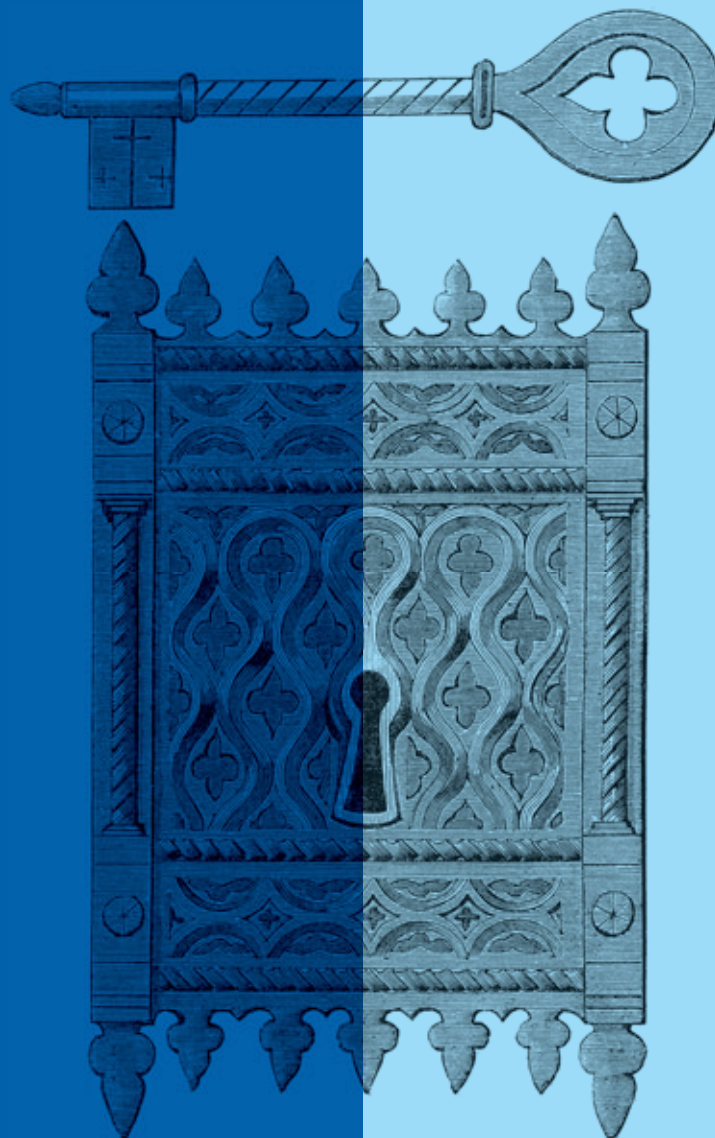


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №2, 2018



№

18

Роль комбинации
мио-инозитола
и фолиевой кислоты
в восстановлении
фертильности

14

Преимущество
современных
синтетических
препаратов
для заместительной
терапии гипотиреоза

20

Диабетическое
поражение сетчатки –
можно ли
предотвратить слепоту?

32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ВРЕМЯ ПРАЛУЭНТА

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛНП



ПРАЛУЭНТ (алирокумаб) – единственный¹ ингибитор PCSK9 с двумя доступными дозировками, позволяющими индивидуально подходить к коррекции дислипидемии²

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ИЛИ СМЕШАННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ УРОВНЕМ ХС-ЛНП В КОМБИНАЦИИ С МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМЫМИ ДОЗАМИ СТАТИНОВ ИЛИ КАК МОНОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТАТИНОВ²

ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

1. McDonagh M. et al. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab // Journal of managed care & specialty pharmacy. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 641-653q.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. **СОСТАВ:** алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для подкожного введения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнВЛ), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛПа) и повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВЛ) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). **Препарат Пралуэнт показан в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Начальная доза препарата составляет 75 мг, которую вводят подкожно 1 раз в 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентрации статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожная зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Полностью гуманизованное моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9). Код АТХ: S10AX14. Ингибирует связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнВЛ) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). **РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ** В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Реклама. SARU.ALI.17.12.2247a

Эффективная
фармакотерапия. 18/2018.
Эндокринология. № 2

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.В. БАДОКИН

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, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

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.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,

А. ШУСТОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 23 500 экз.

Выходит 7 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 перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

Самые стройные люди живут на востоке России 4

Клинические исследования

М.В. ШИНКИН, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, А.М. МКРТУМЯН
Лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия
как методы оценки доклинических проявлений
синдрома диабетической стопы 6

Клиническая эффективность

А.Н. ОРАНСКАЯ, А.М. МКРТУМЯН, А.А. КАМАЛОВ, Э.В. ВАРТАНЯН,
К.А. ЦАТУРОВА, В.А. ЛЕВИН
Эффективность и безопасность комбинации мио-инозитола
и фолиевой кислоты в восстановлении фертильности 14

Лекции для врачей

С.В. ПОДАЧИНА
Гипотиреоз – часто нераспознаваемый синдром 20

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, А.М. МКРТУМЯН
Ишемические поражения толстой кишки у пациентов
с метаболическим синдромом 24

Медицинский форум

Диабет и зрение. Взгляд эндокринолога и офтальмолога 32

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.
V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.
V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.
V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci
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.
A.I. SINOPALNIKOV, 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, 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

People. Events. Dates

The Most Slim People Live in the East of Russia 4

Clinical Studies

M.V. SHINKIN, L.A. ZVENIGORODSKAYA, A.M. MKRTUMYAN
Laser Doppler Flowmetry and Fluorescence Spectroscopy as Methods
for Preclinical Manifestations of Diabetic Foot Syndrome Assessment 6

Clinical Efficacy

A.N. ORANSKAYA, A.M. MKRTUMYAN, A.A. KAMALOV, E.V. VARTANYAN,
A.K. TSATUROVA, V.A. LEVIN
Efficacy and Safety of a Combination of Myo-inositol
and Folic Acid in Fertility Restoration 14

Clinical Lectures

S.V. PODACHINA
Hypothyroidism – Often an Unrecognized Syndrome 20

L.A. ZVENIGORODSKAYA, A.M. MKRTUMYAN
Ischemic Lesions of the Colon in Patients with Metabolic Syndrome 24

Medical Forum

Diabetes and Vision. The Opinion of the Endocrinologists and Ophthalmologists 32

L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах
без лактозы!*



Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. МНН: левотироксин натрия. Лекарственная форма: таблетки. Показания: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченный гипертиреоз; острый инфаркт миокарда, острый миокардит; острый перикардит; нелеченная недостаточность надпочечников, нелеченная гипофункция передней доли гипофиза; одновременное применение с антигипертензивными препаратами в период беременности. **С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы:** ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии, при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы); женщинам, находящимся в постменопаузе, имеющим гипотиреоз и повышенный риск развития остеопороза; при функциональной автономии щитовидной железы. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, данных лабораторных исследований и клинического состояния пациента. L-Тироксин Берлин-Хеми в суточной дозе принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, заливая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний L-Тироксин Берлин-Хеми назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями — начальная суточная доза составляет 25 мкг в день, в дальнейшем дозу препарата увеличивают на 25 мкг каждые 2–4 недели под контролем ТТГ и клинической симптоматики. **Побочное действие.** При правильном применении под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. При повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Инструкции по медицинскому применению препарата L-Тироксин 50 Берлин-Хеми №ПН008963-280211; L-Тироксин 75 Берлин-Хеми №ЛСР-001294/08-290814; L-Тироксин 100 Берлин-Хеми №ПН008964-280211; L-Тироксин 125 Берлин-Хеми №ЛСР-001807/08-210115; L-Тироксин 150 Берлин-Хеми №ЛСР-001484/08-220115. Информация для специалистов здравоохранения.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

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



Самые стройные люди живут на востоке России

В настоящее время борьба с избыточным весом является одной из наиболее актуальных проблем. Так, по оценкам экспертов, каждый четвертый россиянин страдает от избыточной массы тела. В связи с этим в парке «Кузьминки» 10 июня 2018 г. при участии Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства состоялось мероприятие, посвященное борьбе с ожирением, основам правильного питания и здорового образа жизни.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения признали ожирение неинфекционной эпидемией XXI в. Около 500 млн человек, из которых 60% женщин и 40% мужчин, страдают от избыточной массы тела¹.

Распространенность ожирения в России, по оценкам экспертов Научно-исследовательского института питания, достигает 20%. Избыточная масса тела регистрируется у 75% женщин в возрасте от 35 до 55 лет. Ожирение встречается приблизительно в 50% случаев. У 5,5% детей в сельской местности и 8,5% городских детей отмечается повышенная масса тела. У 30–50% из них ожирение сохраняется во взрослом возрасте. Наибольшая распространенность ожирения зафиксирована на Урале и в западной части России. Так, в Северо-Кавказском федеральном округе насчитывается 15,3% мужчин и 23,2% женщин с ожирением, в Сибирском федеральном округе – 16,1 и 31,05%, в Уральском федеральном округе – 20,83 и 34,5% соответственно. Оказалось, что самые стройные люди живут на востоке России².

Ожирение – хроническое заболевание, которое характеризуется увеличением массы тела за счет накопления жировой ткани. В настоящее время выделяют четыре степени заболевания:

- первая – увеличение массы более чем на 29%;
- вторая – от 30 до 49%;
- третья – от 50 до 99%;
- четвертая – на 100% и более.

Установлено, что продолжительность жизни лиц с ожирением сокращается на 5–20 лет – в зависимости от возраста, пола и национальности.

Кроме того, избыточная масса тела признана основной причиной снижения иммунитета, импотенции, нарушения менструального цикла и бесплодия у женщин, развития болезни Альцгеймера, апноэ, артериальной гипертензии, тахикардии, синдрома хронической усталости, болезней органов зрения, суставов, сосудов, сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени. Причиной развития ожирения часто является повышенная калорийность пищи при низких энергозатратах. Повышенная масса тела обуславливает нарушение выработки инсулина вследствие изменения биологического обмена, уровень гормонов в крови растет, в области живота накапливаются излишки жировой ткани³.

В настоящее время на борьбу с ожирением в мире тратится более 2 трлн долларов. Для сравнения – 2,1 трлн долларов составляют потери мировой экономики на борьбу с терроризмом и войны, в 2,1 трлн долларов оценивается негативный эффект от курения.

Как правило, лечение пациентов начинают с общих рекомендаций по изменению режима питания и физической активности. При неэффективности немедикаментозных методов лечения назначают медикаментозные. В некоторых случаях при наличии показаний воз-

можно применение хирургических методов. На данный момент хирургическое вмешательство по поводу ожирения требуется 15% россиян⁴.

«Бариатрические операции способствуют нормализации гормонального фона, лечению артериальной гипертензии и сахарного диабета, восстановлению репродуктивной функции у женщин и половой активности у мужчин, то есть это не только бариатрия, но и метаболический метод лечения. Как любое другое хирургическое вмешательство, шунтирование желудка небезопасно, однако у лиц, страдающих ожирением, намного больше шансов через десять лет умереть от инфаркта, диабета и других последствий избыточного веса», – заявил бариатрический хирург Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства Владимир СТАНКЕВИЧ.

Учитывая высокую социальную значимость проблемы, с мая 2013 г. в России ежегодно проводится День борьбы с ожирением.

Уже два раза в этом году (20 мая и 10 июня) специалисты Федерального научно-клинического центра принимали участие в мероприятиях, посвященных проблемам ожирения, в ходе которых каждый желающий мог бесплатно получить консультацию бариатрического хирурга, диетолога, эндокринолога, психотерапевта и проверить предрасположенность к развитию ожирения. 🌐

Источник: fnkc-fmba.ru

¹ bariatric.1spbgmu.ru/dannye-po-zabolevaemosti-ozhireniem/29-rasprostranennost-ozhireniya-sotsialnaya-znachimost-problemy.html.

² prometabolism.ru/?p=42.

³ diabethelp.org/bolezn/ozhirenie-pri-diabete.html.

⁴ www.gazeta.ru/business/2015/03/06/6446273.shtml.

ИНОФЕРТ

инозит 1000 мг + фолиевая кислота 0,1 мг

ЕСТЕСТВЕННАЯ ПОМОЩЬ
В СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ
И УЛУЧШЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ



СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ:¹⁻³

- Уровней тестостерона, пролактина и лютеинизирующего гормона
- Метаболических процессов
- Менструального цикла и овуляции
- Качества ооцитов



СПОСОБСТВУЕТ ПОВЫШЕНИЮ:^{10,11}

- Объема эякулята
- Концентрации сперматозоидов
- Прогрессивной подвижности
- Эффективности ВРТ при тяжелой патоспермии

ПОВЫШАЕТ:¹¹⁻¹³

- Частоту оплодотворения
- Качество эмбрионов
- Частоту наступления беременности



ИНОФЕРТ – БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.

Инозит (мио-инозитол, витамин В8) является витаминным фактором группы В. Фолиевая кислота является водорастворимым витамином группы В (витамин В9).

Как принимать Иноферт?

Иноферт можно принимать в любое время в течение дня. Рекомендуется принимать взрослым по 1 пакетик в день во время приема пищи. Растворить порошок в стакане воды.

Оптимальную схему применения подбирает врач:^{14,9}

- Женщинам с синдромом поликистозных яичников рекомендуется принимать 2-4 саше в сутки 3-6 месяцев.
- В составе комплексного лечения бесплодия перед ЭКО – по 4 саше в день, минимум 6 месяцев и до наступления беременности.

Состав на 1 пакетик-саше: инозит (1000 мг), фолиевая кислота (0,1 мг)

Изготовитель: «Хумана Фарма Интернешнл С.п.А», Виа Энрико Маттеи, г. Милан, Италия / «Нутрилина С.р.Л.», Виа Гран Бретанья, 1, 21013 Галларате (Варезе), Италия, для «Италфармако С.п.А.», 20126 Милан, Вьяле Фульбио Тести, 330, Италия

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.007523.09.13 от 17.09.2013

Подробная информация содержится в листке-вкладыше.

Список литературы: 1. Ciotta L et al. Effects of Myo-Inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences. 2011; 15: 509-514. 2. Nestler JE et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(6): 2001-5. 3. Kamenov Z. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with domiphen citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. Gynecol Endocrinol. 2015; 31(2): 131-5. 4. Unfer V, et al. Gynecol Endocrinol 2012; (1-7). 5. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология 2013; 5(51). 6. Venturella R., Mocciaro R., De Trana E. et al. Assessment of the modification of the clinical, endocrinological and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myoinositol. Minerva Ginecol. 2012; 64 (3): 239-243. 7. Vartanyan E.V., Tsatigova K.A., Devyatova E. A. et al. Improvement in quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome in programs of in vitro fertilization. Gynecological Endocrinology. 2017, 33 (suppl. 1): 8-11. DOI: 10.1080/09513590.2017.1399699. 8. Владимирова И.В., Донников А.Е., Макарова Н.П., Калинина Е.А. Применение миоинозитола в лечении женского бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с высоким риском получения незрелых гамет. Акушерство и гинекология. 2017; 7: 146-149. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.146-9>. 9. Бесплодный брак: версии и контрверсии/под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. – 404 с.: ил. ISBN 978-5-9704-4602-7. 10. A.E. Calogero et al. Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebocontrolled study. Andrology. 2015, 3, 491-495. doi: 10.1111/andr.12025. 11. T Korosi et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 21 (2 Suppl), 66-72. 6 2017. 12. Facchinetti F, et al. Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. Eur J Obstet Gynecol. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.024>. 13. A.R. Genazzani and M. Brinca (eds.), Frontiers in Gynecological Endocrinology, ISGE Series, DOI 10.1007/978-3-319-03494-2_1, # Springer International Publishing Switzerland 2014



ООО «ИТФ», Россия, 115432, г. Москва,
пр. Андропова, д. 18, корп. 6, офис 4-01
тел.: +7 (495) 933-14-58 www.italfarmaco.ru

Реклама

ITF.RU.INF.VL.06.2018

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ И Т.Д.



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

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

Лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия как методы оценки доклинических проявлений синдрома диабетической стопы

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

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

Сахарный диабет – хроническое заболевание, которое ассоциируется с различными осложнениями, прежде всего сосудистыми. К наиболее распространенным микрососудистым осложнениям относятся ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы. Механизмы развития диабетической ангиопатии сложны и разнообразны. В частности, синдром диабетической стопы развивается вследствие изменений периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла. Одна из самых важных задач современной медицины – предотвратить развитие этих осложнений, в том числе благодаря своевременной диагностике.

В статье рассматриваются возможности лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии в выявлении доклинических проявлений синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: коферменты никотинамидадениндинуклеотид, флавинадениндинуклеотид, лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная флуоресцентная спектроскопия, микроциркуляция, сахарный диабет

Количество больных сахарным диабетом (СД) за последние десять лет увеличилось более чем в два раза. Столь стремительный рост заболеваемости стал причиной принятия Организацией Объединенных Наций в 2006 г. резолюции о сахарном диа-

бете, а в 2011 г. – политической декларации, призывающей создавать многопрофильные стратегии для профилактики развития неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, в частности в отношении СД как одной из ведущих причин инвалидизации и смерти [1].

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значительное повышение распространенности СД. По данным федерального регистра, в 2016 г. на диспансерном учете состояло 4,35 млн больных СД (3,0% населения). При этом насчитывалось 4 млн (92%) пациентов с СД 2 типа, 255 тыс. (6%) – с СД 1 типа и 75 тыс. (2%) пациентов с другими типами СД [1].

Сахарный диабет представляет собой хроническое, постоянно прогрессирующее заболевание, приводящее к развитию ряда осложнений, прежде всего микро- и макрососудистых.

Наиболее распространенным микрососудистым осложнением признана диабетическая ретинопатия. Она встречается практически у всех пациентов с СД длительностью более 20 лет [2, 3]. Еще одно опасное микрососудистое осложнение – диабетическая нефропатия. В 40–50% случаев ею обусловлено развитие терминальной стадии почечной недостаточности. На фоне терминальной стадии почечной недостаточности у трети пациентов развиваются серьезные осложнения, требу-



ющие в ряде случаев проведения гемодиализа [4]. Однако наиболее грозным микрососудистым осложнением является синдром диабетической стопы (СДС). Так, СДС ассоциируется с развитием язвенно-некротических процессов и гангрены стопы. До 75% выполняемых ампутаций нижних конечностей в мире связано с СДС [5, 6]. СДС ухудшает качество жизни больных [7], а также увеличивает риск инвалидизации и смерти [8–10]. Все это обуславливает повышение медицинских расходов [11]. Синдром диабетической стопы диагностируется у 15–25% больных СД. Его развитие обусловлено патологическими изменениями периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы.

К группе риска развития СДС относятся пациенты с дистальной полинейропатией, заболеваниями периферических артерий любого генеза, деформацией стоп, слепые и слабо-видящие, пациенты с диабетической нефропатией и хронической болезнью почек третьей стадии и выше, пожилые лица, а также лица, злоупотребляющие алкоголем и табачной продукцией.

По данным Международной диабетической федерации, проблема ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения при СД является одной из самых приоритетных.

В этой связи представляется неоспоримым потенциал комбинированной, одновременной оценки доставки крови в систему микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и окислительного метаболизма по биомаркерам – коферментам ткани способом лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС). Сочетание указанных методов диагностики позволяет оценить риск развития синдрома диабетической стопы [12].

Система микроциркуляции – одна из важных систем, по состоянию которой можно выявлять болезни на ранних стадиях. Необходимо отметить, что нарушения микро-

циркуляции могут быть не только вторичными, но и первичными, то есть обуславливать развитие ряда заболеваний и определять их исход. С теми или иными нарушениями отдельных звеньев микроциркуляции связано развитие атеросклероза, артериальной гипертензии, эндотоксемии и сепсиса, диабетической нефропатии, венозной недостаточности, диабетической ангиопатии нижних конечностей.

Мониторирование микроциркуляторной функции в клинике ограничено как из-за небольшого числа безопасных методов исследования, так и из-за сложности интерпретации данных [13]. В отличие от других методов исследования ЛДФ является безопасным методом оценки микроциркуляторной функции нижних конечностей, поскольку параметры кровотока определяются неинвазивно. С помощью ЛДФ можно исследовать такие звенья гемомикроциркуляторного русла, как артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, венулы и артериоло-венулярные анастомозы [14–16]. Для оценки состояния микроциркуляции крови применяются следующие характеристики перфузии ткани кровью [17]:

- M – средняя величина потока крови, в относительных перфузионных единицах, характеризует среднюю перфузию;
- σ – среднее колебание перфузии крови в результате изменения сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле, в перфузионных единицах;
- Kv – коэффициент вариации, характеризует зависимость изменения сосудистого тонуса от среднего значения кровотока.

Последний показатель рассчитывается по следующей формуле: $Kv = \sigma : M \times 100\%$.

В данной работе исследования проводились на подошвенной поверхности большого пальца ноги. Показатели микроциркуляции признаются нормальными, если M находится в пределах референсных значений – от пяти до 15 перфузионных единиц. При компенсатор-

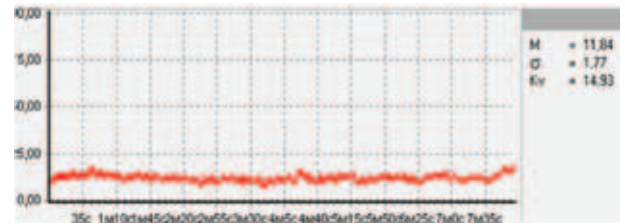


Рис. 1. Нормальная МК

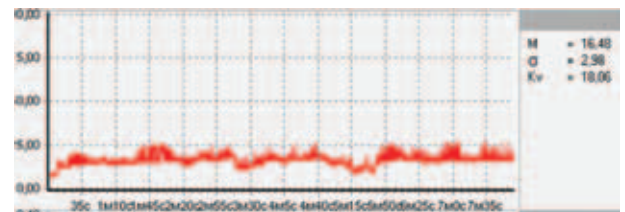


Рис. 2. Повышенная МК

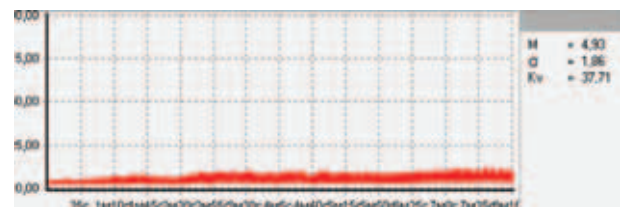


Рис. 3. Сниженная МК

ном повышении микроциркуляции вследствие снижения энергетического метаболизма M превышает 15 перфузионных единиц, при снижении микроциркуляции из-за невозможности микроциркуляторного русла компенсировать нарушения энергетического метаболизма M не превышает пяти перфузионных единиц (рис. 1–3).

Митохондриальный стресс (нарушение окислительного метаболизма) – основной медиатор нейродегенерации при СД. Высокий уровень глюкозы в тканях обуславливает накопление в митохондриях восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). Увеличение доступности электронов (e^-) и/или насыщенности митохондрий электронами может вызвать парциальное восстановление кислорода до супероксиданион-радикала в начальной части электронной транспортной цепи. Последующий подъем активных форм кислорода вызывает дегенеративные изменения тканей. Возрастное $[Ca^{2+}]_m$ в клетках также может увеличить продукцию НАДН энзимами цик-



ла Кребса – пируватдегидрогеназой, изоцитратдегидрогеназой, альфа-кетоглютаратдегидрогеназой. Дисбаланс редокс-системы (нарушение соотношения НАДН и никотинамидадениндинуклеотида (НАД)), окислительный стресс (образование свободных радикалов) и митохондриальный стресс также участвуют в повреждении тканей при СД.

Вазодилатация и усиление кровотока – характерные ранние сосудистые реакции на острую гипергликемию и тканевую гипоксию [18, 19].

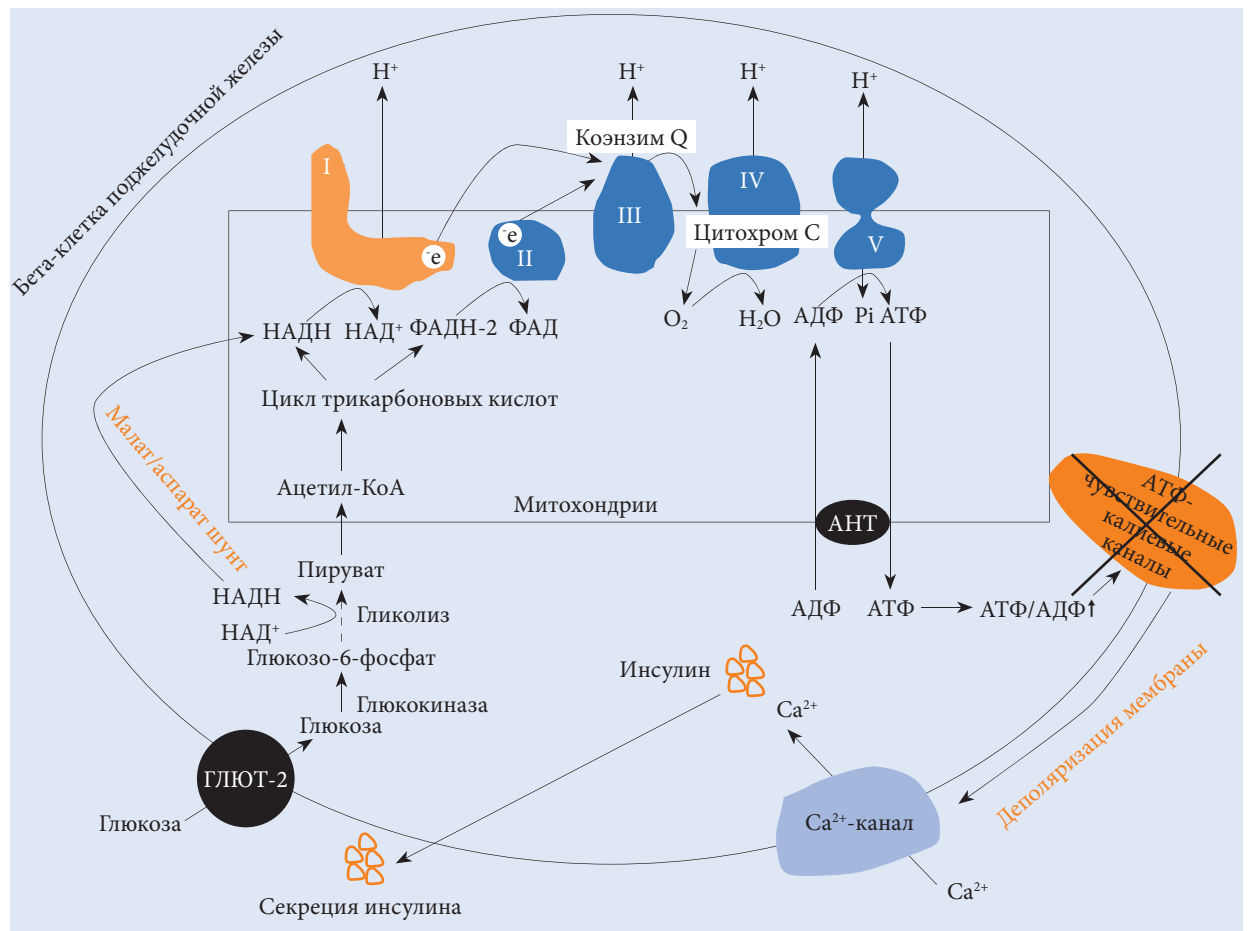
Механизм увеличения продукции НАДН представлен на рис. 4 [20]. В бета-клетках поджелудочной железы глюкоза является не только энергетическим субстратом, но и стимулятором секреции инсулина [21–24]. Глюкоза транспор-

руется в бета-клетки глюкозным транспортером (ГЛЮТ) 2-го типа. Внутри клетки глюкоза фосфорилируется глюкокиназой с образованием глюкозо-6-фосфата [25, 26], который посредством гликолитического пути превращается в две молекулы пирувата. В дальнейшем пируват переносится в митохондрии и превращается в ацетилкофермент А (ацетил-КоА) пируватдегидрогеназным комплексом. Далее ацетил-КоА поступает в цикл трикарбоновых кислот, а полученные из него электроны передаются НАД и флавинадениндинуклеотиду (ФАД). В результате образуются внутримитохондриальный НАДН и окисленный ФАДН-2. Электроны, хранящиеся в этих двух молекулах, передаются коферменту Q через комплексы I и II. Возможный перенос электро-

нов в молекулу O_2 приводит к образованию во внутренних мембранах митохондрий протонного градиента, что приводит к синтезу аденозинтрифосфатсинтазы (АТФ) через комплекс V. Когда уровень глюкозы в крови повышается, количество НАДН и АТФ увеличивается, АТФ-чувствительные K-каналы закрываются. Это приводит к деполаризации клеточных мембран, и, следовательно, открытию Ca^{2+} -каналов [24].

Именно приток Ca^{2+} запускает начальную фазу секреции инсулина из предварительно обработанных гранул инсулина.

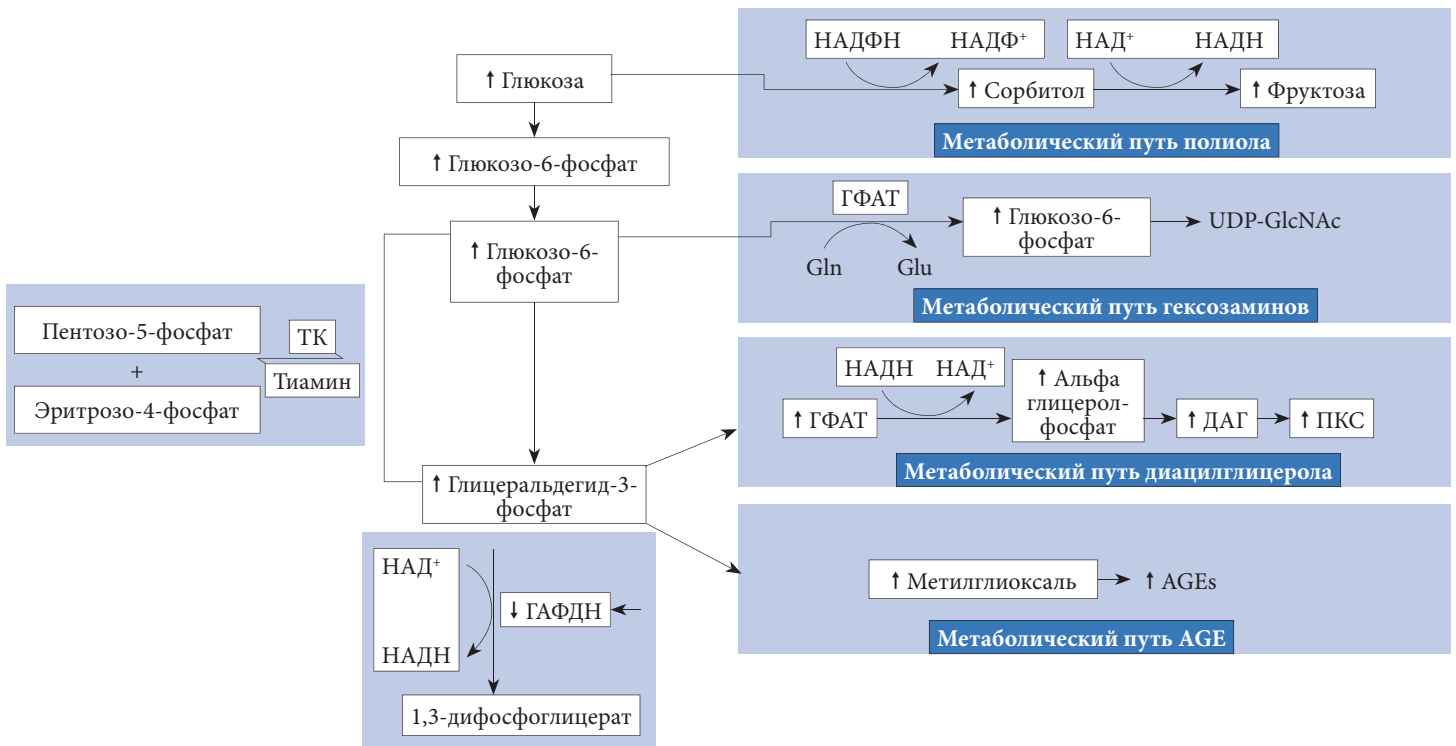
При СД вследствие уменьшения количества бета-клеток достаточной утилизации НАДН и ФАД не происходит. Это приводит к нарушению гликолитического пути метаболизма глюкозы. Причина –



Примечание. ФАДН – восстановленный флавинадениндинуклеотид, АДФ – аденозиндифосфат, АНТ – адениннуклеотидтранслоказы.

Рис. 4. Механизм увеличения продукции НАДН

эндокринология

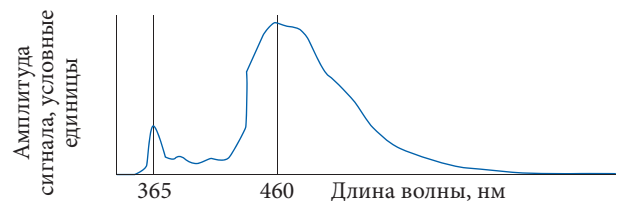


Примечание. НАДФ⁺ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, НАДФН – восстановленная форма НАДФ⁺, UDP-GlcNAc – уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин, Gln – глутамин, Glu – глутаминовая кислота, ГФАТ – глутамин фруктозо-6-фосфат аминотрансфераза, ДГАФ – дигидроксиацетонфосфат, ДАГ – диацилглицерол, ПКС – протеинкиназа С, AGEs – конечные продукты гликозилирования, ТК – транскетолаза, ГАФДН – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа.

Рис. 5. Взаимосвязь между пентозофосфатным и альтернативными метаболическими путями

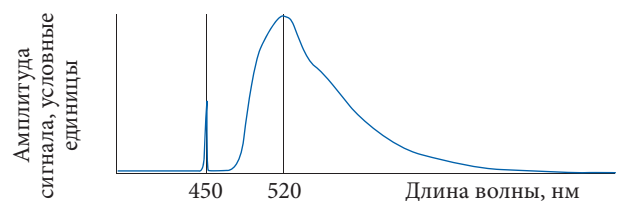
ингибирование глицерол-3-фосфат-дегидрогеназы вследствие снижения количества НАДФ⁺. Поэтому запускаются другие пути метаболизма глюкозы, в том числе полиоловый. При полиоловом пути обмена генерируется НАДН из НАДФ⁺. В результате увеличивается соотношение НАДН/НАДФ⁺, продукция активных форм кислорода, развивается хроническая псевдогипоксия. Последняя может вызвать хроническое воспаление, способствующее дальнейшему прогрессированию дисфункции бета-клеток и повышению глюкозы крови [20]. Полиол-сорбитоловый путь обмена активируется гипергликемией. Длительная гипергликемия токсична для макро- и микрососудистой системы, данный феномен известен как глюкозотоксичность. Считается, что равномерный поток НАДН через комплекс I при СД может способствовать усугублению глюкозотоксичности [27].

Гипергликемия оказывает повреждающее действие на сосудистые стенки разными способами. Глюкоза попадает в эндотелиальные клетки с помощью GLUT-1 по инсулиннезависимому пути по градиенту концентрации. Повышенная ее концентрация может стимулировать образование оксида азота, что сопровождается синтезом высокоактивных пероксинитритов. Пероксинитриты способствуют активации перекисного окисления липидов и образованию нитротирозина. Нитротирозин нарушает функцию эндотелия и вместе с тем играет ключевую роль в окислительном стрессе. Подавление антиоксидантной защиты и усиленное образование продуктов окисления вызывают окислительный стресс. К другим факторам, способствующим развитию окислительного стресса, относится активное образование метилглиоксала и других веществ, синтезируемых в альтернативных путях метаболизма (рис. 5) [28].



Примечание. Первый подъем – максимум в линии обратного рассеяния (II), обратное рассеянное кожей излучение на длине волны генерации лазера, второй подъем – максимум в линии флуоресценции (If). Провал на графике между длинами волн обусловлен наличием в конструкции прибора обрезавшего порогового оптического фильтра. Он необходим для того, чтобы выровнять по амплитудам интенсивность обратно рассеянного излучения и флуоресценции.

Рис. 6. Оценка НАДН



Примечание. Первый подъем – максимум в линии обратного рассеяния (II), обратное рассеянное кожей излучение на длине волны генерации лазера, второй подъем – максимум в линии флуоресценции.

Рис. 7. Оценка ФАД



Рис. 8. Лазерный диагностический аппарат «ЛАЗМА СТ»



Рис. 9. Фиксация оптического волоконного зонда и температурного пробника аппарата «ЛАЗМА СТ» на пальце ноги

Динамику коферментов энергетического метаболизма – ФАД и НАДН и нарушение окислительного метаболизма можно исследовать с помощью лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) [29].

В работах по оценке окислительного метаболизма методом флуоресцентной спектроскопии применяются разные соотношения между амплитудами флуоресценции НАДН и ФАД. Метаболические процессы клеточных структур ткани энергезависимы. В данной методике регистрируются изменения амплитуд флуоресценции Δ ФАД и Δ НАДН при температурной пробе: тесты с нагревом (повышение активности) и охлаждением (снижение активности) метаболизма. Тесты проводятся для оценки адаптационных возможностей ткани и устранения возможных оптических помех от сопутствующих флуорофоров ткани при возбуждении флуоресценции коферментов [30].

Оценка НАДН и ФАД с помощью ЛФС представлена на рис. 6 и 7.

Нами проведено пилотное исследование, целью которого стала оценка критериев риска доклини-

ческих проявлений СДС по состоянию микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных СД.

Материал и методы

В исследование было включено 50 пациентов с разной длительностью СД.

Критерии включения в исследование:

- ✓ СД 1 и 2 типов;
- ✓ уровень гликированного гемоглобина – от 6,0 до 11,0%.

Критерии исключения:

- ✓ нарушение магистрального кровотока сосудов нижних конечностей;
- ✓ тяжелые соматические заболевания;
- ✓ стенозирующий атеросклероз нижних конечностей;
- ✓ беременность.

Пациенты основной группы были разделены на три подгруппы в зависимости от типа и тяжести нарушений микроциркуляторной и тканевой систем.

Группу контроля составили 20 лиц без нарушений углеводного обмена, магистрального кровотока сосудов нижних конечностей, тяжелых соматических заболеваний. Данная группа была разделена

Таблица 1. Значения МК, резерва, ИУ в разных подгруппах контрольной группы

Подгруппа	МК, перфузионные единицы	Резерв, %	ИУ, относительные единицы
Пациенты от 25 до 40 лет	5,0–8,0	164,0–235,0	2,9–7,7
Пациенты от 40 до 60 лет	8,0–12,0	134,0–170,0	2,8–4,0
Пациенты старше 60 лет	15,0–18,0	62,0–78,0	1,5–2,6

Таблица 2. Значения МК, резерва и ИУ в разных подгруппах основной группы

Подгруппа	МК	Резерв	ИУ
Пациенты с субкомпенсированными нарушениями: 1a – микроциркуляция активная, окислительный метаболизм снижен 2b – микроциркуляция неактивная, окислительный метаболизм снижен 3c – микроциркуляция активная, окислительный метаболизм снижен выраженно	Повышена не более чем на 20%	Снижен не более чем на 20%	Снижен не более чем на 20%
	Повышена более чем на 20%	Снижен не более чем на 20%	Снижен не более чем на 20%
	Повышена не более чем на 20%	Снижен более чем на 20%	Снижен более чем на 20%
Пациенты со стойкими декомпенсированными нарушениями	Повышена более чем на 20%	Снижен более чем в три раза	Снижен более чем в три раза
Пациенты, имеющие риск развития СДС	Снижена более чем на 60%	Снижен более чем в три раза	Снижен более чем в три раза



на три подгруппы в зависимости от возраста.

Нарушение микроциркуляторного русла определяли с помощью ЛДФ, тканевого метаболизма – ЛФС. Исследование микроциркуляторного русла и окислительного метаболизма проводили на лазерном диагностическом аппарате «ЛАЗМА СТ» (рег. уд. № РЗН 2017/5844 от 8 июня 2017 г.) (рис. 8).

Согласно протоколу исследования регистрация параметров осуществлялась в три этапа в течение одной диагностической процедуры на подошвенной части большого пальца стопы (рис. 9). Первый этап – состояние покоя – восемь минут (достижение стабилизации исходного состояния), второй – при охлаждении до 10 °С – одна минута (до холодовой вазодилатации), третий – при нагревании до 35 °С – четыре минуты (время регистрации параметров сосудистого тонуса).

Результаты

Микроциркуляция крови (МК), резерв метаболизма (резерв), индекс утилизации (ИУ) в подгруппах контрольной группы представлены в табл. 1.

Результаты диагностической процедуры у пациентки контрольной группы представлены на рис. 10. Микроциркуляция

активная, окислительный метаболизм в норме. МК – 15,0 перфузионной единицы, температура – 30 °С, резерв – 73%, ИУ – 2,5 относительной единицы. Микроциркуляция крови, резерв, ИУ в подгруппах основной группы представлены в табл. 2, результаты диагностической процедуры у пациента из подгруппы с риском развития СДС – на рис. 11. Микроциркуляция неактивная, выраженное снижение окислительного метаболизма. МК – 6,31 перфузионной единицы, температура – 26 °С, резерв – 12%, ИУ – 0,44 относительной единицы.

Заключение

Лазерная доплеровская флоуметрия и лазерная флуоресцентная спектроскопия позволяют оценить динамику коферментов энергетического метаболизма и микроциркуляции, а также резервных показателей энергетического метаболизма при проведении функциональных проб: холодной и тепловой.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической значимости комплексного применения ЛДФ и ЛФС в отношении выявления риска развития СДС. Сочетание этих методов диагностики позволит персонализировать антидиабетическую терапию СД. ☺



Рис. 10. Проба у пациентки контрольной группы



Рис. 11. Проба у пациента из подгруппы с риском развития СДС

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып. М., 2017.
2. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy // N. Eng. J. Med. 2012. Vol. 366. № 13. P. 1227–1239.
3. Cohen S.R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema // Dev. Ophthalmol. 2016. Vol. 55. P. 137–146.
4. Collins A.J., Foley R.N., Chavers B. et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States // Am. J. Kidney Dis. 2012. Vol. 59. № 1. Suppl. 1:A7. P. e1–420.
5. Trautner C., Haastert B., Spraul M. et al. Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German City, 1990–1998 // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 5. P. 855–859.
6. Almaraz M.C., Gonzalez-Romero S., Bravo M. et al. Incidence of lower limb amputations in individuals with and without diabetes mellitus in Andalusia (Spain) from 1998 to 2006 // Diabetes Res. Clin. Pract. 2012. Vol. 95. № 3. P. 399–405.
7. Price P. The diabetic foot: quality of life // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39. Suppl. 2. P. S129–131.
8. Hoffstad O., Mitra N., Walsh J., Margolis D.J. Diabetes, lower-extremity amputation, and death // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 10. P. 1852–1857.
9. Icks A., Scheer M., Morbach S. et al. Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients after major lower extremity amputation: survival in a population-based 5-year cohort in Germany // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 6. P. 1350–1354.
10. Thorud J.C., Plemmons B., Buckley C.J. et al. Mortality after nontraumatic major amputation among patients with diabetes and peripheral vascular disease: A systematic review // J. Foot Ankle Surg. 2016. Vol. 55. № 3. P. 591–599.



11. Hoffmann F, Claessen H, Morbach S. et al. Impact of diabetes on costs before and after major lower extremity amputations in Germany // J. Diabetes Complications. 2013. Vol. 27. № 5. P. 467–472.
12. Dremine V.V., Zhrebtsov E.A., Sidorov V.V. et al. Multimodal optical measurement for study of lower limb tissue viability in patients with diabetes mellitus // J. Biomed. Opt. 2017. Vol. 22. № 8. P. 1–10.
13. Поленов С.А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008. № 1. С. 5–19.
14. Klonizakis M., Manning G., Lingam K. et al. Effects of diabetes on the cutaneous microcirculation of the feet in patients with intermittent claudication // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2015. Vol. 61. № 3. P. 439–444.
15. Kabbani M., Rotter R., Busche M. et al. Impact of diabetes and peripheral arterial occlusive disease on the functional microcirculation at the plantar foot // Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2013. Vol. 1. № 7. P. e48.
16. Heikal A.A. Intracellular coenzymes as natural biomarkers for metabolic activities and mitochondrial anomalies // Biomark. Med. 2010. Vol. 4. № 2. P. 241–263.
17. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. М.: ЛИБРОКОМ, 2013.
18. Fernyhough P., McGavock J. Mechanisms of disease: Mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 126. P. 353–377.
19. Подколюдный Н.Л., Твердохлеб Н.Н., Подколюдная О.А. Математическая модель циркадного осциллятора млекопитающих: взаимодействие с системой NAD+/SIRT1 и возрастные изменения экспрессии генов циркадного осциллятора // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Vol. 20. № 6. P. 848–856.
20. Luo X., Li R., Yan L.J. Roles of pyruvate, NADH, and mitochondrial complex I in redox balance and imbalance in β cell function and dysfunction // J. Diabetes Res. 2015. Vol. 2015. ID 512618.
21. Prentki M., Nolan C. Islet beta cell failure in type 2 diabetes // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. № 7. P. 1802–1812.
22. MacDonald P.E., Joseph J.W., Rorsman P. Glucose-sensing mechanisms in pancreatic beta-cells // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2005. Vol. 360. № 1464. P. 2211–2225.
23. Maechler P., Carobbio S., Rubi B. In beta-cells, mitochondria integrate and generate metabolic signals controlling insulin secretion // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2006. Vol. 38. № 5–6. P. 696–709.
24. Prentki M., Matschinsky F.M., Madiraju S.R. Metabolic signaling in fuel-induced insulin secretion // Cell Metabolism. 2013. Vol. 18. № 2. P. 162–185.
25. Matschinsky F.M. Regulation of pancreatic β -cell glucokinase: from basics to therapeutics // Diabetes. 2002. Vol. 51. Suppl. 3. P. S394–S404.
26. Matschinsky F., Liang Y., Kesavan P. et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 92. № 5. P. 2092–2098.
27. Недосугова Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и возможности его медикаментозной коррекции // www.dissercat.com/content/okislitelnyy-stress-pri-sakharnom-diabete-2-go-tipa-i-vozmozhnosti-ego-medikamentoznoi-korrekcii
28. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nat. Med. 2003. Vol. 9. № 3. P. 294–299.
29. Heikal A.A. Intracellular coenzymes as natural biomarkers for metabolic activities and mitochondrial anomalies // Biomark. Med. 2010. Vol. 4. № 2. P. 241–263.
30. Сидоров В.В., Рыбаков Ю.А., Гукасов В.М. Диагностический подход для оценки состояния микроциркуляторно-тканевой системы с использованием лазерных технологий и температурной функциональной пробы // Инноватика и экспертиза. 2018. № 1 (22). С. 135–141.

Laser Doppler Flowmetry and Fluorescence Spectroscopy as Methods for Preclinical Manifestations of Diabetic Foot Syndrome Assessment

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

¹ A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

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

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

Diabetes mellitus is a chronic disease that is associated with various complications, and first of all with vascular ones. The most usual microvascular complications include retinopathy, nephropathy, diabetic foot syndrome.

The mechanisms of diabetic angiopathy development are complex and varied. In particular, diabetic foot syndrome develops due to changes in the peripheral nervous system, arterial and microcirculatory bed.

One of the most important tasks of modern medicine is to prevent the development of these complications, including through timely diagnosis.

The article considers the possibilities of laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy in the detection of preclinical manifestations of diabetic foot syndrome.

Key words: coenzymes nicotinamide adenine dinucleotide, flavin adenine nucleotide, laser Doppler flowmetry, laser fluorescent spectroscopy, microcirculation, diabetes mellitus

ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НА СТОПЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Аппарат лазерный диагностический «ЛАЗМА СТ»

Неинвазивное исследование пальца стопы:

- 1) микроциркуляции кровотока и лимфотока (с помощью лазерной доплеровской флоуметрии);
- 2) окислительного метаболизма (с помощью лазерной флуоресцентной спектроскопии)



Фиксация на пальце оптического зонда и температурного пробника аппарата «ЛАЗМА СТ»



Аппарат «ЛАЗМА СТ»

Аппарат «ЛАЗМА СТ» позволяет:

1. Определять тяжесть заболевания:

- субкомпенсированные нарушения;
- декомпенсированные нарушения;
- признаки диабетической стопы

2. Контролировать динамику лечения

Индивидуальный подбор препаратов проводится в зависимости от результатов диагностики:

- нарушена микроциркуляция, метаболизм в норме;
- микроциркуляция активна, снижение метаболизма;
- нарушены микроциркуляция и метаболизм

Протокол исследований включает оценку исходного состояния ткани (контролируется также температура кожи пальца стопы), при охлаждении до 10 °С (снижение активности микроциркуляции и метаболизма) и при нагреве до 35 °С (повышение активности микроциркуляции и метаболизма). Продолжительность одного исследования – 15 минут

Регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2017/5844 от 08.06.2017 г.

ООО НПП «ЛАЗМА»

Тел.: 8 (495) 780-92-30, 780-92-31, 8 (901) 535-06-15
123458, г. Москва, ул. Твардовского, д. 8, офис 104
lazma@plusnet.ru; сайт: www.lazma.ru



¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² МГУ им. М.В. Ломоносова

³ РУДН

⁴ ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки»»

Эффективность и безопасность комбинации мио-инозитола и фолиевой кислоты в восстановлении фертильности

А.Н. Оранская¹, А.М. Мкртумян¹, А.А. Камалов², Э.В. Вартамян^{3, 4},
К.А. Цатурова⁴, В.А. Левин⁴

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

В статье рассмотрены возможные причины мужского, женского и сочетанного бесплодия в супружеских парах, современные подходы к диагностике и лечению бесплодия, а также возможные способы улучшения фертильности. Обозначены вопросы для дискуссии и дальнейшего разбора.

Ключевые слова: бесплодие, репродуктивное здоровье, мужское бесплодие, женское бесплодие, факторы риска, диагностика, лечение, Иноферт

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, количество бесплодных браков в развитых странах достигает 10–15%. В России эта цифра также высока, несмотря на внедрение новых подходов к лечению бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий [1, 2]. Так, в отдельных регионах нашей страны этот показатель приближается к критическому – 20% [3, 4]. Установлено, что каждая седьмая супружеская пара в России сталкивается с проблемами планирования семьи вследствие бесплодия [5]. При этом ситуация с каждым годом только ухудшается: в 2005 г. частота встречаемости бесплодия в возрастной группе от 18 до 49 лет составляла 146,6 случая на 100 тыс. населения, в 2016 г. эта цифра возросла до 278,8 случая на 100 тыс. населения [6]. В развивающихся странах с низкой доступностью вспомогательных репродуктивных технологий медицинская помощь, как правило, ограничивается профилактикой и лечением женской инфертильности [7], в экономически развитых странах существенная роль отводится коррекции мужского бесплодия и решению проблем индивидуальной совместности. Так, наиболее высокая

распространенность мужской инфертильности отмечена в Центральной и Восточной Европе (8–12%), Австралии (8–9%). В Северной Америке этот показатель достигает 4,5–6,0% при общей вариации от 2,5 до 12,0% [8]. Кроме того, увеличилось количество работ, подтверждающих особую роль мужского бесплодия [9, 10], в частности снижение в последние десятилетия количества и качества сперматозоидов.

В настоящее время под бесплодием понимается отсутствие беременности при регулярной половой жизни в течение года и неприменении средств контрацепции [2, 5]. Бесплодие пары может быть обусловлено как бесплодием женщины, так и бесплодием мужчины, часто констатируют сочетанное бесплодие. Один или оба партнера в бесплодном браке часто способны зачать ребенка в другой паре, поэтому всегда необходимо помнить о возможной партнерской несовместности.

Наиболее частыми причинами бесплодия являются урогенитальная инфекция, психосексуальные расстройства, иммунологические факторы – 30,0–38,7% случаев [11, 12]. Однако иногда причину бесплодия установить не удается

даже после тщательного обследования пары.

Факторы риска и возможные патогенетические механизмы

Причины бесплодия подразделяют на модифицируемые и немодифицируемые.

Фертильный потенциал мужчин снижается на фоне врожденных и приобретенных заболеваний мочеполовой системы, урогенитальных инфекций, повышения температуры органов мошонки (при варикоцеле), эндокринных расстройствах, генетических аномалиях и вследствие патологических иммунных реакций. Если этиологию мужского бесплодия выявить не удастся, устанавливают диагноз «идиопатическое бесплодие» – частота встречаемости превышает 30% [13]. У таких пациентов не выявляют патологии при физикальном осмотре и по результатам лабораторных исследований (включая гормональный профиль). Необходимо отметить, что идиопатическое бесплодие обычно является результатом сочетанного воздействия различных факторов.

К модифицируемым факторам риска мужской инфертильности относят питание, употребление алкоголя и кофеина, избыточную массу тела, недостаточную физическую активность, психоэмоциональный стресс, курение, неконтролируемое использование лекарственных средств, выбор одежды, горячие ванны, а также воздействие факторов окружающей среды: биологических, физических (радиация, электромагнитные волны) и токсических (пестициды, тяжелые металлы, эндокринные дизрапторы и др.) [14]. В 2017 г. эксперты Органи-



зации Объединенных Наций заявили о ложности утверждения о необходимости использования пестицидов для обеспечения пищевой безопасности. В частности, были приведены данные о 200 тыс. смертельных отравлений различными пестицидами в год. Постоянный контакт с пестицидами ассоциируется с риском развития онкологических, эндокринных заболеваний, нарушениями развития, стерильностью населения [15]. В то же время в лекарственных препаратах и БАД растительного происхождения допускаются следы пестицидов. Чаще всего это дихлордифенил трихлорметилметан (ДДТ) и его метаболиты. Установлено, что ДДТ проникает через плаценту и обнаруживается в тканях эмбрионов или мертворожденных детей у женщин, даже не имевших производственного контакта с ДДТ (попадание с пищей) [16]. При рекомендации препаратов растительного происхождения стоит обратить особое внимание на их состав.

Среди факторов риска мужского бесплодия также указывают электромагнитное излучение мобильных телефонов, применение анаболических стероидов, опиоидов [17].

К основным причинам мужского бесплодия прежде всего следует отнести варикоцеле – расширение вен гроздевидного сплетения семенного канатика. Частота его встречаемости у мужчин без нарушения сперматогенеза составляет 8–13%, при инфертильности – 25–40% [18]. При варикоцеле изменяются гемодинамика и температурный режим в органе, что приводит к нарушению сперматогенеза [19].

Частота встречаемости крипторхизма при бесплодии достигает 9,4%, в общей популяции – 2,4% [20].

При азооспермии генетические нарушения выявляются в 20% случаев [21], однако данное состояние также может быть обусловлено экскреторным бесплодием (обструкция семявыносящих путей), тяжелыми гормональными нарушениями, приводящими к угнетению сперматогенеза.

Существует корреляция между фертильностью и массой тела. Так, доля пациентов с бесплодием и избыточной массой тела составляет 40%, бесплодием и ожирением – 34% [22].

Факторы, ассоциированные с мужским бесплодием, представлены в таблице [23].

Одним из патогенетических механизмов развития бесплодия считается окислительный стресс. Патологическое накопление активных форм кислорода приводит к повреждению клеток репродуктивной системы, чувствительных к окислительному стрессу. При сбое антиоксидантной системы семенных канальцев происходит повреждение сперматозоидов. В результате отмечаются снижение их подвижности и способности к оплодотворению, нарушение созревания и быстрая гибель. Наиболее выражен окислительный стресс при воспалительных заболеваниях мочеполовой системы, варикоцеле, гормональных нарушениях [24, 25].

Следует также отметить роль антиспермальных антител (АСА). АСА могут образовываться в результате нарушения гемотестикулярного барьера [26]. Чаще АСА выявляют у пациентов после вазэктомии, травм, перекрута яичка, обструкции половых путей или при инфекционных процессах [27].

Ведущую роль в женском бесплодии играют трубно-перитонеальные патологии. Частота встречаемости такого бесплодия варьируется от 35 до 60%. Преобладает трубный фактор – 35–40%, перитонеальный отмечается лишь в 9,2–34% случаев [28]. При первичном бесплодии частота поражения маточных труб составляет 29,5–70,0%, при вторичном – 42–83%. Таким образом, трубно-перитонеальную патологию выявляют практически у половины пациенток, обратившихся по поводу бесплодия [29]. К основным причинам поражения маточных труб, сопровождающегося спаечным процессом в органах малого таза и формированием трубно-перитонеального бесплодия, относят воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе (инфекции, передаваемые половым путем), внутриматочные манипуляции (искусственные аборты, диагностические выскабливания эндометрия, осложнения после использования внутриматочных средств и т.д.), опе-

ративные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости, эндометриоз [28].

Эндокринное женское бесплодие характеризуется полиморфностью клинических и лабораторных проявлений. Причиной такового являются гонадотропная недостаточность, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), яичниковая недостаточность, гиперпролактинемия, гипотиреоз.

Иммунная система принимает активное участие в процессе имплантации, адгезии и инвазии трофобласта и, как следствие, нормальном развитии беременности [30]. Иммунологическое бесплодие обуславливается появлением специфических антител к сперматозоидам, цервикальной слизи, эндометрию, фолликулярной и перитонеальной жидкости, а также к блестящей оболочке ооцита, клеткам зернистого слоя, возможно также существование тотальных аутоиммунных оофоритов.

Диагностика

Диагностика бесплодия предполагает проведение комплекса мероприятий.

1. Сбор анамнеза: длительность бесплодия, зачатия/беременности, частота и особенности половой жизни, регулярность менструального цикла, наличие заболеваний, способных вызывать бесплодие, общее состояние здоровья, употребление алкоголя, курение, изменение массы тела.
2. Физикальный осмотр: для женщин – состояние матки, яичников,

Факторы риска развития мужского бесплодия

Фактор	Частота встречаемости, %
Бесплодие известной этиологии	42,6
Идиопатическое бесплодие	30,0
Гипогонадизм	10,1
Общие или системные заболевания	2,2
Бесплодие на фоне терапии цитостатиками	7,8
Нарушение эрекции/эякуляции и психосексуальные расстройства (эректильная дисфункция, гипоспадия, сахарный диабет с ретроградной эякуляцией)	2,4
Обструкция семявыносящих путей	2,2
Гинекомастия	1,5
Другие нарушения	1,2



влагалища (гинекологический осмотр), для мужчин – осмотр органов мошонки (наличие тестикул, придатков), оценка размера тестикул, наличие варикоцеле (урологический/андрологический осмотр).

3. Инструментальный осмотр: ультразвуковое исследование органов половой системы, оценка проходимости маточных труб (у женщин) – гистеросальпингография, эхогистеросальпингоскопия, семявыносящих протоков (у мужчин), щитовидной железы (при необходимости), ультразвуковое исследование надпочечников (при клинических признаках гиперандрогении), компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография (показаны пациентам с повышением концентрации пролактина в плазме крови при подозрении на микроаденому гипофиза), гистероскопия (у женщин).

4. Лабораторное обследование: оценка гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, половых гормонов, функции надпочечников и щитовидной железы, спермограммы, совместимости пары по HLA II класса, инфекционный скрининг, генетическое исследование (при необходимости), иммунологический скрининг, тест на овуляцию. Только после комплексного обследования обоих партнеров решается вопрос о терапии бесплодия.

Эффективность и безопасность Иноферта

Комбинация мио-инозитола, известного как витамин В₈, или витамин юности, и фолиевой кислоты является безопасным и эффективным инструментом для улучшения прогноза при бесплодии, вызванном различными причинами, в том числе у пациенток с СПКЯ.

Одной из первых комбинаций мио-инозитола и фолиевой кислоты на европейском рынке стал Иноферт, зарегистрированный на российском рынке компанией «Италфармако». В России Иноферт применяется при различных патологиях, в том числе для поддержания овуляции.

Иноферт выпускается в виде порошка в саше. Как было отмечено ранее, в состав препарата входят

особо чистый, очищенный в том числе от фитатов, а также всех видов пестицидов, мио-инозитол 1000 мг и фолиевая кислота 100 мкг.

Иноферт рекомендуется применять по схеме: по два саше утром и вечером. Длительность курса – от одного до шести месяцев. Содержимое саше предварительно разводят в 100–150 мл воды.

Важность мио-инозитола и его производных для поддержания физиологического протекания широкого круга процессов в организме была подтверждена результатами систематического анализа более чем 37 тыс. публикаций [10].

Мио-инозитол и его производные участвуют во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования рецепторов инсулина, репродуктивных гормонов, факторов роста, катехоламинов и др. Большое число производных мио-инозитола взаимодействуют со специфическими белками, играющими важную роль в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона.

Мио-инозитол является важным синергистом фолатов и других витаминов (В₅, РР), а также минералов (кальция, магния).

Перечисленные эффекты мио-инозитола указывают на существенные перспективы его применения в гинекологической практике [10].

Иноферт способствует снижению концентрации лютеинизирующего гормона, пролактина, соотношения «лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон». Таким образом мио-инозитол способствует восстановлению регулярности менструального цикла и овуляции.

Фосфат-производные мио-инозитола осуществляют передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток разных тканей, что приводит к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициирует процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулирует переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки. Данные метаболические процессы обуславливают снижение риска развития инсулинорезистентности, диабета, повышения массы тела и ожирения [31].

Мио-инозитол и его производные необходимы для реализации эффектов гонадолиберина, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, тем самым они оказывают положительное влияние на репродуктивную функцию (воздействуя, в частности, на инвазию трофобласта при закреплении blastocysts, функцию яичников, ооцитов и плаценты).

Следует подчеркнуть, что помимо прямых специфических воздействий мио-инозитол поддерживает функционирование репродуктивной системы опосредованно. Систематический анализ публикаций по мио-инозитолу показал, что основной функцией мио-инозитола и его производных является внутриклеточная передача сигнала в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой, иммунной системах и др. [10]. Были установлены по крайней мере 120 инозитолфосфатзависимых белков, специфически участвующих в различных физиологических процессах. Более половины инозитолзависимых белков вовлечены в поддержание сердечно-сосудистой системы, иммунитета и структур соединительной ткани (включая кости, хрящ, кожу). Не менее важна роль мио-инозитола в метаболизме углеводов (прежде всего в сигнальном каскаде инсулина) и функционировании почек и печени. Все эти эффекты мио-инозитолзависимых белков, наряду с взаимодействием со специфическими белками, важны для нормального функционирования репродуктивной системы как женщин, так и мужчин. Специфическое воздействие мио-инозитола на репродуктивную функцию связано с участием его производных в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона), лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона.

В клинических исследованиях, проведенных в европейских странах у пациенток с гестационным сахарным диабетом, Иноферт снижал показатели глюкозы натощак и инсулина, а также способствовал повышению адипонектина [32].

У женщин с отягощенной наследственностью в отношении СД 2 типа



Иноферт снижал риск развития гестационного сахарного диабета, частоту макросомии (статистически значимо), среднюю массу плода [33]. Дефицит мио-инозитола признан фактором риска формирования пороков развития лицевого черепа – расщелин губы и/или неба. У матери низкий уровень мио-инозитола сыворотки крови (< 13,5 мкмоль/л) ассоциировался с повышением риска развития пороков в три раза (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,2–7,4), у детей (< 21,5 мкмоль/л) – в 3,4 раза (95% ДИ 1,3–8,6) [34].

У эмбриона на этапе органогенеза вследствие дефицита мио-инозитола индуцируются эмбриопатии, вызываемые гипергликемией [35].

Как было сказано выше, одной из основных причин бесплодия у женщин является гормонально-метаболическая дисфункция яичников. У пациенток часто отмечается инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией. Иноферт улучшает функции яичников, а также метаболические и гормональные показатели у пациенток с СПКЯ [36]. Применение Иноферта в дозе 2 г/сут в течение 24 недель у пациенток с СПКЯ способствовало снижению количества ановуляторных циклов в четыре раза, а в дозе 4 г/сут этот эффект достигался за три-четыре неде-

ли, что указывает на дозозависимость и возможность длительного приема [37]. Мио-инозитол улучшал функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПКЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов [38].

Комбинация мио-инозитола с фолиевой кислотой при проведении цикла стимуляции суперовуляции для ЭКО позволяла уменьшить число используемых зрелых ооцитов, сократить дозу гонадотропина и увеличить количество случаев успешной имплантации эмбрионов [39].

На фоне гиперинсулинемии при СПКЯ формируются нарушения метаболизма андрогенов, их клиническим проявлением служат гирсутизм, акне и ожирение по андрогенному типу. Установлено, что Иноферт в дозе 4 г/сут в течение трех месяцев снижал концентрацию лютеинизирующего гормона, тестостерона, свободного тестостерона, инсулина в плазме, а через шесть месяцев – гирсутизм и акне [40].

Мио-инозитол регулирует осмолярность и объем семенной плазмы, экспрессию белков, необходимых для эмбриогенетического развития, и подвижность сперматозоидов. Такая терапия у пациентов с олигоастенотератозооспермией улучшала подвижность сперматозоидов за счет значительно-

го увеличения доли сперматозоидов с высоким митохондриальным мембранным потенциалом [41].

Применение мио-инозитола улучшает не только подвижность сперматозоидов, но и их способность к зачатию. Данная терапия положительно коррелировала с беременностью (пять пар из 50 участвовавших в исследовании) [42].

Безопасность Иноферта доказана в многочисленных исследованиях и метаанализах. При использовании комбинации «мио-инозитол + фолиевая кислота» (4000 мг/400 мкг) не наблюдалось никаких побочных эффектов, в том числе тех, которые обычно возникают при использовании других сенсibilизаторов инсулина, в частности метформина в высоких дозах (1500 мг/сут).

Заключение

Иноферт может быть применен при женском и мужском бесплодии различной этиологии, в том числе идиопатическом.

Эффективность и безопасность Иноферта доказаны не только в отдельных клинических исследованиях, но и в метаанализах. Иноферт повышает вероятность зачатия, улучшает исходы беременности, положительно влияет на инсулинорезистентность и ожирение. ☺

Литература

1. Федорова Т.А. Бесплодие неясного генеза: некоторые аспекты диагностики и лечения // Гинекология. 2004. Т. 5. № 3. С. 98–100.
2. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. М., 2002.
3. Концепция охраны репродуктивного здоровья населения России на 2000–2004 гг. М., 2000.
4. Доклад о состоянии и тенденциях демографического развития в Российской Федерации. М., 2003.
5. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., 2001.
6. Здоровоохранение в России – 2017 год. Статистический сборник.
7. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century // Hum. Reprod. Update. 2015. Vol. 21. № 4. P. 411–426.
8. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // Reprod. Biol. Endocrinol. 2015. Vol. 13. ID 37.
9. Aitken J.R. Falling sperm counts twenty years on: where are we now? // Asian J. Androl. 2013. Vol. 15. № 2. P. 204–207.
10. Virtanen H.E., Sadov S., Vierula M., Toppari J. Finland is following the trend-sperm quality in Finnish men // Asian J. Androl. 2013. Vol. 15. № 2. P. 162–164.
11. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
12. Wong W.Y., Thomas C.M., Merkus J.M. et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors // Fertil. Steril. 2000. Vol. 73. № 3. P. 435–442.
13. Божедомов В.А., Виноградов И.В., Лунатова Н.А. и др. Бездетный брак: роль мужского фактора (клинические и организационно-методические аспекты) // Акушерство и гинекология. 2014. № 1. С. 70–77.
14. Sharma R., Biedenharn K.R., Fedor J.M., Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility // Reprod. Biol. Endocrinol. 2013. Vol. 11. ID 66. ap.ohchr.org/documents/dpage_e.aspx?si=A/HRC/34/48.
15. Вредные вещества в промышленности. Т. 1–3 / под ред. Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. Л.: Химия, 1977.
16. Brazani Y., Katz B.F., Nagler H.M., Stember D.S. Lifestyle, environment, and male reproductive health // Urol. Clin. North Am. 2014. Vol. 41. № 1. P. 55–66.

эндокринология



18. *World Health Organizations*. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of man presenting to infertility clinics // *Fertil. Steril.* 1992. Vol. 57. № 6. P. 1289–1293.
19. *Evers J., Collins J.* Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review // *Lancet.* 2003. Vol. 361. № 9372. P. 1849–1852.
20. *Mieusset R., Bujan L., Massat G. et al.* Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism // *Hum. Reprod.* 1995. Vol. 10. № 3. P. 613–619.
21. *Sadeghi-Nejad H., Oates R.D.* The Y chromosome and male infertility // *Curr. Opin. Urol.* 2008. Vol. 18. № 6. P. 628–632.
22. *Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В.* Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин // *Андрология и генитальная хирургия.* 2016. № 17. С. 47–53.
23. *Nieschlag E., Behre H.M.* *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* 2nd ed. 2001.
24. *Sinha Hikim A.P., Swerdloff R.S.* Hormonal and genetic control of germ cells apoptosis in the testis // *Rev. Reprod.* 1999. Vol. 4. № 1. P. 38–47.
25. *Said T.M., Paasch U., Glander H.J. et al.* Role of capases in male infertility // *Hum. Reprod. Update.* 2004. Vol. 10. № 1. P. 39–51.
26. *Чайка В.К.* *Основы репродуктивной медицины.* Донецк: Альмаго, 2001.
27. *Chiu W.W., Chamley L.W.* Use of antisperm antibodies in differential display Western blotting to identify sperm proteins important in fertility // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 984–989.
28. *Сухих Г.Т., Назаренко Т.А.* *Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство.* 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
29. *Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б.* *Гинекология – национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-медиа, 2009.
30. *Yoshioka S., Fujiwara H., Nakayama T. et al.* Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF – embryo transfer // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 21. № 12. P. 3290–3294.
31. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. и др.* Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. Вып. 28. С. 4–12.
32. *Corrado F., D'Anna R., Di Vieste G. et al.* The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28. № 8. P. 972–975.
33. *D'Anna R., Scilipoti A., Giordano D. et al.* Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 4. P. 854–857.
34. *Krapels I.P., Rooij I.A., Wevers R.A. et al.* Myo-inositol, glucose and zinc status as risk factors for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in offspring: a case-control study // *BJOG.* 2004. Vol. 111. № 7. P. 661–668.
35. *Akashi M., Akazawa S., Akazawa M. et al.* Effects of insulin and myo-inositol on embryo growth and development during early organogenesis in streptozocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* 1991. Vol. 40. № 12. P. 1574–1579.
36. *Unfer V., Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F.* Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 7. P. 509–515.
37. *Venturella R., Mocciano R., De Trana E. et al.* Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol // *Minerva Ginecol.* 2012. Vol. 64. № 3. P. 239–243.
38. *Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. et al.* Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 5. P. 1750–1754.
39. *Lisi F., Carfagna P., Oliva M.M. et al.* Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. Vol. 10. ID 52.
40. *Zacchè M.M., Caputo L., Filippis S. et al.* Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* 2009. Vol. 25. № 8. P. 508–513.
41. *Condorelli R.A., La Vignera S., Di Bari F. et al.* Effects of myo-inositol on sperm mitochondrial function in-vitro // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 15. № 2. P. 129–134.
42. *Montanino Oliva M., Poverini R., Lisi R. et al.* Treating woman with myo-inositol vaginal suppositories improves partner's sperm motility and fertility // *Int. J. Endocrinol.* 2016. Vol. 2016. ID 7621942.

Efficacy and Safety of a Combination of Myo-inositol and Folic Acid in Fertility Restoration

A.N. Oranskaya¹, A.M. Mkrtumyan¹, A.A. Kamalov², E.V. Vartanyan^{3,4}, A.K. Tsaturova⁴, V.A. Levin⁴

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Lomonosov Moscow State University

³ RUDN University

⁴ Clinic of Assisted Reproductive Technologies 'Children from the Test Tube'

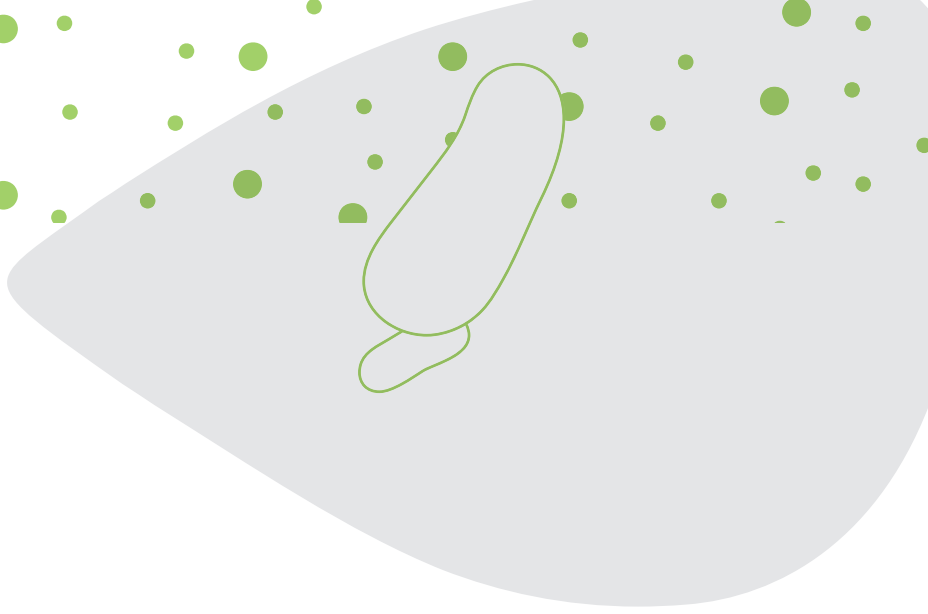

Contact person: Alevtina Nikolayevna Oranskaya, anor2004@list.ru

The article considers the possible causes of male, female and combined infertility in married couples, modern approaches to the diagnosis and infertility treatment as well as possible ways to increase fertility. Provided issues for discussion and further analysis.


Key words: *infertility, reproductive health, male infertility, female infertility, risk factors, diagnosis, treatment, Inofert*



16 октября **2018**



XIII Научно-практическая конференция
**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА.
ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**



МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65, 699-81-84
info@medq.ru, www.medq.ru

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы



Гипотиреоз – часто нераспознаваемый синдром

С.В. Подачина

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

Гипотиреоз актуален в практике врачей любой специальности. Это одно из наиболее частых эндокринных заболеваний, для которого характерны неспецифичные клинические проявления. Современные синтетические препараты для заместительной терапии гипотиреоза не только полностью компенсируют дефицит тиреоидных гормонов, но и практически не требуют каких-либо ограничений в образе жизни больных.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, гипотиреоз, заместительная терапия, левотироксин натрия, L-Тироксин

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов. Стойкое снижение синтеза и секреции тиреоидных гормонов принято называть первичным гипотиреозом. Наиболее частой его причиной считается хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Патология также может развиваться вследствие операций на щитовидной железе – послеоперационный гипотиреоз, терапии радиоактивным йодом – пострадиационный гипотиреоз, инфекционного процесса, при исходе подострого, послеродового тиреоидита. Дети, рожденные с дисгенезией или агенезией щитовидной железы, имеют врожденный гипотиреоз. Согласно результатам эпидемиологических исследований, первичный гипотиреоз – наиболее часто встречающаяся патология щитовидной железы [1, 2]. Так, по результатам Викгемского исследования, в котором проводился мониторинг случайной выборки взрослого населения, с 1972 по 1974 г. частота встречаемости гипотиреоза составляла три случая на 1000 человек, через 20 лет – увеличилась до 14 случаев на 1000 человек [3]. А. Carle и соавт. (2009) установили, что заболеваемость первичным гипотиреозом достигает 32,8 на 100 тыс.

человек в год. На фоне аутоиммунного тиреоидита патология развивается в 84% случаев. При этом как частота заболеваемости, так и распространенность гипотиреоза у женщин в три – девять раз выше, чем у мужчин [4]. Хронический АИТ, или тиреоидит Хашимото, впервые был описан в 1912 г. У пациентов отмечаются специфические изменения ткани щитовидной железы, такие как лимфоидная инфильтрация, деструкция эпителиальных клеток, фиброзная пролиферация, с последующим ее замещением. Постепенное разрушение ткани щитовидной железы является следствием аутоиммунного воспаления. Аутоиммунный тиреоидит может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями, например в рамках полигландулярного синдрома. Диагностическое значение при АИТ имеет исследование разных антититиреоидных антител. Наименее значимы в нарушении структуры щитовидной железы аутоантитела к тиреоглобулину. Они определяются в сыворотке крови у 4–6% здоровой популяции. Более специфичными для диагностики АИТ являются антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО). Они вызывают цитотоксические изменения

в фолликулярных элементах щитовидной железы. При этом прослеживается четкая связь между титром антител к ТПО и степенью гистологических изменений ткани железы [1, 3–8].

Изучение генов системы HLA позволило выявить связь между АИТ и такими генами, как HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR5. HLA-DR5 влияет на высвобождение простагландинов Т-супрессорами, HLA-DR3 активизирует хелперную функцию Т-лимфоцитов [9].

При АИТ основной причиной развития гипотиреоза является апоптоз фолликулярных клеток щитовидной железы. Патологический процесс реализуется через определенные клоны Т-лимфоцитов (Т-киллеров) (возможно, патологические, возможно, вследствие нарушения функции Т-супрессоров). Т-лимфоциты совместно с антититиреоидными антителами разрушают фолликулярные клетки, что приводит к уменьшению функциональной ткани щитовидной железы. Деструктивный процесс утяжеляется цитокинной и лимфокинной активностью в очаге воспаления. Гипотиреоз при АИТ развивается постепенно. Клиническая картина достаточно гетерогенна и неспецифична. Длительное время, иногда годы, клинические признаки заболевания могут отсутствовать. У пациентов с увеличенной щитовидной железой диагноз нередко устанавливается после исследования уровня антител к ТПО. Однако по мере прогрессирования патологического процесса в щитовидной железе и снижения количества функционирующей ткани начинают проявляться симптомы гипотиреоза. К таковым относятся слабость, быстрая утомляемость, сухость кожи, выпадение волос, брадикардия, запоры. Выраженность симптомов гипотиреоза напрямую зависит от степени сни-



жения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у таких пациентов, как правило, выше 4,5 мЕд/л, свободного тироксина (св. Т4) – снижен. Однако хронический АИТ редко сопровождается клинической картиной гипертиреоза. Это обусловлено двумя причинами. Первая причина – повышение уровня тиреоидных гормонов в крови из-за выраженного деструктивного процесса в ткани щитовидной железы, вызванного агрессивностью аутоиммунного процесса, вторая – наличие тиреоидстимулирующих антител, которые имеют меньшую значимость в патологическом процессе, чем антитела к ТПО. Гипотиреоз, как правило, выявляется при проведении лабораторных исследований и редко требует тиреостатического лечения. При прогрессировании АИТ, уменьшении количества функционирующей ткани щитовидной железы клиническая и лабораторная картины меняются – на некоторое время возвращается эутиреоз, затем – гипотиреоз [6, 10]. Неспецифичность клинических симптомов гипотиреоза не позволяет вовремя установить диагноз. Гипотиреоз часто скрывается под масками разных соматических заболеваний. Пациенты длительное время наблюдаются у врачей других специальностей, в частности по поводу хронического запора, нарушения менструального цикла, снижения слуха и т.д. Однако лечение в таких случаях, как правило, бывает неэффективным [11]. Для диагностики гипотиреоза достаточно определить уровень тиреоидных гормонов. Наиболее информативны значения ТТГ. Другие обследования щитовидной железы, такие как ультразвуковое исследование, сцинтиграфия с I-131, компьютерная томография, определение аутоантител, помогают визуализировать железу, определить ее структуру, заподозрить наличие воспалительного процесса, но не выявить функциональные нарушения и диагностировать гипотиреоз [10]. Основным методом лечения гипотиреоза является заместительная гормональная терапия. Установлено, что у практически здорового взрослого ежедневно секретруется около 100 мкг Т4, от 7 до 10 мкг трийодтиро-

нина (Т3) и примерно 1 мкг общего Т3. Общее количество Т3, ежедневно образующегося в организме, составляет около 30 мкг, причем 80% приходится на Т3, образованный на периферии в результате конверсии Т4 в Т3 [12]. Основным компонентом препаратов для заместительной терапии является левотироксин натрия. В качестве вспомогательного вещества, как правило, используют лактозу. При хранении таких препаратов более шести месяцев активность левотироксина натрия снижается на 30%. Замена лактозы на двухосновный фосфат кальция позволяет продлить активность действующего вещества (препарат L-Тироксин, компания «Берлин-Хеми/А. Менарини»). Использование в качестве наполнителя двухосновного фосфата также помогает решить проблему лечения пациентов с гипотиреозом и непереносимостью лактозы. Распространенность гипопаратиреоза достаточно высока. Так, в России гипопаратиреоз встречается примерно у 40% русского населения и 90% коренного населения Сибири и Дальнего Востока. К клиническим проявлениям гипопаратиреоза относятся дискомфорт в кишечнике, расстройство стула, вздутие и боли в животе. Однако не всегда пациенты знают причину этих состояний. Синтетический тироксин всасывается в кишечнике на 40–70%. Биодоступность препарата зависит от индивидуальных особенностей пациентов, а также от его состава [3]. При определении дозы препарата следует учитывать возраст пациентов, массу тела, наличие сопутствующих заболеваний. Так, суточная доза для взрослых определяется из расчета 1,4–1,7 мкг на 1 кг массы тела, для детей – до 4 мкг на 1 кг массы тела. Больным с ишемической болезнью сердца тироксин назначается исходя из 0,9–1,3 мкг на 1 кг массы тела. При этом лечение обычно начинают с малых доз (12,5–25,0 мкг/сут) и под контролем уровня ТТГ доводят до расчетной дозы. Суточная доза тироксина может оказаться меньше расчетной. Это обусловлено степенью недостаточности функции щитовидной железы. Контролировать правильность подобранной дозы тироксина следует

у всех пациентов с гипотиреозом. Для этого не чаще одного раза в полтора–два месяца определяют уровень ТТГ. Мониторинг адекватности терапии проводят один раз в шесть или 12 месяцев. Заместительная терапия гипотиреоза проводится на протяжении всей жизни. Необходимо отметить, что компенсировать гипотиреоз и клинически, и лабораторно достаточно трудно. Причина этого до сих пор непонятна. К наиболее возможным относят ожирение, заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности нарушение всасывания, в том числе лекарственных препаратов, парез желудка [13]. Субклинический гипотиреоз – это лабораторный диагноз. При субклиническом гипотиреозе уровень ТТГ превышает 4,5 мЕд/л, св. Т4 соответствует норме. Субклинический гипотиреоз чаще встречается у женщин, лиц старшей возрастной группы, представителей европеоидной расы [14]. Распространенность субклинического гипотиреоза в общей популяции варьируется от 3 до 8%. При этом количество больных с дисфункцией щитовидной железы и гипофункцией щитовидной железы с возрастом увеличивается, что обусловлено возрастным повышением уровня ТТГ. Необходимо также помнить, что на уровень ТТГ оказывает влияние прием некоторых препаратов. Речь, в частности, идет об амиодароне, психотропных препаратах, содержащих литий, препаратах для лечения рака [14]. Результаты эпидемиологических исследований сердечно-сосудистых рисков у пациентов с субклиническим гипотиреозом противоречивы. В то же время в Роттердамском исследовании установлена связь между СКГ и сердечно-сосудистыми исходами у пациенток старше 55 лет. Инфаркт миокарда и аортальный кальциноз у них отмечались в 2,3 и 1,7 раза чаще. В исследовании, проведенном в Японии, у 2856 переживших атомные бомбардировки (средний возраст – 58,5 года) субклинический гипотиреоз диагностировали в 10,2% случаев. У 93,4% из них уровень ТТГ был менее 10 мЕд/л (легкая форма). У мужчин с легкой формой субклинического гипотиреоза суммарное соотношение



шансов в отношении развития ишемической болезни сердца составило 4,5 ($p < 0,01$), у женщин – 1,7 ($p = 0,70$) при контроле артериального давления, индекса массы тела, уровня холестерина, скорости оседания эритроцитов, сахарного диабета, отказа от курения. Согласно результатам проведенных метаанализов риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с субклиническим гипотиреозом и пожилых лиц сопоставим. При проведении метаанализа 15 исследований установлено, что легкая дисфункция щитовидной железы (ТТГ < 10 мЕд/л) повышает риск развития ишемической болезни сердца,

других сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [14].

Если уровень ТТГ более 4,5 и менее 10,0 мЕд/л, через шесть и 12 месяцев следует провести повторное его исследование, так как возможна самостоятельная нормализация показателей. Необходимо также учитывать титр анти тиреоидных антител. Высокий уровень антител к ТПО ассоциируется с повышенным риском перехода субклинического гипотиреоза в клинический.

Лица с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л следует рассматривать в качестве кандидатов для назначения L-Тироксина. У таких пациентов необходимо оценить соотношение «польза/риск».

Согласно современным рекомендациям начальная доза L-Тироксина для заместительной терапии у пациентов в возрасте 50–60 лет и старше составляет 50 мкг/сут. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний стартовой считается доза 12,5 мкг/сут. У пациентов 60–75 лет целевой уровень ТТГ должен быть не ниже 3–4 мЕд/л, старше 75 лет – 4–6 мЕд/л [3, 10, 14].

L-Тироксин следует принимать один раз в день утром за 20–30 минут до еды, запивая водой. Период полувыведения тироксина – семь дней.

В настоящее время препарат выпускается в дозах 50, 75, 100, 125 и 150 мкг. ❁

Литература

1. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. Руководство для врачей. М., 2002.
2. *Carle A., Laurberg P., Pedersen I.B. et al.* Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark // Eur. J. Endocrinol. 2006. Vol. 154. № 1. P. 21–28.
3. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М.* Фундаментальная и клиническая тиреоидология. М.: Медицина, 2007.
4. *Carlé A., Pedersen I.B., Knudsen N. et al.* Thyroid volume in hypothyroidism due to autoimmune disease follows a unimodal distribution: evidence against primary thyroid atrophy and autoimmune thyroiditis being distinct diseases // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 3. P. 833–839.
5. *Кондрор В.И., Крюкова И.В., Крайнова С.И. и др.* Анти тиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 1997. Т. 43. № 3. С. 25–30.
6. *Bretz J.D., Arscott P.L., Mys A., Baker J.R. Jr.* Inflammatory cytokine regulation of Fas-mediated apoptosis in thyroid follicular cells // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. № 36. P. 25433–25438.
7. *Chiovato L., Bassi P., Mammoli C. et al.* Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 77. № 6. P. 1700–1705.
8. *Christensen L.K., Blichert-Toft M., Brandt M. et al.* Thyroperoxidase (TPO) immunostaining of the solitary cold thyroid nodule // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2000. Vol. 53. № 2. P. 161–169.
9. *Кондрор В.И.* Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. 2001. Т. 47. № 5. С. 3–10.
10. *Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана.* М.: Медицина, 2000.
11. *Новиков В.И., Новиков К.Ю.* Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2014. Выпуск 46. Эндокринология. № 5. С. 50–52.
12. *Calmer J.R., Dickson G.T., Elks J., Hems B.A.* The synthesis of thyroxine and related substances. Part V. A synthesis of L-thyroxine from L-tyrosine // pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1949/jr/jr9490003424#1divAbstract.
13. *Моргунова Г.Б., Фадеев В.В.* Заместительная терапия гипотиреоза: факторы, влияющие на компенсацию // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. № 2. С. 56–60.
14. *Хеннеси Дж.В., Эспаиллат Р.* Диагностика и лечение субклинической формы гипотиреоза у пожилых пациентов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. № 1. С. 11–25.

Hypothyroidism – Often an Unrecognized Syndrome

S.V. Podachina

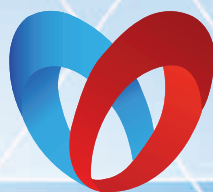
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

Hypothyroidism is relevant in the practice of any specialty doctors. This is one of the most common endocrine diseases, which are characterized by non-specific clinical manifestations.

Modern synthetic drugs for the hypothyroidism replacement therapy not only fully compensate for the deficiency of thyroid hormones, but as well practically do not require any restrictions in the patients' lifestyle.

Key words: thyroid hormones, hypothyroidism, replacement therapy, levothyroxine sodium, L-Thyroxine



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru





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

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

Ишемические поражения толстой кишки у пациентов с метаболическим синдромом

Л.А. Звенигородская¹, А.М. Мкртумян^{1,2}

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

Метаболический синдром (МС) является общепризнанным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также предиктором их более тяжелого течения и грозных исходов. В то же время риск развития патологий органов пищеварения при МС клиницистами часто недооценивается. Не случайно таковые, как правило, диагностируются на поздних стадиях.

Однако у пациентов с МС изменения со стороны толстой кишки выявляются в 58,5% случаев и имеют клиничко-морфологические признаки микроишемического колита (МИК). Микроскопический ишемический колит представляет собой одну из форм циркуляторно-гипоксического поражения кишечника и характеризуется структурными изменениями слизистой оболочки и других слоев толстой кишки.

Патогенез МИК обусловлен рядом факторов, среди которых важное значение отводится нарушению микроциркуляции слизистой оболочки толстой кишки, дисбиотическим нарушениям и нарушениям моторики толстой кишки. При МС, основными дефинициями которого являются абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, создаются предпосылки для реализации указанных патогенетических механизмов. В статье рассмотрены особенности течения МИК, критерии его диагностики и подходы к лечению.

Ключевые слова: микроишемический колит, метаболический синдром, микроциркуляция, дисбиоз, эндотоксин, пребиотики, спазмолитики, санация

Введение

Одним из важных патогенетических механизмов абдоминального ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа – основных компонентов метаболического синдрома (МС) – является дисбиоз толстой кишки. Эндотоксин-опосредованное усиление процессов перекисного окисления липидов и накопления свободных радикалов играет ключевую роль в развитии атерогенной дислипидемии и системного, хронического, субклинически протекающего воспаления. Атерогенная

дислипидемия и воспаление в свою очередь обуславливают развитие атеросклероза.

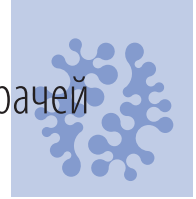
Установлено, что кишечная микрофлора участвует в конечных этапах метаболизма холестерина, желчных кислот, углеводов и белков. Кишечные бактерии метаболизируют поступивший в толстую кишку холестерин в копростанол и способны осуществлять глубокий гидролиз молекулы холестерина. В результате анаэробной деятельности микроорганизмов толстой кишки образуются летучие

кислоты – уксусная, пропионовая, п-масляная, изомаляная, изовалериановая. Данные кислоты признаны важнейшими регуляторами водного, электролитного и кислотно-щелочного баланса.

Поскольку макроорганизм и его микрофлора представляют единую экологическую систему, многие метаболические заболевания ассоциируются с нарушением микробного сообщества тонкой кишки. Изменение кишечной микрофлоры вызывает повышенное поступление в кровь эндотоксина, который, как было отмечено выше, считается важным звеном формирования МС, атеросклероза, СД 2 типа, ожирения.

Дисбиотические нарушения в толстой кишке при МС усиливают хронические циркуляторные расстройства. С последними ассоциируется ишемическое поражение толстой кишки (ИПТК). Хроническое нарушение кровотока в бассейне брюшного отдела аорты и ее непарных висцеральных ветвей приводит к ишемии органов брюшной полости.

Степень ИПТК зависит от состояния кровотока в брыжеечных артериях. Верхняя брыжеечная артерия (ВБА) обеспечивает кровоснабжение проксимальных отделов толстой кишки до селезеночного изгиба, нижняя – ее дистальных отделов. Характерной особенностью системы кровоснабжения ободочной кишки является наличие коллатералей с верхней брыжеечной артерией и дугой Риолана – параллельным или краевым сосудом, идущим вдоль брыжеечной края. При сужении нижней брыжеечной артерии происходят сегментарные ишемические поражения селезеночного изгиба, илеоцекального и ректосигмоидального отделов.



Кровоснабжение свободного края ободочной кишки значительно хуже, чем брыжеечного, поэтому слизистая оболочка толстой кишки поражается неравномерно.

В отличие от толстой кишки прямая кишка редко вовлекается в патологический процесс при хронической абдоминальной ишемии. Ее кровоснабжение осуществляется по верхней и нижней прямокишечным артериям, между которыми имеется богатая сеть интрамуральных анастомозов.

В настоящее время ИПТК рассматривается как микроскопический ишемический колит (МИК).

Ишемический колит представляет собой одну из форм циркуляторно-гипоксического поражения кишечника. Для него характерны структурные изменения слизистой оболочки и других слоев толстой кишки [1]. Ишемический колит чаще встречается у лиц пожилого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и распространенным атеросклерозом, СД 2 типа [1, 2–4]. Дополнительным фактором его развития является нарушение тканевого метаболизма.

Согласно последним данным нарушение микроциркуляции может быть обусловлено дислипидпротеинемией, нарушениями свертывающей системы крови, инсулинорезистентностью, гипотиреозом, висцеральной полинейропатией.

Клинические проявления и диагностика

На данный момент оценить истинную распространенность МИК сложно, что обусловлено вариабельностью и неспецифичностью симптомов. Согласно результатам исследований, проведенных в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова, МИК встречается у 58% пациентов с МС, у 78–80% больных старших возрастных групп.

Как показывает практика, для диагностики МИК следует провести анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные и морфологические исследования толстой кишки и оценку показателей висцерального кровотока.

В клиническом отделении Центрального научно-исследовательского

института гастроэнтерологии обследовали 52 пациентов с МС и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Среди них 24 мужчины и 28 женщин. Возраст больных варьировался от 56 до 80 лет, в среднем – $63,5 \pm 2,7$ года.

При сборе анамнеза особое внимание обращали на наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, АГ, цереброваскулярной болезни, атеросклероза сосудов нижних конечностей), сосудистых кагастроп (инфаркта миокарда, остро нарушения мозгового кровообращения), оперативных вмешательств на сосудах (аортокоронарного шунтирования, протезирования брюшного отдела аорты), ожирения, СД 2 типа и других компонентов МС, патологий щитовидной железы, неалкогольной жировой болезни печени и других метаболических заболеваний. Особо значимыми были внеабдоминальные и абдоминальные боли, тяжесть сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, выраженность факторов сердечно-сосудистого риска.

При осмотре оценивали пальпаторные и аускультативные признаки поражения брюшной аорты и других сосудов (наличие пульсации, систолического шума в проекции аорты).

Определяли липидный спектр крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицериды) и показатели вязкости крови.

Проводили ультразвуковое исследование сосудов: диаметр брюшной аорты, толщина ее стенки, наличие кальцинатов и пристеночных тромбов, а также доплеровское исследование аорты и ее непарных висцеральных артерий. В первом случае использовали аппарат «RT-X-200», во втором – «Алока-1100».

Изучали гемодинамику артериального русла, в частности максимальную и минимальную линейную скорость кровотока, среднюю скорость кровотока, индекс пульсации, индекс резистентности, систоло-диастолическое соотношение, качественную характеристику спектра частот доплеровских кривых.

Проводили колоноскопию или ирригоскопию для выявления особенностей моторной функции и воспали-

тельных изменений в толстой кишке, таких как отек, геморрагии, эрозивно-язвенные поражения, псевдодивертикулы, псевдополипы и стриктуры, часто обнаруживаемые у больных ИПТК [5–8].

Выполняли гистологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки.

У 40 пациентов диагностирована АГ, у 42 – ИБС, у 39 – цереброваскулярная болезнь, у 17 – атеросклероз сосудов нижних конечностей. Инфаркт миокарда ранее перенесли восемь больных, инсульт – пять, аортокоронарное шунтирование – один, протезирование брюшной аорты – двое больных. У трех пациентов выявлена аневризма брюшной аорты.

Сахарным диабетом страдали 39 обследованных. Нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 13 пациентов, ожирение – у 48.

Патология щитовидной железы (узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит – чаще в стадии эутиреоза на фоне заместительной терапии) имела место у семи больных. Двое из них перенесли субтотальную резекцию щитовидной железы.

Абдоминальный болевой синдром разной степени тяжести наблюдался у всех пациентов. У 29 (69%) из них боль локализовалась в верхней части живота, у 11 (26%) – в левой части живота, у 15 (36%) – в нижней части живота. Отмечались также мигрирующие боли.

У 44 (81%) пациентов боли были ноющими, периодическими или постоянными, у 2 (4,8%) – пульсирующими, у 4 (9,5%) – схваткообразными.

Тяжесть и дискомфорт в эпигастриальной и мезогастральной областях после еды ощущали 13 (31%) больных. Половина больных отмечала связь между абдоминальной болью и приемом пищи или физической нагрузкой.

По мере прогрессирования заболевания происходило истощение организма из-за ситофобии (страха возникновения боли после приема пищи), что считается характерным признаком абдоминального ишемического синдрома [4, 5, 7].

Метеоризм и урчание в животе отмечали 34 и 21% больных соответственно. На запоры жаловались 38% паци-



ентов, диарею – 24%, неустойчивый стул – 24% пациентов.

У 35 (60%) больных выслушивался систолический шум над брюшным отделом аорты, у 39 (70%) – она была уплотненной, болезненной и расширенной. При пальпации отмечались вздутие живота, шум в виде плеска в слепой кишке, болезненность и спастическое сокращение сигмовидной кишки.

Полученные при обследовании данные позволили предположить наличие МИК.

Согласно результатам лабораторного исследования крови у 11 пациентов был умеренно повышен уровень гемоглобина и эритроцитов, что является косвенным признаком нарушения микроциркуляции и гемореологии. Подтверждением тому стали результаты коагулограммы, проведенной у 27 больных. У 17 из них выявлены признаки гиперкоагуляции, у 10 – гипокоагуляции.

Нарушение липидного спектра крови зафиксировано у 72% больных. У 24% из них наблюдалась дислиппротеинемия ПА типа, у 9% больных – гипертриглицеридемия.

При проведении ультразвукового исследования у 39 больных обнаружены признаки атеросклеротического поражения брюшного отдела аорты: неровность и утолщение стенок, пристеночные кальцинаты. У двух пациентов выявлена аневризма брюшного отдела аорты с расширением инфраренального отдела до 3,8 см и пристеночным флотирующим тромбом.

Допплеровское исследование проведено 40 пациентам. У всех обнаружено поражение от двух до четырех сосудов. У 30 из них наблюдались качественные и количественные признаки нарушения кровотока по чревному стволу (ЧС), общей печеночной артерии (ОПА), селезеночной артерии (СА), у 13 – по ВБА. Качественные признаки нарушения кровотока по ЧС, ОПА, СА обнаружены у 34 пациентов, у 13 из них – по ВБА. Количественные изменения кровотока отмечены у 35 и 19 больных соответственно. Показатели кровотока подтвердили наличие у обследованных хронической абдоминальной ишемии.

Известно, что степень функциональных и морфологических нарушений

толстой кишки, ассоциированных с ишемией, варьируется в больших пределах [5, 7, 9–14]. Это подтвердили результаты ирригоскопии (у 21 больного) и колоноскопии (у 20 пациентов). У 18 больных был снижен или, наоборот, повышен тонус толстой кишки, отмечалась недостаточность баугиниевой заслонки. У 19 обследованных выявлены единичные или множественные дивертикулы, у 13 – полипы от 0,2 до 0,5 см, располагавшиеся в левых отделах толстой кишки. При колоноскопии у двух больных обнаружены очаги гиперемии, у четырех пациентов – эрозии в сигмовидной кишке.

У больных с выраженными качественными и количественными нарушениями кровотока дивертикулы, полипы и эрозивно-воспалительные изменения наблюдались в основном в левых отделах толстой кишки. У них также выявлялись по два-три сосудистых, гемодинамически значимых поражения ЧС, ОПА и СА. У каждого третьего больного наблюдались качественные и количественные признаки нарушений кровотока по ВБА.

Биопсия выполнена 23 больным. Биоптаты получали из области селезеночного угла (n=8), средней трети сигмовидной кишки (n=4) и ректосигмоидного изгиба (n=11).

У 21 из 23 обследованных при гистологическом исследовании обнаружены дистрофические изменения эпителиоцитов и бокаловидных клеток, у четырех из них – острые эрозии.

У большинства пациентов отмечены отек собственной пластинки и ее инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами с примесью эозинофилов. У двух пациентов выявлены лимфатические фолликулы в собственной пластинке, у одного – гиперпластический полип. У 16 больных обнаружены микроциркуляторные нарушения: атония сосудов, стазы эритроцитов, тромбы различного происхождения, деструкция сосудов с экстравазатами эритроцитов, запустевание сосудов микроциркуляторного русла, лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки тонкой кишки (рис. 1). У двоих обследованных слизистая оболочка толстой кишки была неизменной.

Таким образом, практически у всех больных с клиническими симптома-

ми МИК в слизистой оболочке сигмовидной кишки обнаружены признаки нарушения микроциркуляции и воспаления, характерные для ишемического поражения.

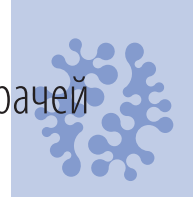
Микроскопические признаки ишемии появились еще до макроскопических. При гистологическом исследовании слизистой оболочки отмечались поверхностный некроз эпителия, уменьшение числа бокаловидных клеток, очаговые лимфоидноклеточные инфильтраты, парез и полнокровие (рис. 1–3). Эти изменения сопровождались запустеванием сосудов, развитием стазов, тромбозов микроциркуляторного русла и плазморрагиями.

Описанные морфологические изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки, выявленные с помощью биопсии, мы отнесли к наиболее ранним достоверным признакам МИК.

У всех больных проведенные исследования позволили предположить наличие МИК.

Абдоминальный болевой синдром был связан с хронической абдоминальной ишемией. Об этом свидетельствуют отсутствие точечной локализации боли и разный ее характер. В свою очередь это косвенно может указывать на полиорганность ишемии. У большинства пациентов боль преимущественно локализовалась в проекции левого отдела толстой кишки. Не менее весомым признаком абдоминальной ишемии было появление боли после еды или физической нагрузки. Сосудистое происхождение этих симптомов подтверждалось прежде всего аускультативными, пальпаторными и инструментальными методами исследования – соответствующие признаки поражения брюшного отдела аорты, чревного ствола и брыжеечных артерий.

Исходя из результатов проведенного обследования, мы предположили наличие связи между болью и нарушением функции кишечника, с одной стороны, и ИШТК – с другой. В то же время инструментальные исследования кишечника не всегда подтверждали этот вывод. Так, при рентгенологическом исследовании толстой кишки ни у одного из обследованных не было обнаружено классических признаков ишемического колита. Речь, в частности, идет о дефектах



наполнения в виде «отпечатка большого пальца», мелкозубчатых контурах толстой кишки вследствие отека, кровоизлиянии и атрофии слизистой оболочки, стенозе и язвенно-деструктивных изменениях слизистой толстой кишки.

Ряд авторов описывают три формы ишемического колита: транзиторную, стенозирующую (псевдотуморозную) и гангренозную [4–6]. Среди 52 лишь у двух больных с эрозивно-воспалительными поражениями сигмовидной кишки можно было заподозрить транзиторную форму ИПТК. У остальных пациентов макроскопических признаков деструктивных изменений кишечника (в виде язв, стенозов и т.д.) не было отмечено. При этом гистологическое исследование подтвердило наличие у них воспалительно-дистрофических, атрофических и микроциркуляторных поражений слизистой оболочки. Ишемическая природа патогистологических изменений не вызывала сомнений, поскольку язвенный колит, болезнь Крона и другие воспалительные заболевания толстой кишки были исключены.

На основании полученных данных мы выделили еще одну форму ИПТК – микроскопическую. По аналогии с известным микроскопическим (лимфоцитарным и коллагеновым) колитом она получила название «микроскопический ишемический колит». Данная форма ИПТК развивается у больных, страдающих МС, ожирением, СД 2 типа, заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Итак, клиническими симптомами МИК являются боли в животе различного характера с преобладанием в левой подвздошной области, возникающие или усиливающиеся после еды. Как правило, у больных нарушен стул. Чаще преобладают запоры, что объясняется ухудшением пропульсивной функции толстой кишки. В результате появляются дискомфорт в животе и метеоризм. Характерным объективным симптомом служит боль при пальпации ободочной кишки. Сигмовидная кишка чаще спазмирована и наиболее болезненна. Слепая кишка обычно расширена, ее пальпация сопровождается шумом в виде плеска воды (симптом Образцова).

Лечение

При МИК применяют консервативные методы лечения. В первую очередь это гиполипидемическая диета: 10–15% белков, 25–30% жиров, 55–60% углеводов полисахаридного ряда. Жиры должны быть исключительно растительного происхождения, продукты питания – содержать много клетчатки. Пища принимается дробно, малыми порциями. При назначении диеты необходимо учитывать индивидуальные особенности пациентов, в том числе наличие сопутствующих заболеваний.

Для нормализации уровня липидов также назначают гиполипидемические препараты. Их выбор обусловлен индивидуальной переносимостью. Возможно использование препаратов из группы статинов: симвастатина, аторвастатина. При недостаточном гиполипидемическом эффекте статинов к терапии можно добавить ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб). Курс лечения длится от полутора до трех месяцев под контролем биохимических показателей крови.

В целях коррекции липидного спектра крови больным с сопутствующими заболеваниями печени (стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом) в качестве альтернативы рекомендуют препараты урсодезоксихолевой кислоты, а также эссенциальные фосфолипиды.

Для улучшения реологических свойств крови используют препараты из группы низкомолекулярных гепаринов, в частности надропарин кальция в дозе 0,3 мл один раз в сутки в течение двух месяцев.

С целью антиоксидантной защиты применяют препарат триметазидина дигидрохлорид 20 мг три раза в сутки во время еды в течение трех месяцев два раза в год, а также оксиметилэтилпиридина сукцинат 100 мг в/в капельно один раз в сутки в течение двух недель.

Пациентам с сопутствующими АГ и ИБС с целью нормализации артериального давления и дилатации коронарных сосудов, а также улучшения перфузии внутренних органов назначают препараты нитрогруппы – изосорбида динитрат 10 мг три раза в день (максимально 20 мг четыре



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

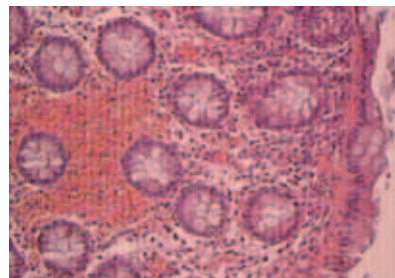


Рис. 2. Дистрофия и некробиоз поверхностного эпителия, дилатация сосудов, стаз крови в капиллярах, эритроцитарные экстравазаты, отек собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1 : 300)

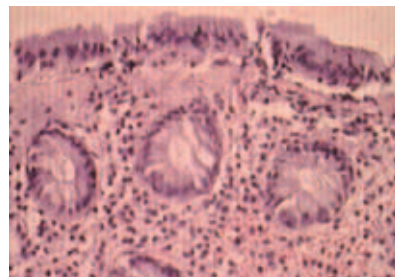


Рис. 3. Некроз и десквамация в просвете клеток поверхностного эпителия, отек и лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1 : 300)

раза в день), бета-адреноблокаторы – атенолол 50–100 мг/сут, метопролол 100 мг/сут, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – Моноприл 10 мг два раза в день (максимально 20 мг два раза в день) длительно, блокаторы кальциевых каналов – верапамил 40 мг три раза в день (макси-

эндокринология



мально 80 мг три раза в день), амлодипин 10 мг/сут.

Для устранения симптомов диспепсии показаны ферментные препараты – Креон в дозе 10 000 ЕД два-три раза в день или 25 000 ЕД в день (при необходимости возможен прием и большей дозы, например две-три капсулы).

Необходимым и обязательным условием успешной терапии МИК является санация толстой кишки. Это позволяет не только купировать болевой синдром, проявления кишечной диспепсии, но и уменьшить эндотоксикоз. В последние годы предпочтение отдается более современному и безопасному антибиотику рифаксимину. Рифаксимин воздействует на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий. Препарат практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. При пероральном приеме натощак в крови обнаруживается не более 0,4% принятой дозы.

Минимальное всасывание вещества в плазму крови снижает риск развития системных побочных эффектов, внекишечных лекарственных взаимодействий. Кроме того, это позволяет не корректировать дозу у пациентов с заболеваниями печени и почек.

Рекомендованная схема приема: 800–1200 мг/сут (две таблетки по 200 мг два-три раза в день) в течение семи – десяти дней.

После курса санирующей терапии необходимо применение пребиотиков и пробиотиков, кишечных прокинетики, миотропных спазмолитиков.

Целесообразно назначение мебеверина. Препарат устраняет спазм гладких мышц кишки, но не вызывает гипотонию, что очень важно при лечении пожилых пациентов.

Для уменьшения выраженности метеоризма можно порекомендовать комбинированный препарат альверина цитрат и симетикон (Метеоспазмил). Схема применения: по одной капсуле два-три раза в день.

Препаратом выбора для лечения запоров у пожилых больных, лиц с СД 2 типа, МС, заболеваниями печени является Мукофальк®. Это единственный препарат на основе пищевых волокон, зарегистрированный в России. Препарат не только является уникаль-

ным источником пищевых волокон. Он обладает послабляющим/антидиарейным (в зависимости от дозы), гиполипидемическим, а также пребиотическим действием.

Мукофальк® выпускается в форме гранул для приготовления суспензии.

В состав препарата Мукофальк® входят гидрофильные волокна наружной оболочки семян подорожника овального. Из всех видов растительных объем-формирующих растворимых волокон семена подорожника овального в наибольшей степени способны абсорбировать воду. Гидрофильные пищевые волокна из оболочки семян не расщепляются ферментами тонкой кишки, поэтому достигают толстой кишки в неизменном виде, где и оказывают свое воздействие. Псиллиум главным образом состоит из углеводов (> 90%) и небольшого количества растительных белков (3–4%), минеральных и других компонентов (3–4%). Основной действующий компонент – слизеподобный гидроколлоид арабиноксилан, характеризующийся крайне высокими показателями набухания и удержания воды.

Терапевтические эффекты Мукофалька объясняются уникальным сочетанием разных фракций пищевых волокон: А, В, С.

Фракция А – нерастворимая в щелочной среде и неферментируемая бактериями. По сути, она является балластным веществом, которое нормализует моторику кишечника, влияет на осмотическое давление, притягивает жидкость в просвет кишки и формирует объем кишечного содержимого.

Фракция В – активная гелеформирующая, частично ферментируемая фракция. Она отвечает за послабляющее действие препарата. За счет нее увеличивается объем содержимого кишечника, размягчаются каловые массы, обеспечивается физиологическая смазка стенки кишечника, гиполипидемический эффект, закрепляющее действие при диарее.

Фракция С – быстроферментируемая фракция. Благодаря ей замедляется постпрандиальная эвакуация из желудка. Кроме того, она обладает выраженными пребиотическими свойствами. Стимулирует рост бифидо- и лактобактерий и образование короткоцепочечных

жирных кислот, которые являются основным источником энергии для эпителия толстой кишки.

Мукофальк® показан:

- при хроническом запоре (в том числе при беременности и после родов);
- синдроме раздраженного кишечника;
- дивертикулярной болезни;
- геморрое и трещинах анального прохода;
- диарее (поддерживающая терапия);
- дислипидемии;
- язвенном колите и болезни Крона;
- дисбиозе кишечника;
- комплексной терапии ожирения;
- в послеоперационный период (для размягчения консистенции кала).

Назначают Мукофальк® по одному пакету или одной чайной ложке два – шесть раз в день. Перед употреблением гранулы высыпают в стакан, который медленно наполняют холодной водой (150 мл), размешивают и тотчас выпивают, затем запивают еще одним стаканом жидкости.

При повышенном уровне холестерина (от легкой до умеренной степени) Мукофальк® рекомендуется принимать во время еды. В этом случае препарат следует смешивать с достаточным количеством воды, фруктового сока или подобных жидкостей (не менее 150 мл). После перемешивания полученную суспензию выпивают, затем принимают дополнительную жидкость того же объема.

Заключение

Одним из проявлений патологического состояния толстой кишки у больных МС считается микроскопический ишемический колит. К его характерным симптомам относятся боль в животе с преобладанием в левой подвздошной области, возникающая после еды, запоры, дискомфорт в животе и метеоризм. При осмотре сигмовидная кишка болезненная, спазмированная, слепая – чаще расширенная, симптом Образцова. Патогистологические признаки МИК являются некрозы поверхностного эпителия, уменьшение числа бокаловидных клеток, очаговые лимфоидно-клеточные инфильтраты и микроциркуляторные нарушения с развитием стазов, тром-

Натуральное действие псиллиума



МУКОФАЛЬК®

Уникальный лекарственный препарат растительного происхождения

Улучшает переносимость диеты при избыточной массе тела и ряд ключевых показателей при метаболическом синдроме

- Увеличивает чувство насыщения (уменьшает чувство голода) за счет заполнения желудка
- Снижение массы тела до 10%
- Снижение холестерина и ЛПНП на 1 ммоль/л
- Снижение глюкозы при сахарном диабете на 2 ммоль/л

Рекомендован Российской гастроэнтерологической ассоциацией в качестве первой линии терапии запоров

- Препарат мягких пищевых волокон
- Практически не вызывает метеоризм
- Нормализует микрофлору кишечника
- Может безопасно применяться во время беременности и в пожилом возрасте, а также у пациентов с СРК

Новая экономичная форма Мукофальк® в банках



**Банки 300 г
экономия до 20%**

Все о псиллиуме
и его применении
на сайте

www.mukofalk.ru

Другие официальные показания:

размягчение стула при анальной трещине и геморрое, функциональная диарея, снижение уровня холестерина



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии


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



бозов и плазморрагий в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки.

При МИК используются консервативные методы лечения, как немедикаментозные (гиполипидемическая диета), так и медикаментозные, целью

применения которых является купирование или уменьшение боли, выраженности диспепсических явлений, снижение уровня липидов плазмы крови, улучшение гемодинамических показателей и показателей тканевого метаболизма.

В комплексной терапии МИК особое место принадлежит Мукофальку. Препарат обладает уникальными свойствами. Он не только регулирует моторику кишечника, но и обладает гиполипидемическим и выраженным пребиотическим действием. 

Литература

1. Абулов М.Х., Ойноткинова О.Ш., Солдатова Г.С. Ишемические висцеральные синдромы при атеросклерозе брюшной аорты // Терапевтический архив. 1990. № 12. С. 31–34.
2. Благодонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 9. № 2. С. 67–71.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 2. С. 56–60.
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М.: Анахарсис, 2003.
5. Логинов А.С., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. и др. Хроническая абдоминальная ишемия: клинические проявления, диагностические возможности и тактика лечения // Терапевтический архив. 2000. № 2. С. 36–40.
6. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002.
7. Самсонова Н.Г. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: варианты клинического течения, диагностика и лечение: дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
8. Moawad J., Gewertz B.L. Chronic mesenteric ischemia. Clinical presentation and diagnosis // Surg. Clin. North Am. 1997. Vol. 77. № 2. P. 357–369.
9. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Парфенов А.И., Хомерики С.Г. Клинико-функциональные и морфологические изменения толстой кишки у больных с хронической абдоминальной ишемией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. Т. 5. № 15–16. С. 32–34.
10. Кузнецов М.Р., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. и др. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: клинические варианты и тактика лечения // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1999. № 4. С. 35–39.
11. Gillis J.C., Brogden R.N. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria // Drugs. 1995. Vol. 49. № 3. P. 467–484.
12. Brandt L., Fuerstadt P., Longstreth P. et al. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI) // Am. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 110. № 1. P. 18–44.
13. Arroja B., Cremers I., Ramos R. et al. Acute lower gastrointestinal bleeding management in Portugal: a multicentric prospective 1-year survey // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 23. № 4. P. 317–322.
14. Hreinsson J.P., Gumundsson S., Kalaitzakis E., Björnsson E.S. Lower gastrointestinal bleeding: incidence, etiology, and outcomes in a population-based setting // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 25. № 1. P. 37–43.

Ischemic Lesions of the Colon in Patients with Metabolic Syndrome

L.A. Zvenigorodskaya¹, A.M. Mkrtumyan^{1,2}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

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

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

Metabolic syndrome (MS) is the recognized risk factor for the development of the cardiovascular system diseases, as well as the predictor of their more severe course and terrible outcomes. At the same time, the risk of digestive disorders in MS is being often underestimated by clinicians. That is why, as a rule, such are diagnosed in the later stages.

However, in patients with MS, changes in the colon are being detected in 58.5% of cases and have clinical and morphological signs of micro ischemic colitis (MIC). Microscopic ischemic colitis is a form of circulatory-hypoxic intestinal damage and is characterized by structural changes in the mucosa and other layers of the colon.

The pathogenesis of MIC is being conditioned by a number of factors, among which of importance are: the violation of the microcirculation of the colon mucous membrane, dysbiotic disorders and motor disorders of the colon. In MS, the main definitions of which are abdominal obesity and insulin resistance, the prerequisites for the implementation of these pathogenetic mechanisms are created.

The article describes the features of the MIC course, the criteria of its diagnosis and treatment approaches.

Key words: micro ischemic colitis, metabolic syndrome, microcirculation, dysbiosis, endotoxin, probiotics, antispasmodics, sanitation



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6
Тел. (495) 518-31-09, www.adair.ru

23-24 НОЯБРЯ 2018
МОСКВА

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР И ПЕДИАТРОВ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России и ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства приглашают:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских оториноларингологов,
- всех специалистов,
работающих в смежных областях,

принять участие в работе IV Всероссийского съезда

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ
WWW.ADAIR.RU



Диабет и зрение. Взгляд эндокринолога и офтальмолога

В настоящее время назрела необходимость формирования междисциплинарного подхода между эндокринологами и офтальмологами в ведении пациентов с сахарным диабетом: у части из них основное заболевание выявляется уже после обнаружения изменений на глазном дне. Именно поэтому в рамках VIII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 1 марта 2018 г.) состоялся симпозиум при поддержке компании «Байер» с участием ведущих экспертов в области эндокринологии и офтальмологии. Они представили данные об эпидемиологии и патогенезе диабетической ретинопатии, рассмотрели методы ее профилактики и лечения, акцентировав внимание на возможностях анти-VEGF препаратов в терапии диабетического макулярного отека.



К.м.н.
А.Н. Оранская

Сахарный диабет (СД) – группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией. Последняя является результатом нарушения либо секреции инсулина, либо его действия, либо обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия обуславливает целый спектр тканевых, органных и сосудистых изменений, что приводит к повреждению практически всех органов и систем. Как отметила доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО

Ведение пациентов с диабетической ретинопатией

«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», к.м.н. Алевтина Николаевна ОРАНСКАЯ, чтобы предотвратить развитие тяжелых сосудистых осложнений, необходимо как можно раньше выявлять и начинать лечение больных сахарным диабетом.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (2013) скрининг на наличие СД показан всем взрослым с индексом массы тела более 25 кг/м² и одним и более из нижеперечисленных факторов¹:

- ✓ с низкой физической активностью;
- ✓ отягощенным семейным анамнезом в отношении СД, прежде всего у родственников первой линии;
- ✓ артериальной гипертензией $\geq 140/90$ мм рт. ст. или получающим гипотензивную терапию;
- ✓ уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности менее 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) и/или

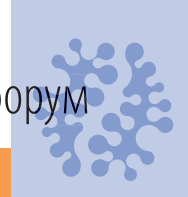
триглицеридов более 250 мг/дл (2,82 ммоль/л);

- ✓ синдромом поликистозных яичников в анамнезе;
- ✓ признаками выраженной инсулинорезистентности;
- ✓ сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе;
- ✓ родившим ребенка с массой тела более 4,1 кг или перенесшим гестационный СД.

В отсутствие данных признаков скрининг необходим всем лицам старше 45 лет. При неподтверждении диагноза повторный скрининг необходимо проводить не реже одного раза в три года. Причиной тому служат не только высокая распространенность СД во всем мире, но и неуклонный рост числа больных, преимущественно за счет пациентов с СД 2 типа.

Кроме того, постоянно увеличивается распространенность нарушения толерантности к глюкозе – в 2017 г. численность таких лиц составила 352,1 млн (7,3% от общемирового населения), к 2045 г. эта цифра возрастет до

¹ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013 // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. Suppl. 1. P. S11–S66.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

531,6 млн (8,3% от общемирового населения)². Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе подвержены высокому риску развития СД 2 типа².

Результаты российского эпидемиологического исследования NATION также свидетельствуют об актуальности проблемы ранней диагностики. Так, из 5,4% больных СД более половины (54%) впервые узнали о своем диагнозе, у каждого пятого уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) был более 9,0%³. У каждого второго с ранее диагностированным заболеванием значения HbA1c превышали 7,0%.

В настоящее время в качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c $\geq 6,5\%$. По значениям HbA1c также оценивают степень контроля заболевания на фоне сахароснижающей терапии.

Целевой уровень HbA1c устанавливается индивидуально. Однако у взрослых пациентов рекомендуется поддерживать его в пределах $\leq 7,0\%$ ¹. В некоторых случаях может быть целесообразным достижение более низких значений ($\leq 6,5\%$). Это позволит снизить риск развития нефропатии и ретинопатии при условии сбалансирования риска гипогликемий¹.

Всегда ли следует ориентироваться только на уровень HbA1c?

По мнению А.Н. Оранской, HbA1c – средняя величина, которая не дает представления о колебаниях глюкозы в крови в течение суток. В то же время именно с вариабельностью гликемии ассоциируется развитие осложнений СД. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что вари-

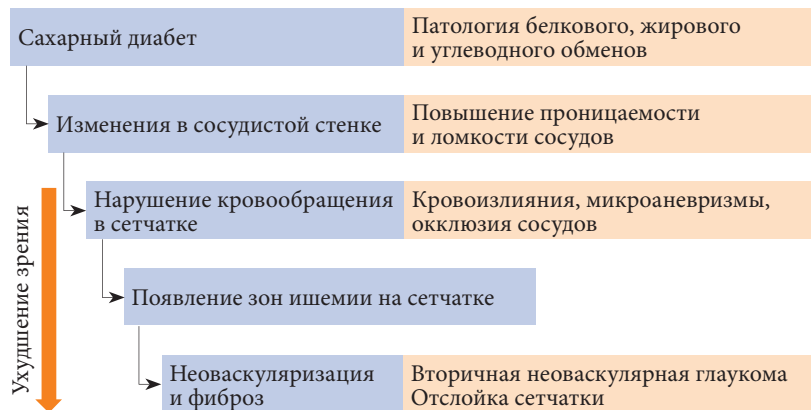


Рис. 1. Патогенез и проявления ДР

абельность глюкозы – значимый и самостоятельный фактор развития эндотелиальной дисфункции^{4,5}.

Диабетическая ретинопатия (ДР) – микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции и приводящее к значительному снижению зрения или его потере (рис. 1).

Диабетическая ретинопатия занимает лидирующее место среди причин слепоты и инвалидности (74,2–80,6%) у больных в возрасте от 30 до 60 лет.

У пациентов с СД на долю собственно ДР приходится от 75 до 80% патологий органов зрения⁶. Клинические симптомы ДР через пять – семь лет от начала заболевания отмечаются в 15–20% случаев, через десять лет – в 50–60%, через 30 лет – в 100% случаев. Высока частота развития ДР и у детей до 15 лет: при длительности диабета до пяти лет она составляет 13%, от пяти до десяти лет – 26%, более десяти лет – 44,5–66,7%.

Через 15 лет от начала заболевания у 42% больных СД 1 типа и 80% больных СД 2 типа развивается макулярный отек (МО). «К сожалению, приходится констатировать, что ежегодно количество пациентов с МО увеличивается на 5–10%», – подчеркнула А.Н. Оранская.

Своевременное выявление и лечение ДР препятствуют прогрессированию сосудистых изменений глазного дна. Поэтому одна из главных задач, стоящих перед эндокринологами, – выявление групп риска и направление пациентов, попавших в такие группы, на консультацию к офтальмологу.

Частота офтальмологических осмотров зависит от наличия и стадии ДР. В отсутствие ДР осмотр проводится один раз в год, при непролиферативной ДР – не менее двух раз в год, при непролиферативной ДР с макулопатией – не менее трех раз в год, при препролиферативной – от двух до четырех раз в год, при пролиферативной – не менее трех-четыре раз в год, при терминальной –

Эндокринология

² Diabetes Atlas IDF, 2017 // www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=813&task=downloadfile:///C:/Users/n.frolova/Downloads/english-6th.pdf.

³ Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) // Diabetes Res. Clin. Pract. 2016. Vol. 115. P. 90–95.

⁴ Monnier L., Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. Suppl. 2. P. S150–S154.

⁵ Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circ. Res. 2010. Vol. 107. № 9. P. 1058–1070.

⁶ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1S. P. 1–112.



по показаниям, при регрессе после лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) – по показаниям, но не менее трех-четырёх раз в год⁶. Определение стадий ретинопатии и выбор специфического лечения считаются прерогативой офтальмолога. Эндокринологи в свою очередь с помощью своевременного назначенного лечения могут повлиять на модифицируемые факторы риска – гипергликемию, артериальную гипертензию, дислипидемию. Поскольку сосудистые изменения при СД играют важную роль в развитии ДР (см. рис. 1), необходимо как можно раньше начать профилактику прогрессирования сосудистых изменений с помощью ангиопротекторов. Ангиопротекторы нормализуют проницаемость сосудов, увеличивают резистентность капилляров, улучшают микроциркуляцию, положительно влияют на эндотелий сосудов. Однако их эффективность

доказана лишь на начальной стадии заболевания. На любой стадии ДР может развиться диабетический макулярный отек (ДМО). Последний признан одной из главных причин снижения зрения у больных СД и обращения к офтальмологу^{7,8}. Ранее золотым стандартом лечения ДМО считалась ЛКС. Лазерная коагуляция предотвращает дальнейшую потерю зрения, но не восстанавливает его, при этом обладает рядом побочных эффектов. Улучшить остроту зрения (ОЗ) позволяет локальное ингибирование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Анти-VEGF терапия не только восстанавливает зрение, но и препятствует прогрессированию заболевания. В настоящий момент на основании результатов многочисленных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований⁹ для терапии ДМО в РФ за-

регистрированы два препарата: афлиберцепт (Эйлеа®) и ранибизумаб (Луцентис). Необходимо отметить, что эффективность такой терапии зависит от своевременности ее начала и соблюдения режима инъекций. При ее проведении необходим регулярный мониторинг изменений. Завершая выступление, А.Н. Оранская отметила, что для эффективного лечения СД и его осложнений необходим междисциплинарный подход. Профилактика диабетического поражения сетчатки должна включать нормализацию гликемии с минимизацией ее вариабельности, коррекцию артериального давления, дислипидемии, применение ангиопротекторов. Важно также рассказывать пациенту с СД о потенциальном риске развития поражений сетчатки и призвать его самостоятельно следить за остротой зрения.



Профессор, д.м.н.
Д.В. Липатов

Диабетическое поражение сетчатки – можно ли предотвратить слепоту?

По словам заведующего отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр эндокринологии», профессора, д.м.н. Дмитрия Валентиновича ЛИПАТОВА, в декабре 2017 г. были опубликованы обновленные рекомендации Европейской ассоциации по изучению диабета и Международной диабетической федерации, в которых четко указываются три основных направления лечения ДР – ЛКС, интравитреальное введение анти-VEGF препаратов, пролонгированных стероидов и витрэктомия. Отмечено также, что в 76% случаев развитие ДР можно предотвратить благодаря интенсивному контролю глюко-

зы и применению, если необходимо, соответствующих препаратов. По данным государственного регистра больных СД за 2017 г., в России зарегистрировано 4,5 млн больных СД. Однако его фактическая распространенность в 1,5–2 раза превышает зарегистрированную и составляет 8 млн¹⁰. Из 4,5 млн пациентов с СД более 650 тыс. страдают ДР. При СД 1 типа она отмечается в 27,2% случаев, СД 2 типа – в 13,0%. При этом существует прямая корреляция между распространенностью ДР и длительностью

⁷ Bernardes R., Cunha-Vaz J. Optical coherence tomography. A clinical and technical update, 2012.

⁸ Ciulla T.A., Amador A.G., Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 9. P. 2653–2664.

⁹ Ассоциация врачей-офтальмологов РФ. Диагностика и лечение диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. Федеральные клинические рекомендации. М., 2016.

¹⁰ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

диабета, степенью его компенсации. Так, пик заболеваемости у пациентов с СД 1 типа фиксируется при стаже диабета более 20 лет, у лиц с СД 2 типа – от 15 до 20 лет. При недостаточном контроле гликемии частота встречаемости ДР значительно увеличивается как у пациентов с СД 1 типа, так и у страдающих СД 2 типа (рис. 2)¹¹.

С 2013 по 2016 г. отмечено повышение частоты случаев полной потери зрения вследствие ДР: с 55 до 70% на 10 тыс. больных СД 1 типа и с 22 до 40% на 10 тыс. пациентов с СД 2 типа. «По всей видимости, это связано с увеличением общего количества пациентов и продолжительности их жизни», – прокомментировал Д.В. Липатов.

Современная классификация ДР, которой придерживаются российские офтальмологи, предусматривает три стадии: I стадия – непролиферативная ДР, II стадия – препролиферативная, III стадия – пролиферативная ДР. Именно на пролиферативной стадии развиваются такие тяжелые осложнения ДР, как вторичная рubeозная глаукома и тракционная отслойка сетчатки.

По данным национального проекта «Здоровье» (2011–2013) и общероссийского проекта «Диабет – узнай вовремя» (2012–2014), пролиферативная ДР встречается у 6,9% больных СД, препролиферативная – у 9,6%, непролиферативная – у 28,4% пациентов. В 55,0% случаев изменения глазного дна отсутствуют¹². «Именно эту когорту нельзя оставлять без наблюдения эндокринолога и офтальмолога», – подчеркнул Д.В. Липатов.

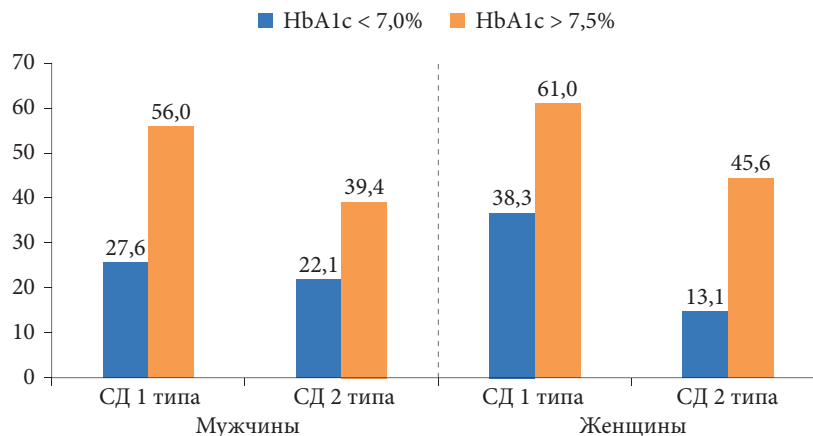


Рис. 2. Распространенность ДР в зависимости от компенсации углеводного обмена и пола больных

На любой стадии ДР может развиться ДМО⁸. Диабетический макулярный отек – утолщение сетчатки, связанное с накоплением жидкости в межклеточном пространстве нейроэпителия вследствие нарушения гематоретинального барьера. В отсутствие лечения приблизительно у трети пациентов с клинически значимым макулярным отеком в течение трех лет может произойти серьезная потеря центрального зрения. Потеря зрения приводит к социальной изоляции, ограничивает активность пациентов¹³.

Проведенный в рамках программы «Барометр диабетической ретинопатии» опрос более 4 тыс. больных СД из 41 страны показал, что для пациентов страх потерять зрение как минимум в два раза выше, чем страх развития других осложнений диабета¹⁴. Далее по значимости следовали болезни сердца и инсульт (17%), ампутации конечностей (16%),

болезни почек (13%) и т.д. Однако пациенты часто не знают, что необходимо делать для предупреждения развития осложнений. Это еще раз подтверждает значимость проведения обучения методам профилактики развития осложнений в данной когорте.

Современные подходы к лечению ДМО включают лазерную коагуляцию, анти-VEGF терапию и витрэктомию. При лазерной коагуляции на макулярную зону наносятся коагулянты, которые запечатывают источник просачивания. Это позволяет стабилизировать, но не улучшить зрение⁹.

В исследовании ETDRS, ставшем эпохальным для офтальмологов, была подтверждена эффективность фокальной лазерной терапии в предотвращении потери зрения при ДМО¹⁵. Однако проведение ЛКС у ряда пациентов сопровождалось неблагоприятными симптомами. На сегодняшний день установлено, что к серьезным нежелательным явлениям та-

Эндокринология

¹¹ Маслова О.В. Оценка эффективности лечебной помощи больным сахарным диабетом по данным скрининга микрососудистых осложнений: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.

¹² Липатов Д.В., Александрова В.К., Бессмертная Е.Г. и др. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2015. № 1. С. 4–117.

¹³ Davidson J.A., Ciulla T.A., McGill J.B. et al. How the diabetic eye loses vision // Endocrine. 2007. Vol. 32. № 1. P. 107–116.

¹⁴ Diabetic Retinopathy Report: Global Findings // drbarometer.com/wp-content/uploads/2016/11/DRBarometer_Global_Report.pdf Accessed: January 2018.

¹⁵ Jain A., Collen J., Kaines A. et al. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema: four month outcomes // Retina. 2010. Vol. 30. № 10. P. 1622–1626.



кой терапии в зоне макулы относятся¹⁶:

- потеря зрения, связанная с не-намеренной фотокоагуляцией центральной ямки сетчатки;
- усиление макулярного отека вследствие воспаления;
- ограничение поля зрения;
- потеря цветовосприятия;
- пре- и субретинальный фиброз;

■ прогрессирующее распространение рубцов в центральную ямку сетчатки.

Кроме того, лазерная коагуляция только предотвращает дальнейшую потерю зрения, не обеспечивая его улучшения⁸.

В отличие от лазерной коагуляции анти-VEGF терапия позволяет не только сохранить, но и значительно улучшить зрение у паци-

ентов с ДМО¹⁷⁻¹⁹. Это обусловлено тем, что причиной развития ДР являются микроангиопатия и окклюзия капилляров, которые приводят к ишемии сетчатки и нарушению гематофтальмического барьера. Это является мощным триггером гиперпродукции VEGF, которому отводят ведущую роль в повышении проницаемости ретинальных сосудов. Как следствие, кровоизлияние в сетчатку, эксудация и ее отек²⁰.

Анти-VEGF терапия способствует уменьшению проницаемости сосудов, толщины сетчатки и макулы, повышению остроты зрения. Эффективность ингибиторов VEGF в отношении улучшения функциональных и анатомических показателей у пациентов с ДМО продемонстрирована в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

В двух многоцентровых рандомизированных активно контролируемых двойных слепых клинических исследованиях VIVID и VISTA сравнивалась эффективность препарата Эйлеа® (афлиберцепт) и лазерной коагуляции у пациентов с ДМО²¹⁻²³. В исследовании VISTA-DME были включены 459 пациентов из 51 медицинского центра США, в исследовании VIVID-DME – 403 пациента из 90 центров Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на три группы терапии: интравитреальные

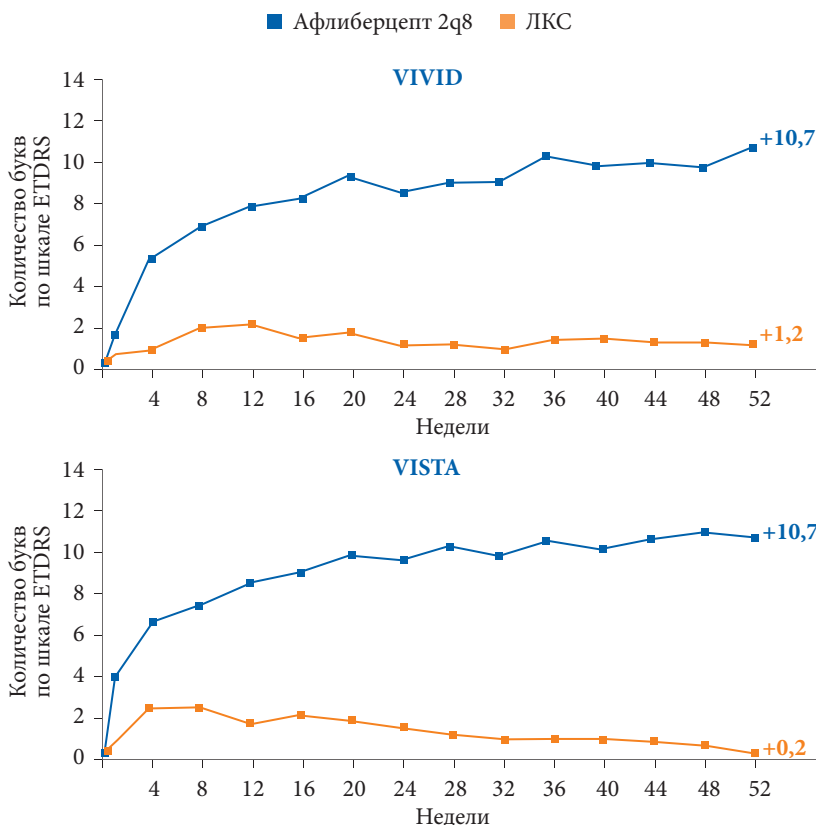


Рис. 3. Среднее изменение МКОЗ в исследованиях VIVID и VISTA

¹⁶ Luttrull J.K., Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review // Curr. Diabetes Rev. 2012. Vol. 8. № 4. P. 274–284.

¹⁷ Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) // Ophthalmologica. 2017. Vol. 237. № 4. P. 185–222.

¹⁸ Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 11. P. 2247–2254.

¹⁹ Gerendas B., Simader C., Deak G.G. et al. Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014. Vol. 55. ID 1791.

²⁰ Липатов Д.В., Кузьмин А.Г., Чистяков Т.А. и др. Сосудистый эндотелиальный фактор роста у больных диабетической ретинопатией, катарактой и неоваскулярной глаукомой // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 32–36.

²¹ VISTA. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01363440 // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363440.

²² VIVID. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01331681 // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331681.

²³ Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies // Ophthalmology. 2015. Vol. 122. № 10. P. 2044–2052.

Эндокринология

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

инъекции афлиберцепта 2 мг один раз в четыре недели, интравитреальные инъекции афлиберцепта 2 мг один раз в восемь недель (2q8) (после пяти ежемесячных инъекций загрузочной фазы) и лазерная коагуляция сетчатки^{18, 24}. Общая длительность терапии составила 148 недель.

Первичной конечной точкой считалось среднее изменение максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) через 52 недели относительно исходных значений. После 52 недель лечения более значимое повышение ОЗ наблюдалось у пациентов с ДМО в группах терапии препаратом Эйлеа®. В исследованиях VIVID и VISTA в группах афлиберцепта 2q8 в среднем повысилась на 10,7 буквы по шкале Бейли – Лови, ETDRS, в группах лазерной терапии – на 1,2 и 0,2 буквы соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Терапия препаратом Эйлеа® также приводит к значимому улучшению анатомических показателей. Так, в исследованиях VIVID и VISTA среднее снижение толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) в группах афлиберцепта 2q8 составило 192,2 и 183,1 мкм соответственно. В группах лазерной фотокоагуляции сетчатки ТЦЗС уменьшилась на 66,2 и 73,3 мкм соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 4)¹⁸.

Важно отметить, что в исследованиях VIVID и VISTA было продемонстрировано наиболее значительное повышение ОЗ в период проведения пяти ежемесячных загрузочных инъекций препарата Эйлеа®. После пяти ежемесячных загрузочных инъекций ОЗ у пациентов повысилась более чем на девять букв по шкале ETDRS, что составляло > 83% от общего повышения ОЗ за первый год терапии (рис. 5).

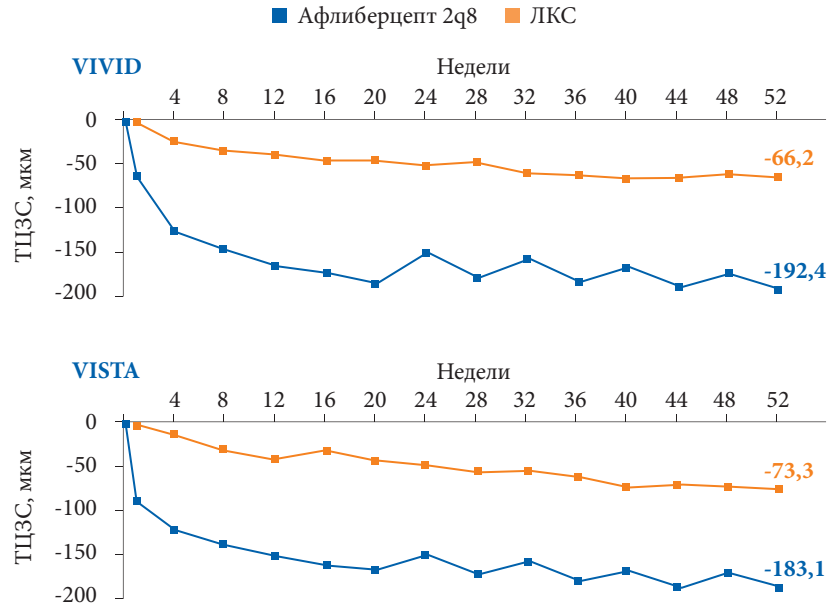


Рис. 4. Среднее изменение ТЦЗС в исследованиях VIVID и VISTA

Таким образом, применение загрузочных инъекций ассоциируется со значимым улучшением зрения в максимально короткие сроки. Подобные улучшения могут позволить пациентам с ДМО, большинство из которых лица трудоспособного возраста, вернуться на работу настолько рано, насколько это возможно (см. рис. 5).

Установлено, что пять загрузочных инъекций способствуют снижению потенциального риска неэффективности лечения. В исследовании F. Ziemssen и соавт.²⁵ порядка 80% пациентов достигли клинически значимого повышения ОЗ (плюс пять букв) после пяти ежемесячных инъекций препарата Эйлеа®.

Через три года терапии преимущество интравитреальных инъекций афлиберцепта перед лазерной коагуляцией сетчатки в отношении достигнутых анатомических и функциональных показателей сохранилось²⁴. Так,

согласно результатам 148-недельных исследований VIVID и VISTA среднее повышение МКОЗ в группах афлиберцепта составило +11,7 и 10,5 буквы по шкале ETDRS соответственно против +1,6 и 1,4 буквы в группах ЛКС. ТЦЗС в группах афлиберцепта в среднем снизилась

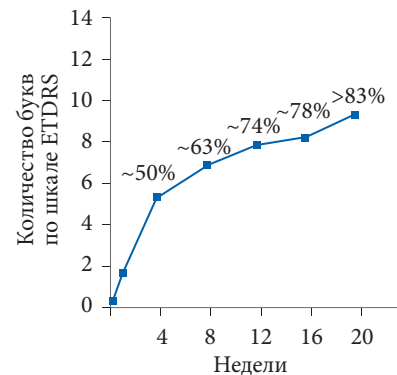


Рис. 5. Среднее изменение МКОЗ в исследовании VIVID после пяти ежемесячных загрузочных инъекций

²⁴ Heier J.S., Korobelnik J.F., Brown D.M. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies // Ophthalmology. 2016. Vol. 123. № 11. P. 2376–2386.

²⁵ Ziemssen F., Schlottman P.G., Lim J.I. et al. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID-DME and VISTA-DME data // Int. J. Retina Vitreous. 2016. Vol. 2. ID 16.

Эндокринология



на 203 и 190 мкм соответственно. В группах лазерной фотокоагуляции сетчатки (с учетом показателей после инъекций афлиберцепта по потребности) ТЦЗС сократилась на 123 и 110 мкм соответственно. Таким образом, результаты данных исследований демонстрируют большую эффективность анти-VEGF терапии в лечении ДМО по сравнению с лазерной коагуляцией сетчатки – бывшим золотым стандартом терапии ДМО.

В прямом сравнительном исследовании Protocol T, проведенном независимой группой исследователей DRCR.net, оценивалась эффективность интравитреальных инъекций афлиберцепта, ранибизумаба и бевацизумаба у 660 пациентов с ДМО. Наибольшее повышение ОЗ к концу первого года терапии было зафиксировано в группе афлиберцепта: 13,3 буквы по шкале ETDRS против 11,2 и 9,7 буквы в группах ранибизумаба ($p = 0,03$) и бевацизумаба ($p < 0,001$) соответственно²⁶.

Более значимая эффективность афлиберцепта к концу первого года лечения также отмечалась у пациентов с исходной остротой зрения ниже 20/40. Среднее улучшение ОЗ у таких больных в группе афлиберцепта составило +18,9 буквы по шкале ETDRS, в группе ранибизумаба – +14,2 буквы по шкале ETDRS ($p = 0,003$), в группе бевацизумаба – +11,8 буквы ($p < 0,001$). К концу второго года наблюдения преимущество афлиберцепта в отношении улучшения остроты зрения у данной группы пациентов сохранилось, однако с утратой статистической значимости: +18,1 буквы по шкале ETDRS в группе афлиберцепта, +16,1 буквы в группе ранибизумаба и +13,3 буквы в группе бе-

вацизумаба²⁷. Особый интерес при анализе данных за два года терапии представляет показатель AUC – площадь под кривой, характеризующий среднюю ОЗ у пациентов на протяжении двух лет и качество их жизни. Этот показатель был статистически значимо выше у пациентов с исходной МКОЗ ниже 20/40 в группе афлиберцепта: +17,1 буквы по шкале ETDRS против +13,6 буквы ($p = 0,009$) в группе ранибизумаба и +12,1 буквы ($p < 0,001$) в группе бевацизумаба²⁸. Суммарное количество инъекций было сопоставимо во всех группах терапии.

Следует также отметить, что в этот период в группе афлиберцепта лазерная коагуляция, проводимая в качестве терапии спасения, требовалась значительно реже – 41 против 64% случаев в группе бевацизумаба ($p < 0,001$)

и 52% случаев в группе ранибизумаба ($p = 0,04$).

Результаты DRCR.net Protocol T позволяют сделать следующие выводы^{26, 27}:

- препарат афлиберцепт значимо и устойчиво повышает ОЗ уже после первой инъекции, даже у пациентов с исходно низкой ОЗ;
- доля пациентов, нуждающихся в проведении ЛКС в качестве терапии спасения, значимо снижается при применении афлиберцепта;
- показатель AUC, характеризующий среднюю ОЗ на протяжении двух лет терапии и косвенно отражающий качество жизни пациентов с исходно низкой ОЗ, статистически значимо увеличивается на фоне терапии афлиберцептом (по сравнению с применением бевацизумаба и ранибизумаба).

Заключение

Сахарный диабет и его осложнения являются значительным бременем для пациента и системы здравоохранения. Учитывая последние тенденции, количество пациентов с СД и сопутствующими ему патологиями в дальнейшем будет только расти, что требует грамотных подходов к диагностике и лечению.

Одним из самых грозных осложнений СД являются диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек. Для своевременного выявления и терапии этих состояний требуется взаимодействие между эндокринологами и офтальмологами. Это предполагает информирование пациентов о возможности развития подобных осложнений, своевременное

направление их на скрининг и начало лечения.

Новые перспективы связаны с широким внедрением в клиническую практику нового золотого стандарта терапии ДМО – ингибиторов VEGF для интравитреального введения. Наиболее широким спектром анти-VEGF активности обладает афлиберцепт (препарат Эйлеа®), блокирующий не только VEGF-A, но и PGF и демонстрирующий высокую эффективность у пациентов с ДМО вне зависимости от исходной остроты зрения. Повышение остроты зрения, улучшение анатомических показателей, а также качества жизни пациентов, получавших терапию препаратом афлиберцепт, подтверждены результатами рандомизированных клинических исследований. ☼

²⁶ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells J.A., Glassman A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 13. P. 1193–1203.

²⁷ Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial // Ophthalmology. 2016. Vol. 123. № 6. P. 1351–1359.

²⁸ Jampol L.M., Glassman A.R., Bressler N.M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema // JAMA Ophthalmol. 2016. Vol. 134. № 12. P. 1429–1434.

эндокринология

ВВМД | ДМО | ОВС | МХНВ



МОЩНЫЙ СТАРТ надежный ПУТЬ



Реклама

АО «БАЙЕР»
107113, Россия, Москва
Ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2
Тел.: +7 (495) 234 20 00
Факс: +7 (495) 234 20 01
www.bayer.ru



ЭЙЛЕА® / EYLEA®

Торговое наименование препарата: Эйлеа® / Eylea®. Международное непатентованное наименование: Афлиберцепт / Aflibercept. Лекарственная форма: раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. Показания к применению: Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). Противопоказания: Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или перикоулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. С осторожностью: При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. Способ применения и дозы: Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. Побочное действие: Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. Часто: разрыв пигментного эпителия сетчатки*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока. *Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. Регистрационный номер: ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 03.04.2017. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ВВМД – «влажная» форма возрастной макулярной дегенерации; ДМО – диабетический макулярный отек;
ОВС – окклюзия центральной вены сетчатки и ее ветвей; МХНВ – миопическая хориоидальная неоваскуляризация

L.RU.MKT.04.2017.0140

06 сентября 2018

X Школа эндокринологов ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ В БОРЬБЕ ПРОТИВ ДИАБЕТА!

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 (495) 699-14-65, 699-81-84
info@medq.ru, www.medq.ru



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта*

*Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-120917

Краткая информация по медицинскому применению.

КСЕЛЕВИЯ®, ЛП-004456, **Торговое наименование:** Кселевия®, **Международное непатентованное наименование:** ситаглиптин, **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство – дипептидилпептидаза-4 ингибитор, **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, **Показания к применению:** Монотерапия: Препарат Кселевия® показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, **Комбинированная терапия.** Комбинирование с метформином. Препарат Кселевия® в комбинации с метформином показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля в качестве стартовой терапии или когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю, **Комбинирование с производными сульфонилмочевины.** Препарат Кселевия® в комбинации с производными сульфонилмочевины показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю, **Комбинирование с агонистами PPARγ** Препарат Кселевия® в комбинации с агонистами PPARγ (тиазолидиндиолами) показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю, **Комбинирование с метформином и производными сульфонилмочевины.** Препарат Кселевия® в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю, **Комбинирование с метформином и агонистами PPARγ** Препарат Кселевия® в комбинации с метформином и агонистами PPARγ (тиазолидиндиолами) показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю, **Комбинирование с инсулином** Препарат Кселевия® показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю, **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; беременность; период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; детский возраст до 18 лет; почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, **С осторожностью:** почечная недостаточность (коррекция дозы ситаглиптина при нарушении функции почек), панкреатит (при подозрении следует прекратить прием препарата), **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза препарата Кселевия® составляет 100 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи внутрь в качестве монотерапии, или в комбинации с метформином, или производными сульфонилмочевины, или агонистами PPARγ (тиазолидиндиолами), или инсулином (с или без метформина), либо в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины, или метформином и агонистами PPARγ. Недостатки приема двойной дозы препарата Кселевия® в один и тот же день. Пациентам с легкой степенью почечной недостаточности, с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности, у пожилых пациентов коррекция дозы препарата Кселевия® не требуется, **Основные побочные эффекты:** в клинических исследованиях общая частота нежелательных явлений была сопоставима с плацебо, регистрируемые побочные эффекты – гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея. В пострегистрационных исследованиях – реакции гиперчувствительности в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона; острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода; ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность (иногда требуется диализ); инфекции верхних дыхательных путей; назофарингит; запор; рвота; головная боль; артралгия; миалгия; боль в конечности; боль в спине; зуд; пемфигиод. Однако их частота и причинная связь с приемом ситаглиптина не установлены, **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** было отмечено небольшое увеличение AUC (11%), а также средней C_{max} (18%) дигоксина при совместном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни ситаглиптина при совместном их применении. Было отмечено увеличение AUC и C_{max} ситаглиптина на 29% и 68% соответственно у пациентов при совместном применении разовой пероральной дозы 100 мг ситаглиптина и разовой пероральной дозы 600 мг циклоsporина, мощного ингибитора р-гликопротеина. Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик ситаглиптина не считаются клинически значимыми. Не рекомендуется изменение дозы препарата Кселевия® при совместном применении с циклоsporином и другими ингибиторами р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

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

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-120917.

Дата последнего утверждения/пересмотра: 27.12.2017

DIAB-1242067-0000



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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



IV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

3–5 ОКТЯБРЯ 2018 | МОСКВА | ВДНХ, ПАВИЛЬОН 75

8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

Более **300 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных
Более **150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских
и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного
оборудования и расходных материалов
Свыше **50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ**

ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- День сепсиса
- Клиническая цитология
- Этиология, диагностика и профилактика инфекционных заболеваний
- Лабораторная диагностика социально значимых инфекций
- Обращение медицинских изделий in vitro
- Экономика и организация лабораторной службы
- Медицина 5П
- Молекулярно-генетическая лабораторная диагностика в онкологии

НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Цифровая медицина. Big data и системы поддержки врачебных решений
- Стандартизация и гармонизация – пути к сопоставимости результатов исследований. Где мы сейчас?
- Хромато-масс-спектрометрия – ключ к решению сложных диагностических задач
- Мужское здоровье и новые маркеры в практике уролога

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Лабораторная диагностика в клинической практике:

- Кардиология
- Эндокринология
- Гематология
- Урология
- Дерматовенерология
- Орфанные заболевания

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- ПОСТЕРНАЯ ЗОНА
- ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- ФОТОВЫСТАВКА «Израиль глазами российских лабораторных работников», «Лабораторный город и его жители»
- МУЗЫКА И ИСКУССТВО

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- ДЕНЬ ИЗРАИЛЯ
- ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ им. В.В. МЕНЬШИКОВА
- КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»



Реклама

ОРГКОМИТЕТ:
АССОЦИАЦИЯ «ФЛМ»



+7 (499) 348-21-06
congress@fedlab.ru
www.congress.fedlab.ru

