментом в терапии СД 2 типа. В обеих группах отмечена низкая частота эпизодов гипогликемии; случаев тяжелой гипогликемии не наблюдалось. В частности, частота задокументированной симптоматической гипогликемии при применении дулаглутида составила 0,12 эпизода на пациента в год, лираглутида – 0,29.

Терапия в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины В исследовании AWARD-2 дулаглутид сравнивали с инсулином гларгин. Продолжительность наблюдения – 78 недель. Оба препарата применяли с метформином и ПСМ [25]. Участники исследования – больные СД 2 типа с ИМТ 23–45 кг/м² и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии или комбинированной терапии ПСП (HbA1c 7,0–11,0%). Применение дулаглутида 1,5 мг/нед через 52 недели привело к достоверно большему снижению значений HbA1c, чем применение инсулина гларгин (см. рис. 5). Преимущество дулаглутида сохранялось и к 78-й неделе исследования. При этом снижение HbA1c на фоне дулаглутида 0,75 мг/нед и инсулина гларгин было сопоставимым. Так, уровень HbA1c в среднем в группе дулаглутида 1,5 мг снизился на $1,08 \pm 0,06\%$, в группе дулаглутида 0,75 мг – на $0,76 \pm 0,06\%$, в группе инсулина гларгин – на $0,63 \pm 0,06\%$.

Таблица 2. Характеристики пациентов исследования AWARD-6

Показатели	Группа дулаглутида	Группа лираглутида
Количество пациентов (ITT), абс.	299	300
Средний возраст, лет	56,5	56,8
Мужчины, %	46,0	50,0
Европеоиды, %	86,0	86,0
Средняя масса тела, кг	93,8	94,4
Средний ИМТ, кг/м ²	33,5	33,6
Средняя продолжительность СД 2 типа, лет	7,1	7,3
Средний уровень HbA1c, %	8,1	8,1
Уровень глюкозы плазмы натощак, ммоль/л	9,3 (168)	9,2 (166)
Доза метформина, мг	2021,0	2068,0

Примечание. ITT (intent-to-treat) – популяция пациентов, сформированная в соответствии с изначально назначенным лечением.

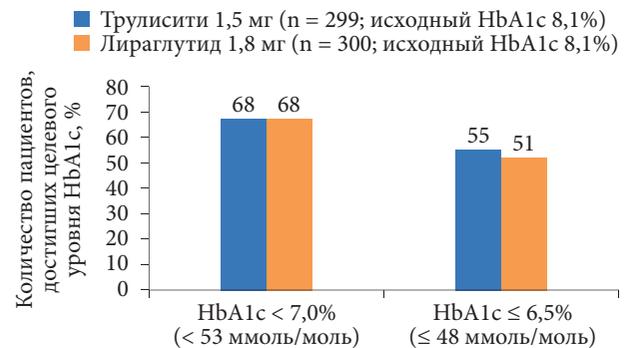


Рис. 8. Достижение целевого контроля гликемии на фоне терапии дулаглутидом и лираглутидом в исследовании AWARD-6

В группе дулаглутида 1,5 мг достоверно большее число пациентов достигло целевого значения HbA1c ($< 7,0$ и $\leq 6,5\%$) как через 52 (см. рис. 6), так и через 78 недель терапии. Немаловажно, что полученные результаты были достигнуты при меньшем количестве инъекций дулаглутида (по сравнению с инсулином гларгин). Инъекций инсулина гларгин было в семь раз больше. Анализ результатов исследования показал положительное влияние терапии на массу тела пациентов. В обеих группах дулаглутида отмечено статистически значимое снижение массы тела по сравнению с группой инсулина гларгин (-1,33 и 1,85 кг в группах дулаглутида 0,75 и 1,5 мг против +1,44 кг в группе инсулина гларгин).



Кроме того, применение дулаглутида было более безопасным по сравнению с применением инсулина гларгин. Частота задокументированных случаев симптоматической гипогликемии при использовании дулаглутида 1,5 или 0,75 мг и инсулина гларгин составила 1,67, 1,67 и 3,02 эпизода на пациента в год. На фоне терапии дулаглутидом 1,5 мг/нед и инсулином гларгин наблюдалось одинаковое количество эпизодов тяжелой гипогликемии – по два случая. Рассматривая эффективность и профиль безопасности дулаглутида на разных этапах терапии пациентов с СД 2 типа, следует отметить, что в пяти из шести исследований AWARD дулаглутид 1,5 мг/нед продемонстрировал значимое превосходство в снижении уровня HbA1c перед препаратами сравнения при сопоставимом или меньшем риске гипогликемий. При сравнении с лираглутидом в максимальной дозе была продемонстрирована не меньшая эффективность дулаглутида в дозе 1,5 мг/нед в отношении динамики HbA1c. При этом по распространенности и частоте гипогликемий терапия дулаглутидом 1,5 мг/нед была сопоставима с терапией метформин, ситаглиптином, лираглутидом,

но более безопасной по сравнению с терапией базальным инсулином в составе различных схем лечения. Эффект дулаглутида на массу тела в большинстве исследований превосходил либо был сопоставимым с эффектом препаратов сравнения.

Дулаглутид и приверженность лечению

Последние научные достижения в области диабетологии привели к существенным изменениям в сахароснижающей терапии. Тем не менее решение проблемы эффективного лечения СД 2 типа в реальной клинической практике неразрывно связано с приверженностью пациентов рекомендованной терапии, что особенно касается инъекционных сахароснижающих препаратов [8, 30]. Важное преимущество дулаглутида заключается в удобстве применения – один раз в неделю в виде подкожной инъекции. Еще одно преимущество – инновационное средство введения – готовая к применению шприц-ручка. Шприц-ручка отличается простотой в использовании, наличием предварительно прикрепленной и скрытой от пациента иглы, отсутствием необходимости дополнительных манипуляций с иглой и необходимости ресуспензировать

препарат, а также минимальной болезненностью инъекций и наличием сигнала, подтверждающего введение дозы препарата. Как продемонстрировали результаты исследования, 99% пациентов с СД 2 типа, которые впервые получали сахароснижающую терапию инъекционными препаратами, легко справлялись с введением инъекций дулаглутида. Более 96% пациентов отметили простоту использования устройства для его введения [31]. Перечисленные преимущества дулаглутида могут способствовать улучшению приверженности лечению. Так, в исследовании предпочтений пациентов большее число больных предпочитали дулаглутид лираглутиду [32].

Заключение

Эффективность и безопасность лечения СД 2 типа остается актуальным вопросом эндокринологии. Создание препарата Трулисита – пролонгированной формы АР ГПП-1 – с высокой сахароснижающей эффективностью и безопасностью открывает новые перспективы проведения патофизиологически обоснованной терапии СД 2 типа. Как следствие, достижение длительного контроля гликемии становится реальной целью. ☼

Литература

- Malesker M.A. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities // *Pharmacotherapy*. 2008. Vol. 28. № 2. P. 193–206.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й вып. М., 2015.
- Group A.C., Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
- Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 11. P. 3411–3417.
- Государственный регистр больных сахарным диабетом, 2016.
- Brown J.B., Nichols G.A., Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 7. P. 1535–1540.
- Purnell T.S., Joy S., Little E. et al. Patient preferences for non-insulin diabetes medications: a systematic review // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 7. P. 2055–2062.
- Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A. et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. № 17. P. 1836–1841.
- Rozenfeld Y., Hunt J.S., Plauschinat C., Wong K.S. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care // *Am. J. Manag. Care*. 2008. Vol. 14. № 2. P. 71–75.
- Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 8. P. 129–130.
- D'Alessio D.A., Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 286. № 6. P. E882–E890.
- Thompson A.M., Trujillo J.M. Dulaglutide: the newest GLP-1 receptor agonist for the management of type 2 diabetes // *Ann. Pharmacother.* 2015. Vol. 49. № 3. P. 351–359.
- Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects // *Horm. Metab. Res.* 2004. Vol. 36. № 11–12. P. 842–845.



14. Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies // J. Am. Soc. Hypertens. 2009. Vol. 3. № 4. P. 245–259.
15. Cantini G., Mannucci E., Luconil M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors // Trends Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 27. № 6. P. 427–438.
16. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Использование инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа – вчерашняя мечта, близкая к реальности сегодня // Сахарный диабет. 2006. № 2. С. 34–41.
17. Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., Grunberger G. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015 // Endocr. Pract. 2015. Vol. 21. Suppl. 1. P. 1–87.
18. 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.
19. Glaesner W., Vick M.A., Millican R. et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein // Diabetes Metab. Res. Rev. 2010. Vol. 26. № 4. P. 287–296.
20. Jimenez-Solem E., Rasmussen M.H., Christensen M., Knop F.K. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes // Curr. Opin. Mol. Ther. 2010. Vol. 12. № 6. P. 790–797.
21. Инструкция по медицинскому применению препарата дулаглутид // www.rlsnet.ru/tn_index_id_90812.htm.
22. Chien J., Loghini C., Cui X. et al. Once weekly dulaglutide 1.5 mg restores insulin secretion in response to intravenous glucose infusion // International Society of Endocrinology and the Endocrine Society Joint Meeting, 2014. Poster SUN-0976.
23. Blonde L., Jendle J., Gross J. et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2057–2066.
24. Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T. et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label phase 3, non-inferiority trial // Lancet. 2014. Vol. 384. № 9951. P. 1349–1357.
25. Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2) // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 12. P. 2241–2249.
26. Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E. et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2149–2158.
27. Umpierrez G., Povdeano S.T., Manghi F.P. et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3) // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2168–2176.
28. Weinstock R., Umpierrez G.E., Guerci B. et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. № 9. P. 849–858.
29. Wysham C., Blevins T., Arakaki R. et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1) // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2159–2167.
30. García-Pérez L.E., Alvarez M., Dilla T. et al. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes // Diabetes Ther. 2013. Vol. 4. № 2. P. 175–194.
31. Matfin G., Van Brunt K., Zimmermann A.G. et al. Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naïve patients with type 2 diabetes // J. Diabetes Sci. Technol. 2015. Vol. 9. № 5. P. 1071–1079.
32. Gelhorn H.L., Poon J.L., Davies E.W. et al. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naïve type 2 diabetes patients in the UK // Patient Prefer. Adherence. 2015. Vol. 9. P. 1611–1622.

Dulaglutide – an Efficient Glycemia Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

A.M. Mkrumyan, Ye.V. Biryukova

FSBEI HE 'A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry'

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrumyan, vagrshot@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a chronic disease associated with development of severe complications. Causes of unsatisfactory treatment efficacy, major pathogenetic mechanisms underlying type 2 DM, new pathophysiologically-justified therapeutic approaches, particularly suggesting use of incretin mimetics are discussed in the paper. Among them is glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA). In addition, the results from the International Phase III AWARD Clinical Trial with dulaglutide (Trulicity), the first weekly applied GLP-1 RA in Russia, are presented.

Key words: type 2 diabetes, incretin-targeted therapy, dulaglutide, glycated hemoglobin, hypoglycemia, body weight, treatment compliance

Эндокринология



ФГБОУ ВО
«Смоленский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

Субдиабетическая гипергликемия: стратегия профилактики сахарного диабета

В.И. Новиков, К.Ю. Новиков

Адрес для переписки: Владимир Иванович Новиков, endo@smolgmu.ru

Нарушение метаболизма глюкозы развивается, как правило, за много лет до манифестации сахарного диабета. Приблизительно у 70% лиц с нарушенной гликемией натощак и толерантностью к глюкозе существует риск развития сахарного диабета 2 типа. Кроме того, данные состояния сами по себе ассоциируются с поражением микро- и макрососудов, а также нервной системы.

Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости и эффективности терапии дисгликемии на стадии предиабета. Центральное место в медикаментозной коррекции указанных состояний занимает метформин. Эффективность и безопасность препаратов метформина доказана результатами многочисленных исследований.

Ключевые слова: предиабет, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, метформин

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем здравоохранения. Это связано прежде всего с постоянно увеличивающимся, носящим катастрофический характер, опережающим все прогнозы темпом роста заболеваемости. Так, по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на сегодняшний день в мире один человек из 11 страдает СД, что в абсолютных значениях составляет 415 млн. К 2040 г. количество больных увеличится до 642 млн (данные IDF за 2016 г.). Неуклонно повышается и ассоциированная с диабетом смертность. В 2015 г. зафиксировано 5 млн смертей вследствие СД (для сравнения – вследствие

ВИЧ/СПИДа и туберкулеза умирает по 1,5 млн пациентов) [1]. В то же время благодаря улучшению качества медицинского обслуживания неуклонно увеличивается продолжительность жизни больных СД. Поэтому все чаще приходится решать проблемы осложнений СД. Их решение требует больших социальных, интеллектуальных и экономических затрат. Так, в 2015 г. в мире расходы здравоохранения на оказание помощи пациентам с СД превысили 650 млрд долларов США, 14 млрд – вклад Российской Федерации [1]. В структуре заболеваемости диабетом большая доля приходится на СД 2 типа – 85–95% случаев. Бессимптомное течение и, как следствие, позднее выявление вносят

дополнительный вклад в увеличение частоты развития осложнений СД 2 типа, которые, как правило, обуславливают тяжесть заболевания и являются причиной высокой инвалидизации и смертности. Поражения сердца, почек, нервной системы, органов зрения остаются важнейшими нерешенными проблемами медицины всего мира, в особенности стран с низким и средним уровнем развития – более 80% смертельных случаев, ассоциированных с СД, зафиксировано именно в этих странах (информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения № 312). Макроангиопатией обусловлено приблизительно 70% смертей больных СД 2 типа. Доказано, что риск инфарктов при развитии СД повышается как у мужчин, так и у женщин – в 3,7 и 5,9 раза соответственно, риск кровоизлияния в мозг – в среднем в шесть раз. При этом более половины больных, которым впервые диагностирован СД 2 типа, уже имеют диабетические осложнения разных стадий [2]. Диабетическая нейропатия у таких пациентов отмечается в 60–90% случаев, диабетическая нефропатия – примерно в 41% [3]. Последняя через десять лет приводит к развитию почечной недостаточности. Ангиоретинопатия диагностируется у 38% больных СД. Заболевание не ассоциируется со смертельными исходами, однако повышает риск потери зрения в 25 раз [3].



Именно поэтому усилия ученых всего мира направлены на разработку способов оптимизации диагностики и медицинской помощи пациентам с СД 2 типа. Однако из поля зрения выпадают состояния, предшествующие развитию хронической гипергликемии. Как известно, постановка диагноза СД осуществляется на основании уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) или глюкозы в плазме. Показатели гликемии, превышающие нормальные, но не достигающие диагностических критериев, очень часто не учитываются. Однако в этой ситуации уже можно говорить о предиабете или предиабетической дисгликемии [4]. Нарушение метаболизма глюкозы развивается, как правило, за много лет до манифестации диабета. Прогрессирующая инсулинорезистентность на этапе дисгликемии приводит к компенсаторной гиперинсулинемии и гиперпроинсулинемии, которые какое-то время позволяют поддерживать уровень глюкозы. Наряду с этим нарушаются секреторная функция бета-клеток и их способность поддерживать эугликемию [5]. В результате развиваются нарушения гликемии натощак (НГН) и/или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). При первом состоянии повышение уровня глюкозы не сопровождается увеличением постпрандиальной гликемии. При втором – повышается уровень постпрандиальной глюкозы при нормальном уровне глюкозы натощак. Необходимо отметить, что согласно отечественным клиническим рекомендациям комбинация указанных состояний также относится к НТГ [3]. В то же время Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association – ADA) подразделяет НТГ на изолированную (при абсолютно нормальных значениях глюкозы натощак) и комбинированную НТГ и НГН (увеличение тощачевой и постпрандиальной гликемии, не достигающее диабетических значений) [4]. Интерпретация результатов перорального глюкозотолерантного теста для диагнос-

тики дисгликемии представлена в табл. 1 [4, 6]. Распространенность предиабетических состояний изучена в ряде популяционных исследований. При анализе трех работ (более чем 4,5 тыс. обследованных) НТГ, НГН и их комбинация выявлены в среднем в 6, 21 и 9% случаев соответственно (табл. 2) [7]. Таким образом, очевидно, что распространенность дисгликемии существенно выше, чем распространенность выраженной гипергликемии, которая и верифицируется как СД. Следует также отметить, что у обследованных с субдиабетическими значениями глюкозы значения HbA1c соответствовали референсным, что еще раз подтверждает малоинформативность данного показателя при скрининге предиабета. Необходимость верификации указанных нарушений продемонстрирована в нескольких исследованиях [6, 8, 9]. Доказано, что прогрессирование инсулинорезистентности и нарушение продукции инсулина приводят к развитию СД 2 типа. Около 70% лиц с НГН и/или НТГ подвержены указанному риску в будущем [6]. Результаты исследования DPP свидетельствуют, что ежегодно

у 10% обследованных происходит манифестация СД [10]. При этом у лиц с комбинацией НТГ и НГН риск развития СД значительно выше – за три года СД диагностировался в 56% случаев. В группе НТГ этот показатель составил 34% [9]. Нормализация показателей глюкозы при сочетании НТГ и НГН наблюдалась в 18% случаев, только при наличии НТГ – в 32% [9]. Повышенный интерес ученых к дисгликемии обусловлен также риском поражения микро- и макрососудов, а также нервной системы. Так, субдиабетическое нарушение углеводного обмена признано фактором риска макроваскулярных катастроф. Речь, в частности, идет о миокардиальном инфаркте, инсульте и внезапной сердечной смерти [11, 12]. Концентрация кардиального тропонина, являющегося маркером острого коронарного синдрома [13], также была достоверно повышена при НТГ и СД – 6,4 и 10,8% пациентов соответственно по сравнению с 3,7% эугликемических обследованных [14]. Приведенные данные позволили сделать вывод о повышении сердечно-сосудистого риска и субклиническом повреждении сердца при дисгликемии.

Таблица 1. Диагностика предиабетических состояний

Состояние	Уровень глюкозы крови, ммоль/л (мг/дл)	
	натощак	через два часа после еды
Нормогликемия	< 5,6 (< 100)	< 7,8 (< 140)
НГН	5,6–6,9 (100–125)	< 7,8 (< 140)
НТГ	< 5,6 (< 100)	7,8–11,0 (140–199)
НГН + НТГ	5,6–6,9 (100–125)	7,8–11,0 (140–199)

Таблица 2. Анализ распространенности нарушений метаболизма глюкозы по данным SIGT, NHANES III, NHANES 2005–2006

Показатель	SIGT	NHANES III	NHANES 2005–2006
Количество пациентов, абс.	1581	2014	1111
Возраст, лет	48,0 ± 0,3	55,0 ± 0,5	46,0 ± 1,0
Количество мужчин, %	42,0 ± 0,01	47,0 ± 1,1	49,0 ± 1,7
Индекс массы тела, кг/м ²	30,0 ± 0,2	27,0 ± 0,2	28,0 ± 0,2
HbA1c, %	5,4 ± 0,01	5,4 ± 0,02	5,3 ± 0,02
Нормогликемия, количество пациентов, %	62,1 ± 0,01	54,3 ± 1,5	59,1 ± 3,2
НГН, количество пациентов, %	18,0 ± 0,01	22,3 ± 1,4	21,8 ± 1,9
НТГ, количество пациентов, %	7,2 ± 0,007	6,4 ± 0,7	5,0 ± 0,9
НГН + НТГ, количество пациентов, %	8,2 ± 0,007	9,4 ± 0,9	9,0 ± 1,3
СД, количество пациентов, %	4,6 ± 0,005	7,6 ± 0,6	5,2 ± 0,7



Подтверждено также развитие микрососудистых осложнений при дисгликемии. Даже в отсутствие прогрессирования дисгликемии у 7,9% пациентов наблюдалось развитие ретинопатии. У больных СД частота встречаемости указанного осложнения составляет 12,6% [15]. Распространенность полинейропатии при НТГ – 13% случаев, НГН – 11%, манифестации СД – 28% случаев [16].

Следовательно, раннее нарушение углеводного обмена нельзя рассматривать как формальное, пограничное состояние перехода от нормогликемии к развитию СД. Дисгликемия сама по себе сопряжена с достоверным увеличением риска развития диабетических осложнений (нейропатии, ретинопатии) и ассоциированных с диабетом заболеваний (прежде всего сердечно-сосудистых). Поэтому, безусловно, наличие НТГ и НГН требует не только наблюдения за уровнем глюкозы пациентов, но и активных диагностических и лечебных мероприятий. Таким пациентам необходима также терапия артериальной гипертензии, дислипидемии и абдоминального ожирения. Эти заболевания часто сопутствуют дисгликемии и являются компонентами метаболического синдрома.

Рекомендации пациентам с СД 2 типа и предиабетом по сути аналогичны: немедикаментозная терапия, направленная на снижение массы тела [4, 17] (диета, повышение физической активности), и медикаментозная, направленная на лечение ожирения и коррекцию основного патогенетического звена СД 2 типа – инсулинорезистентности.

Таргетным препаратом для улучшения чувствительности к инсулину является метформин. Согласно существующим европейским, американским и российским стандартам он считается препаратом первой линии терапии СД 2 типа. Предиабетическая дисгликемия в большинстве стран не служит показанием для назначения препарата, однако в ряде национальных стандартов, например Польши, Турции и Филиппин, рекомендовано назначать метформин при пре-

диабете. Обоснованием послужили результаты исследований механизмов действия метформина.

Антигипергликемический эффект метформина связан со снижением инсулинорезистентности, что приводит к уменьшению выработки глюкозы в печени [18, 19]. Препарат также способствует увеличению утилизации глюкозы мышцами, не повышая продукцию лактата и улучшая связывание инсулина с рецептором инсулина, активируя фосфорилирование и повышая активность тирозинкиназы рецептора к инсулину [20]. В гепатоцитах метформин активирует рецептор инсулина независимо от инсулина, что обусловлено влиянием на субстрат инсулинового рецептора [21]. Предполагают, что препарат воздействует на аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМПК) – сенсор клеточной энергетики, активируемый при метаболическом стрессе. Вследствие активации АМПК продукция глюкозы печенью подавляется. Это способствует улучшению чувствительности к инсулину и утилизации глюкозы мышцами, а также окислению жирных кислот. На активность АМПК также могут влиять физическая активность, отдельные гормоны, цитокины и медикаменты [22]. Активация метформином АМПК носит дозозависимый характер. Она приводит к подавлению ацетил-КоА-карбоксилазы и уменьшению экспрессии синтазы жирных кислот в гепатоцитах [23]. Препарат способен увеличивать инсулиннезависимую утилизацию глюкозы печенью [24]. Еще один механизм действия метформина обусловлен влиянием на инкретинзависимые механизмы регуляции метаболизма глюкозы. Установлено, что препарат увеличивает концентрацию инкретина, в первую очередь глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), в значительной степени обуславливающего прандиальный инсулиновый ответ [25, 26]. Этот механизм можно объяснить и снижающейся под действием метформина активностью дипептидилпептидазы 4 – физиологического инактиватора

ГПП-1 [26]. Метформин также может вызывать активацию экспрессии ГПП-1-рецепторов на поверхности бета-клеток поджелудочной железы [27].

Метформин положительно влияет на гомеостаз глюкозы путем коррекции инсулярных нарушений вследствие островковых амилоидных отложений. Известно, что накопление амилоида приводит к уменьшению массы бета-клеток. В результате снижается продукция инсулина. Препарат уменьшает активность и накопление этого белка [28].

Таким образом, положительное влияние метформина на метаболизм глюкозы не ограничивается коррекцией инсулинорезистентности. Он оказывает воздействие и на второй важнейший патогенетический механизм развития СД 2 типа и дисгликемии – нарушение синтеза инсулина, как базального (через островковый амилоид), так и стимулированного (через ГПП-1).

Кроме того, доказана способность метформина подавлять липогенез через независимые от аденозинмонофосфата пути регуляции формирования адипоцитов.

Метформин положительно влияет на процессы остеогенной дифференцировки. Следовательно, может быть перспективным в терапии остеопороза и переломов костей [29, 30].

Как было отмечено выше, лица с НТГ и/или НГН относятся к группе высокого риска развития не только СД, но и сердечно-сосудистых патологий. Эффективность метформина в улучшении прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний продемонстрирована в исследовании UKPDS [31]: зафиксировано клинически значимое снижение риска целого ряда неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смертности от всех причин. За десять лет наблюдения отмечено уменьшение риска развития инфаркта миокарда на 39% [31]. Вне зависимости от уровня HbA1c метформин снижал частоту смертей, ассоциированных с СД, и инфарктов миокарда [32]. Ре-

эндокринология



зультаты еще одного плацебоконтролируемого исследования также подтвердили улучшение прогноза относительно развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов, получавших метформин [33].

Проводимое в настоящее время мультицентровое проспективное исследование GLINT должно окончательно установить степень эффективности метформина в профилактике сердечно-сосудистых исходов у лиц с предиабетом [34]. На данный момент собрана большая доказательная база в отношении антидиабетической эффективности метформина на стадии предиабета. Характеристика наиболее масштабных работ представлена в табл. 3 [35].

Наиболее интересным и продолжительным было исследование DPP [10], в котором приняло участие более 3 тыс. лиц с НТГ и, как следствие,

очень высоким риском развития СД. Первая группа помимо выполнения стандартных рекомендаций по изменению образа жизни получила метформин, вторая – только немедикаментозное лечение. Контрольную группу составили лица с НТГ, получавшие плацебо. В основной части исследования (три года наблюдения) установлено, что по сравнению с группой плацебо риск манифестации СД в группе метформина снизился на 31%, в группе интенсивной модификации образа жизни – на 58%. Особый интерес вызывает анализ эффективности метформина внутри группы. Показано, что риск развития диабета снижался в большей степени у молодых участников исследования – пропорционально индексу массы тела и уровню глюкозы. Эффект терапии метформином у данных лиц оказался сравним с эффектом

интенсивной модификации образа жизни [10]. По окончании этой части исследования DPP наблюдение за пациентами было продолжено (исследование DPP OS, длительность – семь лет). Результаты исследования DPP OS продемонстрировали, что сочетание метформина и интенсивной модификации образа жизни способствует снижению риска развития диабета на 13%. В отсутствие метформина указанный риск увеличился на 5% [36].

Таким образом, изменение образа жизни и прием метформина ассоциируются с достоверным уменьшением риска манифестации СД (34 и 18% соответственно) по сравнению с плацебо [36].

Аналогичные исследования A. Ramachandran и соавт. с участием более 500 лиц с предиабетом показали сопоставимый эффект метформина и изменения образа

Таблица 3. Исследование эффективности метформина в профилактике СД при НТГ

Исследование/ исследователь (страна)	Количество участников, абс.	Продолжительность исследования, лет	Терапия в контрольной группе	Терапия в основной группе	Риск развития СД, %
DPP (США) [10]	3234	3,0	Плацебо + стандартные рекомендации по изменению образа жизни	Метформин + стандартные рекомендации по изменению образа жизни	-31,0
				Рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-58,0
DPP Outcome Study (США) [36]	2766	5,7	Плацебо + рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	Метформин 1700 мг/сут + рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-13,0
				Рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	+5,0
IDPP (Индия) [9, 37]	531	2,5	Стандартные рекомендации по изменению образа жизни	Метформин + стандартные рекомендации по изменению образа жизни	-26,0
				Метформин + рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-28,0
				Рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-29,0
Y. Wenyng и соавт. (Китай) [38]	321	3,0	Стандартные рекомендации по изменению образа жизни	Метформин	-88,0
				Акарбоза	-87,0
				Рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-43,0
С.L. Li и соавт. (Китай) [39]	70	1,0	Плацебо	Метформин	-66,0
M.Z. Iqbal Hydrie и соавт. (Пакистан) [40]	317	1,5	Стандартные рекомендации по изменению образа жизни	Метформин	-76,5
				Рекомендации по интенсивному изменению образа жизни	-71,0
CANOE (Канада) [41]	207	3,9	Плацебо	Метформин 500 мг два раза в сутки + росиглитазон 2 мг два раза в сутки	-66,0



жизни. За два с половиной года риск развития СД в группах метформина, изменения образа жизни, метформина и модификации образа жизни снизился на 26,4, 28,5 и 28,2% соответственно по сравнению с контрольной группой [37].

В другом трехлетнем исследовании, проведенном Y. Wenyang и соавт., получены одинаковые результаты в отношении снижения риска развития СД при терапии метформином и ингибитором альфа-глюкозидазы акарбозой: 88 и 87% соответственно. Интенсивное изменение образа жизни способствовало сокращению указанного риска только на 43% [38]. Протективные свойства метформина при НТГ подтверждены С.Л. Ли и соавт. [39]. Снижение риска развития СД в основной группе

по сравнению с группой плацебо составило 66%.

M.Z. Iqbal Hydrie и соавт. у более чем трехсот человек с дисгликемией зафиксировали уменьшение риска развития СД в группах метформина и интенсивной модификации образа жизни – на 76,5 и 71% соответственно [40]. Интересные результаты получены и в исследовании CANOE. Эффект метформина в сочетании с ризиглитазоном по снижению риска развития СД при НТГ превосходил эффект плацебо – 66% [41]. Приведенные данные стали поводом внесения изменений в отечественные рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [3]. Именно поэтому пациентам группы риска развития СД 2 типа помимо активного

изменения образа жизни (диеты и регулярной физической активности) показана также терапия метформином. Лицам с НТГ и НГН метформин назначается в дозе 250–850 мг два раза в сутки, особенно пациентам моложе 60 лет с индексом массы тела > 30 кг/м² [3].

Сказанное выше позволяет утверждать, что единственным способом кардинально изменить ситуацию с катастрофическим ростом заболеваемости СД и ассоциированной с ним патологией является его профилактика. На стадии предиабета доказанной эффективностью в отношении снижения риска развития СД 2 типа среди медикаментозных методов лечения обладает только метформин. Препарат хорошо зарекомендовал себя на протяжении многих лет применения. ●

Литература

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 7th ed., 2015.
2. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 6–11.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2015.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes –2014 // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. Suppl. 1. P. S31–33.
5. Merlotti C., Morabito A., Pontiroli A.E. Prevention of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 8. P. 719–727.
6. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 3. P. 753–759.
7. Rhee M.K., Herrick K., Ziemer D.C. et al. Many Americans have pre-diabetes and should be considered for metformin therapy // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 1. P. 49–54.
8. Buysschaert M., Bergman M. Definition of prediabetes // Med. Clin. North Am. 2011. Vol. 95. № 2. P. 289–297.
9. Ramachandran A., Arun N., Shetty A.S., Snehalatha C. Efficacy of primary prevention interventions when fasting and postglucose dysglycemia coexist: analysis of the Indian Diabetes Prevention Programmes (IDPP-1 and IDPP-2) // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2164–2168.
10. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
11. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose // Am. J. Cardiol. 2011. Vol. 108. № 3. Suppl. P. 3B–24B.
12. Rydén L., Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities // Diab. Vasc. Dis. Res. 2012. Vol. 9. № 3. P. 170–176.
13. Dingisser R., Cairns C., Christ M. et al. Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED // Am. J. Emerg. Med. 2012. Vol. 30. № 8. P. 1639–1649.
14. Selvin E., Lazo M., Chen Y. et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage // Circulation. 2014. Vol. 130. № 16. P. 1374–1382.
15. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program // Diabet. Med. 2007. Vol. 24. № 2. P. 137–144.
16. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 3. P. 464–469.
17. Paulweber B., Valensi P., Lindström J. et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes // Horm. Metab. Res. 2010. Vol. 42. Suppl. 1. P. S3–36.
18. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G. et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. № 9. P. 550–554.
19. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses // Diab. Vasc. Dis. Res. 2008. Vol. 5. № 3. P. 157–167.
20. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. № 9. P. 574–579.
21. Gunton J.E., Delhanty P.J., Takahashi S., Baxter R.C. Metformin rapidly increases insulin receptor activation



- in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. № 3. P. 1323–1332.
22. Luo Z., Zang M., Guo W. AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth // Future Oncol. 2010. Vol. 6. № 3. P. 457–470.
 23. Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 108. № 8. P. 1167–1174.
 24. Yoshida T., Okuno A., Tanaka J. et al. Metformin primarily decreases plasma glucose not by gluconeogenesis suppression but by activating glucose utilization in a non-obese type 2 diabetes Goto-Kakizaki rats // Eur. J. Pharmacol. 2009. Vol. 623. № 1–3. P. 141–147.
 25. Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 3. P. 489–494.
 26. Green B.D., Irwin N., Duffy N.A. et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the anti-diabetic effects of glucagon-like peptide-1 // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 547. № 1–3. P. 192–199.
 27. Thondam S.K., Cross A., Cuthbertson D.J. et al. Effects of chronic treatment with metformin on dipeptidyl peptidase-4 activity, glucagon-like peptide 1 and ghrelin in obese patients with type 2 diabetes mellitus // Diabet. Med. 2012. Vol. 29. № 8. P. e205–210.
 28. Hull R.L., Shen Z.P., Watts M.R. et al. Long-term treatment with rosiglitazone and metformin reduces the extent of, but does not prevent, islet amyloid deposition in mice expressing the gene for human islet amyloid polypeptide // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 7. P. 2235–2244.
 29. Gu Q., Gu Y., Yang H., Shi Q. Metformin enhances osteogenesis and suppresses adipogenesis of human chorionic villous mesenchymal stem cells // Tohoku J. Exp. Med. 2017. Vol. 241. № 1. P. 13–19.
 30. Chen S.C., Brooks R., Houskeeper J. et al. Metformin suppresses adipogenesis through both AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent mechanisms // Mol. Cell. Endocrinol. 2017. Vol. 440. P. 57–68.
 31. 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.
 32. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
 33. Kooy A., de Jager J., Lehert P. et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. 2009. Vol. 169. № 6. P. 616–625.
 34. Glucose Lowering in Non-diabetic hyperglycaemia Trial // www.dtu.ox.ac.uk/GLINT/.
 35. Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention // Drugs. 2015. Vol. 75. № 10. P. 1071–1094.
 36. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler W.C., Fowler S.E. et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9702. P. 1677–1686.
 37. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S. et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) // Diabetologia. 2006. Vol. 49. № 2. P. 289–297.
 38. Wenying Y., Lixiang L., Jinwu Q. et al. The preventive effect of acarbose and metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicenter prospective study // Chin. J. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 17. P. 131–134.
 39. Li C.L., Pan C.Y., Lu J.M. et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance // Diabet. Med. 1999. Vol. 16. № 6. P. 477–481.
 40. Iqbal Hydrie M.Z., Basit A., Shera A.S., Hussain A. Effect of intervention in subjects with high risk of diabetes mellitus in Pakistan // J. Nutr. Metab. 2012. Vol. 2012. ID 867604.
 41. Zinman B., Harris S.B., Neuman J. et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9735. P. 103–111.

Subdiabetic Hyperglycemia: a Strategy for Preventing Diabetes Mellitus

V.I. Novikov, K.Yu. Novikov

FSBEI HE 'Smolensk State Medical University'

Contact person: Vladimir Ivanovich Novikov, endo@smolgm.ru

Usually, impaired glucose metabolism develops many years before overt manifestations of diabetes mellitus. A risk of developing type 2 diabetes mellitus exists in approx. 70% persons with impaired fasting glycemia and glucose tolerance. Moreover, such conditions per se are associated with damaged micro- and macrovessels as well as nervous system.

Previous studies evidence about necessity and efficacy of treating dysglycemia at prediabetes stage.

Metformin holds a central place in medicated correction of such conditions. Efficacy and safety of metformin was proved by the results from multiple studies.

Key words: prediabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycemia, metformin

Эндокринология



Современный взгляд на роль селена в физиологии и патологии щитовидной железы

Е.В. Бирюкова

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

В статье рассматриваются функции селена – незаменимого микроэлемента в организме человека. Селен обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, принимает участие во многих обменных реакциях. Биологическая активность селена связана с селензависимыми протеинами (дейодиназами, глутатионпероксидазами, тиоредоксин редуктазами). Приводятся данные о роли соединений селена в метаболических процессах и развитии тиреоидной патологии, в частности данные клинических и эпидемиологических исследований об участии селена и йода в метаболизме тиреоидных гормонов.

Ключевые слова: селен, селенодефицит, селенопротеины, антиоксидантная система, глутатионпероксидазы, дейодиназы, заболевания щитовидной железы

Введение

Микроэлементы – химические вещества, находящиеся в организме в очень малых количествах, в частности, их содержание не превышает 0,005% массы тела, концентрация в тканях составляет не более 0,000001%. Концентрация микроэлементов строго сбалансирована и поддерживается гомеостазом. Баланс микроэлементов обеспечивает реализацию жизненно важных функций организма.

Микроэлементы участвуют во всех биохимических процессах (окислительно-восстановительных реакциях, свободнорадикальном окислении, дифференцировке, росте тканей и т.д.). Они также необходимы для биосинтеза некоторых гормонов, витаминов и других биологически активных

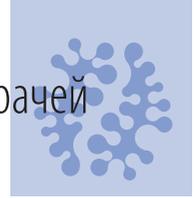
веществ, участвуют в их метаболизме, влияют на активность ферментов (как часть каталитических центров ряда ферментов или конкурентный ингибитор ферментов) и белков-переносчиков [1–3].

В особую группу выделяют незаменимые (эссенциальные) микроэлементы (железо, йод, медь, селен, марганец, цинк, кобальт, молибден, хром, фтор). Их экзогенное поступление необходимо для нормальной жизнедеятельности организма [4–6].

Длительный дефицит или избыток микроэлементов может приводить к развитию эндемических заболеваний, среди которых наиболее изучены йододефицитные – самая распространенная патология щитовидной железы (ЩЖ). К йододефицитным заболеваниям, согласно

определению Всемирной организации здравоохранения, относятся все патологические состояния, которые развиваются в популяции в результате йодного дефицита и могут быть предотвращены при нормализации потребления йода [7–9]. Физиологическая доза йода составляет 150–200 мкг/сут, безопасная – до 1000 мкг/сут. Потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния. Так, она повышается в период беременности и лактации, а также полового созревания (табл. 1).

Йод оказывает непосредственное влияние на функционирование ЩЖ. Без этого микроэлемента невозможен биосинтез тиреоидных гормонов: тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), участвующих в регуляции метаболических процессов. Тиреоидные гормоны также важны для нормального развития центральной нервной системы в онтогенезе и раннем постнатальном периоде [8, 10]. Они участвуют в критических процессах репликации клеток, необходимых для роста мозга, обеспечивают дифференцировку нервных клеток, рост аксонов, дендритов, миелинизацию и синаптогенез в развивающемся мозге. Дефицит йода неблагоприятно отражается на репродуктивном здоровье женщины. Он ассоциируется с риском развития бесплодия, невынашивания беременности и мертворождения [1–13]. Необходимо отметить, что в отличие от йододефицитных заболева-



ний эндемия зоба характеризуется смешанным генезом, обусловленным разнообразием и сложным взаимодействием внешних факторов [14–17].

На метаболизм йода оказывают влияние многие микроэлементы, в первую очередь селен. Это основной молекулярный синергист йода [18–20].

Селен участвует в окислительно-восстановительных реакциях, реакциях дыхательной цепи, пентозофосфатном цикле, цикле лимонной кислоты и перекисном окислении липидов, регуляции клеточного роста и апоптоза, секреции и метаболизме тиреоидных гормонов, иммунных процессах [3, 4, 21–23].

Как и йод, селен необходим для нормального функционирования ЩЖ и поддержания тиреоидного метаболизма [10, 18, 24]. В настоящее время обсуждается роль селена в метаболических процессах, подчеркивается целесообразность нормализации его уровня при различных заболеваниях [14, 20, 21, 25–27].

Содержание селена в организме человека составляет 10–20 мг [6], при этом около 80% микроэлемента присутствует в виде селеноцистеина. В физиологических условиях селен в селеноцистеине почти полностью ионизирован и, следовательно, является чрезвычайно эффективным биологическим катализатором [1, 14, 18].

Установлено, что спектр биологической активности селена преимущественно связан с селенозависимыми протеинами, к которым относятся оксидоредуктазы (дейодиназы, три изоформы), глутатионпероксидазы (семь изоформ), тиоредоксин редуктазы (три изоформы), селенопротеины P, W, T, M [10, 14, 28, 29].

Селен является частью системы «глутатионпероксидазы – тиоредоксин редуктазы» (GPx/TrxR) [6, 7, 30]. Система GPx/TrxR участвует в антиоксидантной защите организма, регуляции таких процессов, как клеточная пролиферация, дифференцировка, транскрипция генов, репарация ДНК и апоптоз [26, 27].

В ЩЖ экспрессированы несколько глутатионпероксидаз (GPx1, GPx3 и GPx4), участвующих в метаболизме тиреоидных гормонов и обеспечивающих защиту клеток от повреждающего действия перекиси водорода (H_2O_2) и свободных радикалов [19, 31]. Каждая глутатионпероксидаза способна восстанавливать потенциально опасные реактивные формы кислорода (например, H_2O_2 и гидроперекиси липидов) до безвредных соединений (воды и спирта), что препятствует образованию новых свободных радикалов.

Глутатионпероксидаза – это селензависимый фермент, поэтому ее активность напрямую зависит от содержания селена в крови [10, 18, 32]. Дефицит селена приводит к снижению ее активности, а введение селена – к повышению таковой. При глубоком дефиците селена синтез указанных белков не происходит [6, 31].

Тиоредоксин редуктаза также играет важную роль в антиоксидантных процессах. Кроме того, она участвует в регулировании некоторых факторов транскрипции (NF-kB, Ref-1, P53) и экспрессии некоторых генов [26, 33, 34].

Семейство селеносодержащих оксидоредуктаз представлено тремя типами йодтиронин дейодиназ (D1, D2, D3) (рис. 1) [19]. Следует отметить, что дейодиназы отличаются тканевой и органной специфичностью (табл. 2) [24, 29]. Так, D1 в основном экспрессирована

Таблица 1. Нормы ежедневного потребления йода

Группа	Потребность в йоде, мкг
Дети до года	90
Дети 2–6 лет	110–130
Дети 7–12 лет	130–150
Подростки и взрослые	150–200
Беременные и кормящие женщины	250–300

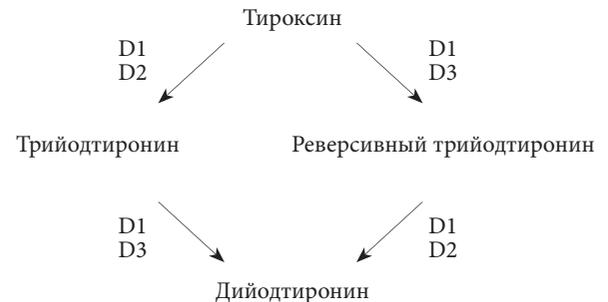


Рис. 1. Метаболизм тиреоидных гормонов под действием селенодейодиназ

в печени, почках, ЩЖ и гипофизе, D2 – в ЩЖ, сердце, центральной нервной системе, гипофизе, скелетной мускулатуре, бурой жировой ткани и плаценте, D3 – в матке (во время беременности), плаценте, а также печени, головном мозге и коже эмбриона [10, 31, 33]. В условиях дефицита селена из селенозависимых белков именно дейодиназы приоритетно обеспечиваются селеном [29, 32]. При этом экспрессия D1 в ЩЖ остается прежней или незначительно повышается, экспрессия D1 и D3 поддерживается на прежнем уровне в головном мозге и плаценте,

Таблица 2. Характеристики селенодейодиназ человека

Показатель	D1	D2	D3
Монодейодирование	По наружному и внутреннему кольцу	По наружному кольцу	По внутреннему кольцу
Локализация	Клеточная мембрана	Эндоплазматический ретикулум	Клеточная мембрана
Распределение в тканях	Печень, почки, щитовидная железа, гипофиз (?)	Центральная нервная система, щитовидная железа, кожа, гипофиз, бурая жировая ткань, скелетная мускулатура, миокард	Плацента, центральная нервная система, скелетные мышцы
Изменение активности при увеличении концентрации Т3	Увеличение	Уменьшение	Увеличение



Таблица 3. Уровень обеспеченности организма селеном

Уровень обеспеченности селеном	Концентрация в сыворотке крови	
	мкг/л	мкмоль/л
Оптимальный	101,0–135,0	1,26–1,71
Субоптимальный	65,0–100,0	0,81–1,25
Недостаточный	< 65,0	< 0,81

несмотря на то что в других органах и тканях экспрессия D1 снижается [19].

Экспериментальные модели с использованием трансгенных мышей, лишенных возможности экспрессировать тот или иной тип дейодиназ, подтвердили ключевую роль ферментов в физиологии тиреоидных гормонов. В частности, у мышей, лишенных способности экспрессировать D1, выявлялись аномальные концентрации тиреоидных гормонов и их метаболитов. Это свидетельствовало об участии фермента в регулировании запасов йода в организме. У D2-редуцированных мышей отмечались нарушения слуха, термогенеза и развития мозга, у D3-редуцированных мышей – снижение жизнеспособности и фертильности, задержка роста, уменьшение уровня T3 и повышение – T4 [10].

Основной внеклеточный источник селена – селенопротеин P (до 6–7 мкг селена/дл плазмы). Его роль заключается в транспортиров-

ке селена в разные ткани, главным образом в ткани головного мозга [22, 26]. Селенопротеин P обнаруживается не только в плазме крови, но и в эндотелии сосудов. Считается, что его недостаток может быть причиной одного из субтипов шизофрении. Селенопротеин P также выступает в качестве антиоксиданта, защищая эндотелиальные клетки от повреждений свободными радикалами (пероксинитритом и др.). Селенопротеин W необходим для нормального метаболизма мышц. Функции других селенопротеинов менее изучены [1, 3].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, норма суточного потребления селена составляет 50–200 мкг, однако оптимальной для поддержания стабильной активности селеноэнзимов является доза 50–70 мкг (70 мкг для взрослых мужчин и 55 мкг для взрослых женщин) [2, 6, 32, 35]. Селен поступает в организм преимущественно с пищей. Микроэлемент содержится в продуктах растительного и животного происхождения (сливочном масле, яйцах, мясных продуктах, рыбе, моллюсках, капусте, шпинате, чесноке, ростках пшеницы, бразильских орехах, семечках подсолнуха и коричневом рисе). Несмотря на небольшую суточную потребность, обычный пищевой рацион не обеспечивает достаточного поступления селена

в организм, к тому же этот микроэлемент может плохо усваиваться [1, 3]. Поэтому рекомендуется принимать препараты селена дополнительно [1, 24, 32, 36].

В ходе ряда исследований были установлены референсные значения концентрации селена в сыворотке крови (табл. 3) [10]. Считается, что оптимальная обеспеченность организма селеном достигается при его концентрации в сыворотке крови от 101 до 135 мкг/л (1,26–1,71 мкмоль/л). При уровне менее 65 мкг/л (< 0,81 мкмоль/л) могут развиваться различные нарушения.

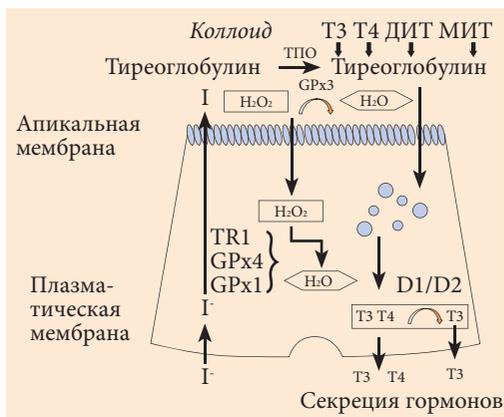
Дефицит селена наблюдается гораздо чаще, чем принято считать [1, 6, 18, 32]. В настоящее время его испытывают около 80% населения России. Установлено, что средний россиянин в сутки потребляет с пищей всего 25–30 мкг селена. При оценке уровня обеспеченности селеном у 87% жителей Москвы и Московской области его концентрация в сыворотке крови находилась в субоптимальном диапазоне – 96–100 мкг/л [37].

Глубокий дефицит селена встречается очень редко. Умеренный – часто отмечается у беременных. Во время беременности уменьшаются концентрация селена и активность глутатионпероксидазы (концентрация селена в первом триместре – 65 мкг/л, в третьем – 50 мкг/л). Повышенная потребность в селене во время беременности обусловлена необходимостью максимально повысить активность глутатионпероксидазы в плазме, а также насытить селенопротеинами ткани плода. Установлено, что дефицит селена у женщин может приводить к бесплодию, невынашиванию беременности, синдрому задержки внутриутробного развития плода и преэклампсии [3, 11].

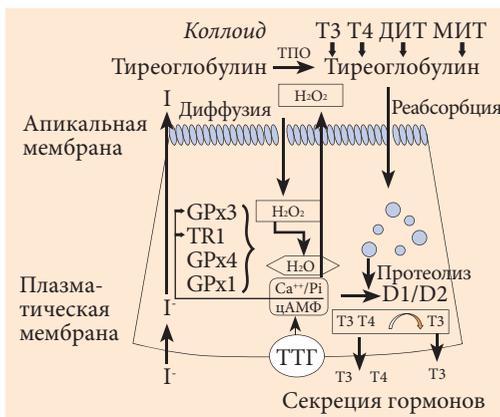
Роль селена и йода в метаболизме тиреоидных гормонов

Йод поступает в ЩЖ из крови в форме йодида. Для биосинтеза тиреоидных гормонов необходимо окисление йодида до его

Исходное состояние

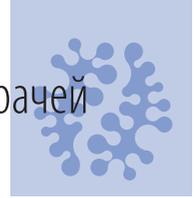


ТПГ-стимулированное состояние



Примечание. Ca⁺⁺ – ионы кальция, I – молекулярный йод, I⁻ – ионы йода, Pi – органический фосфор, TR1 – тиреоредуксинредуктаза 1-го типа, ДИТ – дийодтиронин, МИТ – моноидотиронин, цАМФ – циклическая аденозинмонофосфатаза.

Рис. 2. Роль селенозависимых протеинов в синтезе и метаболизме тиреоидных гормонов



активной формы с последующим йодированием тирозильных остатков тиреоглобулина. Окисление йодида на апикальной части тиреоцитов в просвете фолликула протекает очень быстро и катализируется тиреопероксидазой (ТПО). H_2O_2 выступает в качестве окисляющего агента, активизирует ТПО и таким образом запускает процесс йодирования тиреоглобулина [10, 14]. Последний контролируется глутатионпероксидазой – под действием этого фермента происходит восстановление H_2O_2 до H_2O . Образовавшаяся на поверхности тиреоцитов H_2O_2 используется в реакциях йодирования, а внутриклеточная H_2O_2 разрушается антиоксидантными ферментами, такими как глутатионпероксидаза, тиоредоксин и каталаза (рис. 2) [18, 22]. Предполагают, что тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует йодирование тиреоглобулина именно за счет увеличения продукции H_2O_2 .

Образование H_2O_2 , необходимой для биосинтеза тиреоидных гормонов и в то же время потенциально опасной для тиреоцитов, регулируется ТТГ через сложную систему вторичных мессенджеров (фосфолипазный каскад) и скорее всего является одним из механизмов ограничения синтеза гормонов ЩЖ при достаточном количестве йода [14, 19].

Из селенозависимых белков в ЩЖ человека наиболее активно экспрессируется экстрацеллюлярная, или плазматическая, глутатионпероксидаза (GPx3), которая и определяет повышенное содержание селена в этом органе [10]. В отсутствие ТТГ секреция GPx3 тиреоцитами приводит к сокращению количества доступной для реакций йодирования H_2O_2 . И наоборот, в присутствии ТТГ снижается активность GPx3, как следствие, увеличивается количество доступной H_2O_2 . В то же время внутри тиреоцитов растет концентрация GPx3, таким образом усиливается защита от окислительного стресса, индуцированного синтезом тиреоидных гормонов (см. рис. 2) [23, 26].

При дефиците селена снижается активность глутатионпероксидазы, вследствие чего накапливается избыточное количество H_2O_2 и увеличивается активность ТПО [23]. Во-первых, это подтверждает, что система глутатионпероксидазы занимает центральное место в процессе йодирования, во-вторых, что интратиреоидное содержание селена определяет ее активность.

Важнейший путь метаболизма тиреоидных гормонов – последовательное отщепление атомов йода (дейодирование) осуществляется при участии специфических ферментов – селенодейодиназ (D1, D2 и D3). Дейодиназы имеют особую биологическую значимость в последовательной трансформации молекулы T4 – активации (D1 и D2) и инактивации (D3) с образованием активного и реверсивного T3. Считается, что в норме около 80–90% активного T3 образуется за счет дейодирования по наружному кольцу T4 дейодиназами (D1 и D2). Инактивация тиреоидных гормонов осуществляется путем дейодирования их внутреннего кольца с помощью D3 [22, 28].

В активном центре дейодиназ находится селеноцистеин (рис. 3). Некоторые авторы считают, что селен, входящий в состав селеноцистеина, является акцептором йода при дейодировании [19, 24]. Интересно, что замена селеноцистеина в молекуле D1 на цистеин приводит к значительному снижению активности фермента – более чем в 100 раз [26]. Несмотря на основные механизмы регуляции синтеза селенодейодиназ (ТТГ, тиреоидные гормоны, циклическая аденозинмонофосфатаза), уровень селена прямо влияет на их активность и косвенно – на метаболические процессы через синтез активного T3 [22, 27, 32].

Таким образом, селен необходим для проявления каталитической активности дейодиназ. Его содержание в крови оказывает прямое регулирующее воздействие на экспрессию этих ферментов. Однако

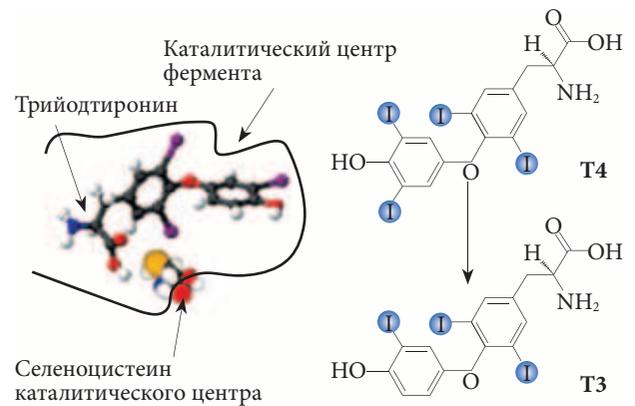


Рис. 3. Активный центр дейодиназ содержит селеноцистеин

механизм такого воздействия до конца не ясен [28].

Дефицит селена и функциональное состояние щитовидной железы

Связь между обеспеченностью организма селеном и функциональным состоянием ЩЖ изучалась во многих работах [5, 18, 25]. Исследование биохимических ассоциаций между йодом и селеном в процессе метаболизма тиреоидных гормонов показало, что дефицит селена может усиливать действие йодного дефицита [5, 10, 13, 14, 19, 38].

Недостаточный уровень селена ассоциируется со снижением синтеза ферментов, принимающих участие в синтезе и метаболизме тиреоидных гормонов. При этом добавление йода не компенсирует указанный дефект [11, 25].

Селенозависимые ферменты связаны с функционированием иммунной системы, поэтому снижение их активности может отрицательно повлиять на локальные воспалительные реакции в ЩЖ. Негативное влияние дефицита селена на состояние ЩЖ подтверждено в ряде экспериментальных работ [10, 15, 28, 39].

Дефицит йода приводит к повышению уровня ТТГ. Длительная стимуляция ТТГ йодирования тиреоглобулина неизбежно приводит к повышению продукции H_2O_2 и токсическому влиянию последней на тиреоидный эпителий.



Из-за снижения активности селенопротеинов, в частности глутатионпероксидазы, антиоксидантная защита тиреоидных клеток ослабевает и избыток H_2O_2 накапливается в тиреоцитах [14, 30, 32]. Цитотоксическое воздействие H_2O_2 на ткань ЩЖ усиливается (рис. 4). В очаге некроза, возникшем вследствие избытка H_2O_2 , макрофаги усиленно продуцируют трансформирующий ростовой фактор бета. Такие сдвиги способствуют пролиферации фибробластов на фоне снижения пролиферации тиреоцитов, что способствует развитию фиброза и препятствует восстановлению тиреоидной ткани [39]. При этом последние два процесса, как показано в эксперименте на крысах, в большей степени обусловлены дефицитом селена [15]. У животных, имеющих дефицит селена, выявлено снижение конверсии T4 в T3, которое ассоциировалось с развитием гипотиреоза [26, 34]. Эксперименты на животных моделях показали, что дефицит селена обуславливает снижение активности внутриклеточной глутатионпероксидазы и таким образом способствует цитоплазматическому йодированию белков при наличии H_2O_2 , тогда как при достаточном количестве этого микроэлемента йодирование ограничено только апикальным полюсом тиреоцитов. Аномальное йодирование внутриклеточных белков может приводить к апоптозу клеток или формированию необычных эпитопов,

распознаваемых иммунной системой как чужеродные [10, 26, 32]. В культурах человеческих фолликулов ЩЖ, в которых индуцировали апоптоз высокими дозами H_2O_2 , йода или трансформирующего ростового фактора бета, низкие дозы селена способствовали повышению активности глутатионпероксидазы, в результате снижался апоптоз тиреоцитов [14, 32]. Результаты лабораторных исследований были подтверждены результатами клинических исследований. Q. Wu и соавт. доказали, что дефицит селена коррелирует с повышенным риском заболеваний ЩЖ [16]. В масштабном исследовании оценивалась распространенность тиреоидной патологии (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, зоб) в двух провинциях Китая, различающихся по уровню содержания селена в почве и растениях. В зависимости от содержания селена в крови участники были рандомизированы на две группы: с адекватным ($n = 3038$) и низким ($n = 3114$) селеновым статусом (медиана концентрации селена в группах различалась почти вдвое – 103,6 против 57,4 мкг/л, $p = 0,001$). Распространенность патологии ЩЖ была достоверно ниже в группе с адекватным селеновым статусом – 18 против 30,5% в группе с низким селеновым статусом ($p < 0,001$). Авторы подчеркнули, что восполнение дефицита селена способно снизить риск развития заболеваний ЩЖ у лиц с низким

селеновым статусом, обусловленным местом проживания.

H. Derumeaux и соавт. отметили, что потребление селена снижало риск развития зоба. Было сделано предположение, что селен может оказывать протективное действие в отношении аутоиммунных заболеваний ЩЖ [40].

При проведении профилактики и терапии йододефицитных заболеваний следует учитывать взаимодействие йода и селена в синтезе и метаболизме тиреоидных гормонов [5, 29, 19]. Исследования, анализирующие долгосрочные результаты профилактики йододефицита с помощью применения йодированной соли без восполнения селенодефицита, показали, что последний может провоцировать рост титра анти тиреоидных антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ) и, как следствие, развитие аутоиммунных процессов [41–43]. Селенодефицит усиливает цитотоксическое воздействие на ткань ЩЖ H_2O_2 как побочного продукта синтеза тиреоидных гормонов. Это может способствовать увеличению титра анти тиреоидных антител и в конечном счете развитию аутоиммунных тиреопатий [18, 32].

В других работах наблюдалась тенденция к уменьшению риска развития гипотиреоза у беременных с высокой концентрацией АТ-ТПО в крови (группа риска преждевременного прерывания беременности) на фоне приема селена [12, 13]. Механизмы влияния селена на АТ-ТПО объясняют его способностью модифицировать воспаление и иммунные реакции, подавлять выделение цитокинов, а также повышать активность селенозависимых белков, уменьшая выраженность локальных воспалительных реакций [14, 23, 32]. Дополнительный прием селена в дозе, соответствующей суточной потребности, на протяжении 6–12 месяцев приводил к достоверному снижению титра АТ-ТПО, способствовал уменьшению выраженности аутоиммунного процесса и улучшению эхоструктуры ЩЖ (по данным ультразвукового исследования) [13, 23, 25, 40, 42].

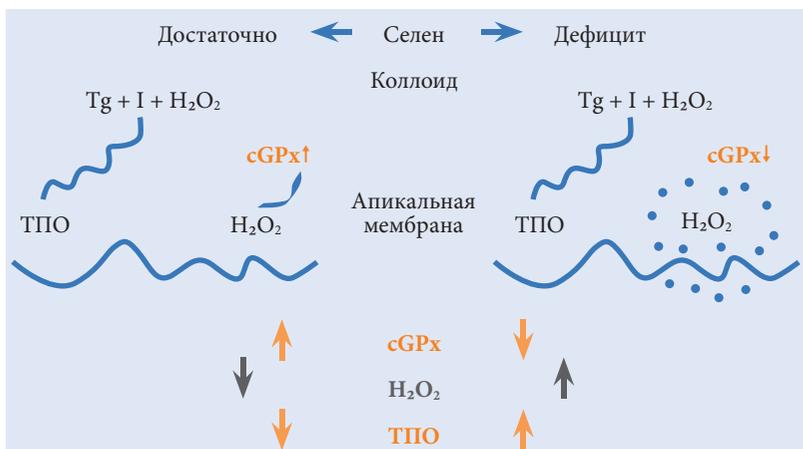
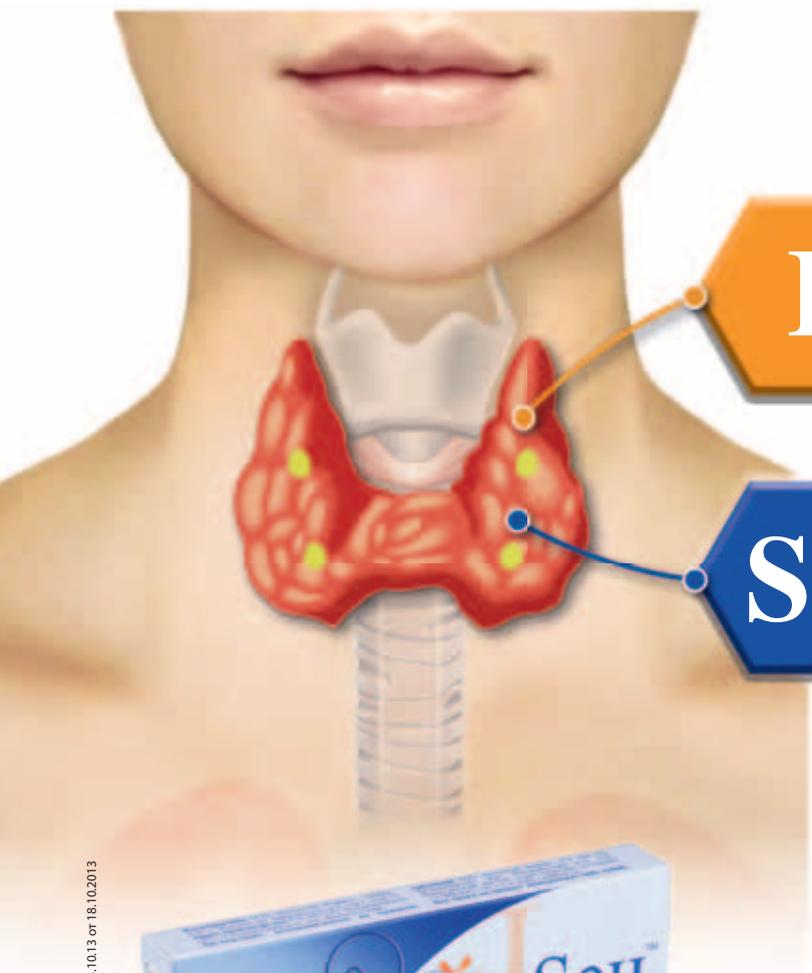


Рис. 4. Влияние дефицита селена на ЩЖ

ЙоСен®

БАЛАНС ЙОДА И СЕЛЕНА
для нормальной работы
щитовидной железы



I

ЙОД:
"сырье" для синтеза
гормонов ЩЖ

Se

СЕЛЕН: Необходим для
антиоксидантной защиты
клеток щитовидной железы.
Участвует в метаболизме
тиреоидных гормонов в
тканях и органах



I

150 мкг

Se

75 мкг

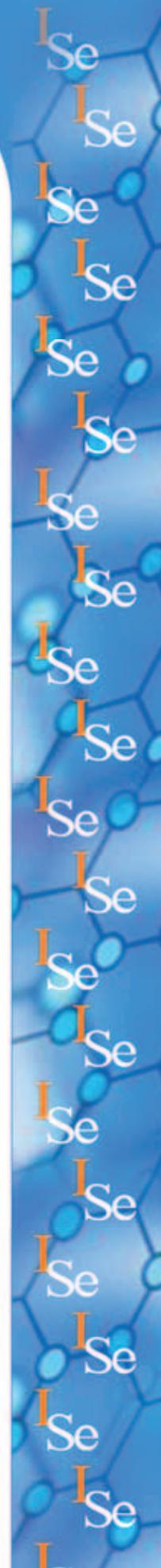
НАТУРАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА
С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

OMNIFARMA

сайт: www.ofm-pharma.ru

Свидетельство о государственной регистрации №РЛН.77.99.11.003.Е.008344.10.13 от 18.10.2013

Информация для специалистов
Биологически активная добавка. Не является лекарственным средством.
Реклама





Метаанализ данных 16 контролируемых исследований, проведенный J. Wichman и соавт., показал, что применение селена снижало титр АТ-ТПО, АТ-ТГ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом независимо от того, применяли они L-тироксин или нет [43]. Клиническое значение данного феномена еще предстоит уточнить. Однако уже сейчас ясно, что селенодефицит может негативно отразиться на функциональном состоянии ЩЖ и способствовать нарушению иммунологического контроля [18, 32]. До конца не установлена связь между дефицитом селена и развитием узлового зоба. На данный момент существует несколько гипотез о механизмах развития узлов у пациентов с селенодефи-

цитом, основная – нарушение метаболизма глутатионпероксидазы [14, 18].

Многие специалисты рассматривают селен как необходимый компонент успешного лечения и профилактики заболеваний ЩЖ, в том числе связанных с дефицитом йода [14, 18, 25, 36, 42]. Профилактическое назначение препаратов селена также целесообразно во время беременности (безусловно, в комбинации с препаратами йода) [10, 11, 38], поскольку примерно у 10% беременных определяется повышенная концентрация АТ-ТПО и у 5% развивается послеродовой тиреоидит [10].

Сказанное выше подтверждает необходимость применения препаратов, в состав которых входят

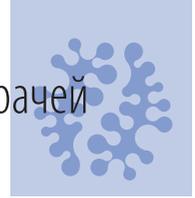
йод и селен в дозах, не превышающих суточную физиологическую потребность.

Заключение

Селен влияет на физиологические процессы, происходящие в ЩЖ. Часто сопутствующий йододефицитным состояниям дефицит селена может утяжелять функциональные и структурные изменения в ЩЖ. Опасность ситуации усугубляется недостаточной информированностью медицинского сообщества о реальной распространенности данного состояния. Роль селена в профилактике и его влияние на течение и прогноз заболеваний ЩЖ до конца не изучены. Поэтому требуется дальнейшее исследование проблемы. ❁

Литература

1. Аникина Л.В., Никитина Л.П. Селен. Экология, патология, коррекция. Чита, 2002.
2. Гмошинский И.В., Мазо В.К. Минеральные вещества в питании человека. Селен: всасывание и биодоступность // Вопросы питания. 2006. Т. 75. № 5. С. 15–21.
3. Решетник Л.А., Парфенова Е.О. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека // Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 2. Вып. 2. С. 2–8.
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Коррекция дефицита витаминов и микроэлементов у детей // Медицинский совет. 2013. № 8. С. 94–98.
5. Рустембекова С.А., Аметов А.С., Глиашинова А.М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 16. С. 1078–1081.
6. Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А. и др. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М.: Изд-во РАМН, 2002.
7. Абрамова Н.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А. Зобогенные вещества и факторы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006. Т. 2. № 1. С. 21–32.
8. Трошина Е.А. Профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода, в группах высокого риска их развития: современные подходы // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. № 3. С. 46–50.
9. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. М.: Континент, 2012.
10. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. Селен и щитовидная железа // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011. Т. 7. № 2. С. 7–18.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йододефицитных заболеваний у беременных // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 1. С. 51–58.
12. Al Kunani A.S., Knight R., Haswell S.J. et al. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage // BJOG. 2001. Vol. 108. № 10. P. 1094–1097.
13. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity and miscarriage // Eur. J. Endocr. 2004. Vol. 150. № 6. P. 751–755.
14. Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований) // Эндокринология. 2014. Т. 19. № 2. С. 149–155.
15. Contempre B., Le Moine O., Dumont J.E. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta) // Mol. Cell. Endocr. 1996. Vol. 124. № 1–2. P. 7–15.
16. Wu Q., Rayman M.P., Lv H. et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 11. P. 4037–4047.
17. Zois C., Stavrou I., Kalogera C. et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece // Thyroid. 2003. Vol. 13. № 5. P. 485–489.
18. Drutel A., Archambeaud F., Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2013. Vol. 78. № 2. P. 155–164.
19. Schomburg L., Köhrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health // Mol. Nutr. Food Res. 2008. Vol. 52. № 11. P. 1235–1246.
20. Wang L., Wang J., Liu X. et al. Association between selenium intake and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis



- of observational studies // *Biosci. Rep.* 2016. Vol. 36. № 5. ID e00395.
21. *Казиахмедов В.А.* Метаболизм селена при тяжелой черепно-мозговой травме у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.
 22. *Brown K.M., Arthur J.R.* Selenium, selenoproteins and human health: a review // *Public Health Nutr.* 2001. Vol. 4. № 2B. P. 593–599.
 23. *Rayman M.P.* Selenium and human health // *Lancet.* 2012. Vol. 379. № 9822. P. 1256–1268.
 24. *Köhrle J.* The selenoenzyme family of deiodinase isozymes controls local thyroid hormone availability // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2000. Vol. 1. № 1–2. P. 49–58.
 25. *Levander O.A., Wranger P.D.* Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for selenium and iodine dietary recommendations // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126. № 9. Suppl. P. 2427S–2434S.
 26. *Papp L.V., Lu J., Holmgren A., Khanna K.K.* From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health // *Antioxid. Redox Signal.* 2007. Vol. 9. № 7. P. 775–806.
 27. *Tamura T., Stadtman T.C.* A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. № 3. P. 1006–1011.
 28. *Bates J.M., Spate V.L., Morris J.S. et al.* Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development // *Endocrinol.* 2000. Vol. 141. № 7. P. 2490–2500.
 29. *Bianco A.C., Kim B.W.* Deiodinases: implications of the local control of the thyroid hormone action // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. № 10. P. 2571–2579.
 30. *Farber J.L., Kyle M.E., Coleman J.B.* Mechanisms of cell injury by activated oxygen species // *Lab. Invest.* 1990. Vol. 62. № 6. P. 670–679.
 31. *Schomburg L.* Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 8. № 3. P. 160–171.
 32. *Lacka K., Szeliga A.* Significance of selenium in thyroid physiology and pathology // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2015. Vol. 38. № 228. P. 348–353.
 33. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др.* Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск, 2008.
 34. *Ramadan W., Marsili A., Huang S. et al.* Type-2 iodothyronine 5-deiodinase in skeletal muscle of C57BL/6 mice. I. Identity, subcellular localization, and characterization // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152. № 8. P. 3082–3092.
 35. Селен / ЮНЕП, МОТ, ВОЗ. Женева: ВОЗ; М.: Медицина, 1989. (Гигиенические критерии состояния окружающей среды/Международная программа по химической безопасности; 58).
 36. *Громова О.А., Гоголева И.В.* Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения // *Трудный пациент.* 2007. Т. 5. № 14. С. 25–30.
 37. *Golubkina N.A., Alfthan G.V.* The human selenium status in 27 regions of Russia // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2000. Vol. 13. № 1–2. P. 15–20.
 38. *Ших Е.В., Махова А.А.* Витаминно-минеральный комплекс при беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
 39. *Contempre B., de Escobar G.M., Deneff J.F. et al.* Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in Central Africa // *Endocrinology.* 2004. Vol. 145. № 2. P. 994–1002.
 40. *Derumeaux H., Valeix P., Castetbon K. et al.* Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults // *Eur. J. Endocrinol.* 2003. Vol. 148. № 3. P. 309–315.
 41. *Aghini Lombardi F., Fiore E., Tonacchera M. et al.* The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 3. P. 1031–1039.
 42. *Gärtner R., Gasnier B.C., Dietrich J. et al.* Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 4. P. 1687–1691.
 43. *Wichman J., Winther K.H., Bonnema S.J., Hegedüs L.* Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis // *Thyroid.* 2016. Vol. 26. № 12. P. 1681–1692.

A Contemporary View on a Role Played by Selenium in Physiology and Pathology of the Thyroid Gland

Ye.V. Biryukova

FSBEI HE 'A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry'

Contact person: Yelena Valeryevna Biryukova, lena@obsudim.ru

Functions of selenium as an essential trace element are discussed in human. Selenium exhibits anti-oxidant and anti-inflammatory properties, takes place in many metabolic reactions. Biological activity of selenium is mediated via selenium-dependent proteins (deiodinases, glutathione peroxidases, thioredoxin reductases). The data regarding a role of selenium-containing compounds in metabolic processes and developing thyroid pathology are outlined in the paper. A link between selenium and iodine in metabolism of thyroid hormones was found during clinical and epidemiological studies.

Key words: selenium, selenium deficiency, selenoproteins, antioxidant system, glutathione peroxidases, deiodinases, thyroid disorders

Эндокринология

Общество детских гастроэнтерологов России

XXIV КОНГРЕСС

ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»

Москва, 14–16 марта 2017 г.

Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2017 г. в Москве состоится очередной XXIV конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей.

Участие в конгрессе и публикация тезисов бесплатные!

Место проведения: Москва, гостиница «Салют». Проезд: от ст. м. «Юго-Западная» автобусом 720 до ост. «Гостиница „Салют“». Далее пройти 50 м до шлагбаума (центральный въезд в гостиницу). От аэропорта «Внуково» автобусом 611 (кроме автобуса-экспресса) или на маршрутном такси 45 до ост. «Гостиница „Салют“». Время в пути до/от гостиницы – 20–30 минут.

При бронировании номеров в гостинице «Салют» участникам конгресса предоставляется скидка. Условия ее предоставления будут представлены в последующей информации.

Специальные темы

- Гастродуоденит и функциональная диспепсия: проблемы дифференциальной диагностики
- Дисбактериоз кишечника: проект нового протокола коррекции
- Реабилитация в детской гастроэнтерологии
- Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением

Текущая информация представлена на сайте www.gastroportal.ru

Все вопросы по поводу участия можно согласовать e-mail: congresspg@gmail.com

Оргкомитет конгресса

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ

www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>
Регистрация во время проведе-
ния конгресса – в холле первого
этажа конгресс-центра
Регистрация для лиц без оплаты
органноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация о конгрессе размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ
НАУЧНЫХ РАБОТ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СТУДЕНЧЕСКИХ
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени
- ◆ В конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4-6 курсов медицинских и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах допускается один соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, оф. 202, тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru

Реклама

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 ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!

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

Ежегодная научно-практическая конференция

Персонализированный подход к лечению и профилактике социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике

14 марта 2017, Москва

Председатели:

Академик РАН А. И. Мартынов - президент Российского научного медицинского общества терапевтов, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач РСФСР.

Профессор С. А. Чорбинская - заведующая кафедрой семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

В программе конференции:

- возможности персонифицированной медицины в современной клинике внутренних болезней
- возбудители внебольничных инфекций дыхательных путей
- диссеминированные процессы в легких
- грипп в эпидсезоне 2016 - 2017 г.
- системный взгляд на метаболический синдром
- эффективная терапия хронического гепатита С
- роль антагонистов кальция в лечении артериальной гипертонии
- достижения в лечении сахарного диабета
- от функциональных нарушений кишечника до органической патологии
- возможности предотвращения кардиоэмболического инсульта
- новое в патогенезе остеоартроза и алгоритм ведения больных

Место проведения конференции:

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Большой конференц-зал

(вход через проходную с Калошина пер., д.3, стр.2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

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

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,

или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical
Educational Event Coordinator



III ГОРОДСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ СЕРДЦА И АОРТЫ

3 марта 2017 г., ГКБ № 15 им. О.М. Филатова



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №15
имени О.М. Филатова



ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ❖ Департамент здравоохранения г. Москвы
- ❖ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова
- ❖ Кафедра сердечно-сосудистой хирургии № 1 им. академика Б.В. Петровского ИПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова
- ❖ Кафедра госпитальной хирургии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

ЦЕЛЬ МЕРОПРИЯТИЯ: выработка оптимальной тактики и изучение результатов лечения больных с патологией аорты и коронарных артерий. По окончании конференции будут определены показания для проведения транскатетерной имплантации аортального клапана, уточнены показания для хирургического лечения острого коронарного синдрома

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- ❖ Применение гибридной техники в сердечно-сосудистой хирургии
- ❖ Опыт операции транскатетерной имплантации аортального клапана
- ❖ Лечение расслоения дуги аорты
- ❖ Хирургическая помощь больным с острым коронарным синдромом
- ❖ Хирургия осложненных форм острого инфаркта миокарда

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ:

- ❖ сердечно-сосудистые хирурги
- ❖ рентгенэндоваскулярные хирурги
- ❖ кардиологи
- ❖ терапевты

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23,
ГКБ №15 им. О.М. Филатова, конференц-зал

В рамках конференции пройдет выставка производителей лекарственных препаратов и медицинских изделий, представляющих передовые технологии в данной области

ОРГКОМИТЕТ

Председатель – главный врач ГКБ № 15 им. О.М. Филатова В.И. Вечорко
д.м.н. Н.Л. Баяндин, тел. +7 (495) 375-13-45
д.м.н. А.Г. Кротовский, тел. +7 (495) 375-13-45, e-mail: akrotovskiy@mail.ru

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ НА САЙТЕ WWW.ROSMEDOBR.RU

Провайдер: ООО «Комплексный медицинский консалтинг»
Тел. +7 (495) 921-39-07 (доб. 564, 565), +7(917) 550-48-75. E-mail: conf@medobru. WEB: www.rosmedobr.ru



ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:
1–4 марта 2017 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
г. Москва, Здание Президиума
Российской академии наук
(Ленинский проспект, дом 32А)

КОНТАКТЫ
ОРГКОМИТЕТА
ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России
117036, г. Москва,
ул. Дм. Ульянова, д. 11, корп. 3
+7 (495) 668-20-79 доб. 3320-3326
post@endocrincentr.ru
org@endocrincentr.ru
www.endocrincentr.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ
САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:
WWW.RAE-ORG.RU

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний.
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в медицинской науке и практике врача-эндокринолога. Вопросы медико-социальной реабилитации больных с эндокринными заболеваниями.
3. Эндокринология будущего – превентивная, предсказательная, персонализированная медицина в XXI веке.
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику.
5. Орфанные заболевания в России.
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета.
7. Помповая инсулиноterapia и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт.
8. Специализированная медицинская помощь детям и подросткам с сахарным диабетом в Российской Федерации. Структурированные программы обучения.

ОРГАНИЗАТОРЫ:



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Общественная организация
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ЭНЦ
Эндокринологический
научный центр



III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

9. Сердечно-сосудистые риски и безопасность сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом. Эндovasкулярные технологии в диагностике и лечении сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Эндovasкулярные вмешательства на периферических артериях, принципы сахароснижающей и кардиотропной терапии у больных в периоперационном периоде, выбор тактики обследования и лечения больных.
10. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с СД 2 типа и коморбидной патологией почек с сопутствующей патологией.
11. Проблемы лекарственных взаимодействий в практике врача-эндокринолога.
12. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема. Современные подходы к коррекции ожирения и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Место бариатрической хирургии в лечении ожирения и его осложнений.
13. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний. Опухоли гипофиза. АКТГ-зависимый гиперкортицизм.
14. Опухоли надпочечников. Адренорезистентный рак. Феохромоцитомы. Макронодулярная гиперплазия. Множественные эндокринные неоплазии.
15. Первичный и вторичный гиперпаратиреоз.
16. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения эндокринных заболеваний в практическое здравоохранение.
17. Разработка и оптимизация стандартов диагностики и лечения опухолей органов эндокринной системы;
18. Представление проектов национальных клинических рекомендаций;

19. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной и околощитовидных желез. Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
20. Междисциплинарный подход к лечению эндокринной офтальмопатии у пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы.
21. Междисциплинарная интеграция эндокринологов и специалистов других областей;
22. Радионуклидная диагностика и терапия эндокринных заболеваний.
23. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности профилактики и инновационные подходы в лечении больных остеопорозом.
24. Дефицит витамина D у детей и взрослых и его место в развитии патологии эндокринной системы.
25. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии. Пренатальная генетическая диагностика.
26. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология.
27. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии. Эко, преемплантационная генетическая диагностика эмбрионов.
28. Эндокринная гинекология. Хирургические методы в лечении эндокринного бесплодия, синдрома поликистозных яичников, нарушений развития пола.
29. Мультидисциплинарный подход в оказании помощи при нарушениях половой дифференцировки и полового развития.
30. Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования в эндокринологии, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

