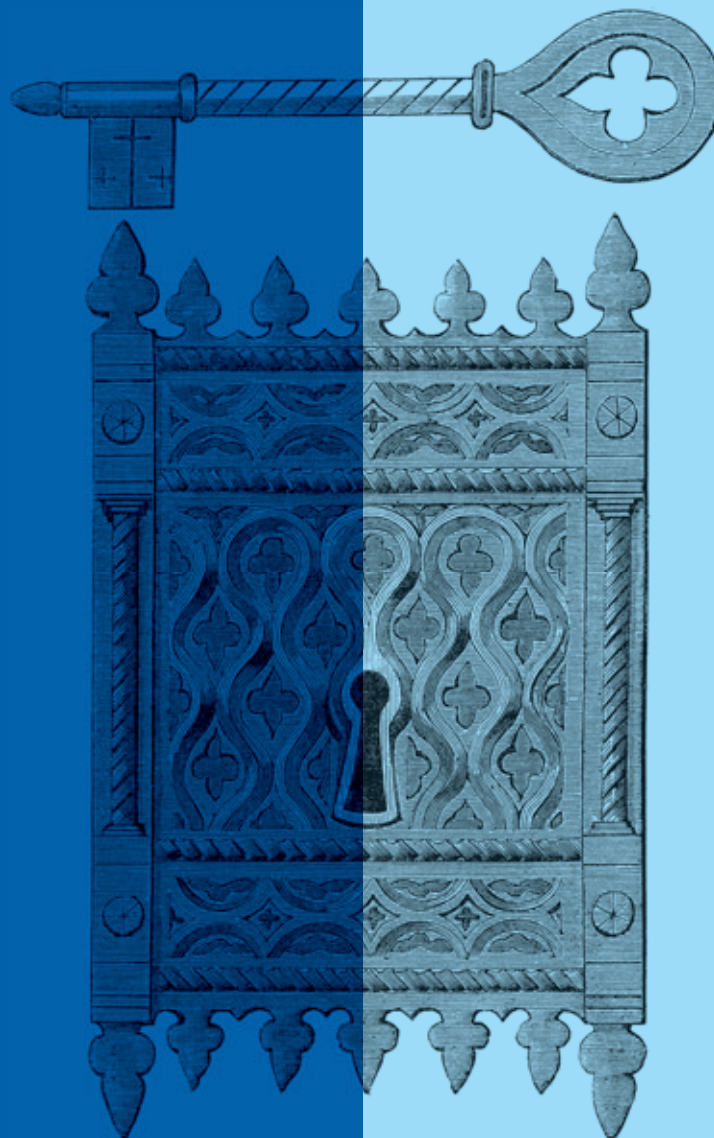


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я  
**ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

эндокринология №4, 2018



№

**30**

ТЕМА НОМЕРА

**«Неврологические  
осложнения  
эндокринопатий»**



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала

# 26/11/18

## XI школа эндокринологов ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ В БОРЬБЕ ПРОТИВ ДИАБЕТА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ  
(СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ) РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
(МГМСУ) ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА



**Москва, Новый Арбат, 36,  
здание правительства Москвы,  
универсально-выставочный зал**

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

Ежегодные декабрьские чтения

# Достижения и перспективы клинической эндокринологии

21 декабря 2018, Москва

## Председатель

Нина Александровна Петунина, заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, консультант КПО ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава России в ЦФО

## В программе

- 60 лет метформину: достижения и клинические перспективы в повседневной практике
- Оптимизация лечения пациентов с метаболическим синдромом – залог успешной профилактики и лечения ряда кластеров, составляющих метаболический синдром
- Лечение болевых диабетических невропатий
- Изменение системы кроветворения при тиреоидной дисфункции
- Коморбидность у пациентов с сахарным диабетом
- Ожирение и остеопороз на фоне СД – есть ли связь? Возможности фармакотерапии
- Депрессии при сахарном диабете

## Место проведения

Инженерный корпус Третьяковской галереи, Лаврушинский переулок, д. 12  
(вход с Малого Толмачёвского переулка – дверь после церкви с надписью: «Вход для друзей музея»)  
Проезд до ст. метро «Третьяковская», «Новокузнецкая»

**Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы в 10.00**

**Предварительная регистрация и подробная информация на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru),  
по тел.: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29**



Министерство здравоохранения РФ  
Союз реабилитологов России



Реклама

# Российский конгресс с международным участием **ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

**13 – 14 декабря 2018 г.**

Место проведения:  
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Подробная информация на сайте  
[frm-congress.ru](http://frm-congress.ru)

Информационная поддержка:



Технический организатор:

ООО «МЦРК»,  
vasileva-icrk@mail.ru,  
8-495-637-68-98

Эффективная  
фармакотерапия. 30/2018.  
Эндокринология. № 4

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, профессор Д.С. БОРДИН

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. Н.А. ПЕТУНИНА

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

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.М. СМИРНОВА

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) 234-07-32

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта «Эндокринология»

Г. МАНУКЯН

(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 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](http://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](http://www.umedp.ru)

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

# Содержание

## Люди. События. Даты

Эксперты предлагают ввести День борьбы против предиабета 6

## Тема номера «Неврологические осложнения эндокринопатий»

Л.А. ЩЕПАНКЕВИЧ, М.М. ТАНАШЯН, Ю.А. НИКОЛАЕВ, Л.А. РУЯТКИНА,  
Е.Г. НОВИКОВА, В.Я. ПОЛЯКОВ, М.А. ПЕРВУНИНСКАЯ, К.В. АНТОНОВА  
Терапевтические возможности улучшения качества жизни пациентов  
с диабетической полинейропатией 8

М.Н. ДАДАШЕВА, И.А. ЗОЛОТОВСКАЯ, К.Н. ДАДАШЕВА  
Лечение дерматита сухой кожи у больных сахарным диабетом 12

О.С. ЛЕВИН, А.Ш. ЧИМАГОМЕДОВА, И.И. КОЛОМАН  
Микроваскулярное поражение нервной системы при сахарном диабете 18

И.В. МИСНИКОВА  
Ведение пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими осложнениями:  
диабетической нейропатией и цереброваскулярной болезнью 24

Ю.А. СОРОКИНА, А.В. ЗАНОЗИН, Л.В. ЛОВЦОВА, О.В. ЗАНОЗИНА  
Периферические и центральные эффекты сертралина у больных  
сахарным диабетом 2 типа: потенциал для снижения инсулинорезистентности 34

## Клиническая практика

С.В. НОВОСАД, Н.С. МАРТИРОСЯН, И.Г. НОВИЧКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА  
Опыт внедрения TIRADS 38

## Лекции для врачей

И.А. АПОЛИХИНА, И.А. КУЛИКОВ  
Влияние гормона Д на здоровье женщин 44

**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.  
D.S. BORDIN, 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.  
N.A. PETUNINA, MD, DMSci, Prof.  
V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.  
Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.  
A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.  
O.M. SMIRNOVA, 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

Experts Offer to Introduce the Day of Struggle Against Pre-diabetes 6

## Subject of Issue 'Neurological Complications of Endocrinopathies'

L.A. SHCHEPANKEVICH, M.M. TANASHYAN, Yu.A. NIKOLAYEV,  
L.A. RUYATKINA, Ye.G. NOVIKOVA, V.Ya. POLYAKOV, M.A. PERVUNINSKAYA,  
K.V. ANTONOVA  
Therapeutic Opportunities the Life Quality Improving the Patients  
with Diabetic Polyneuropathy 8

M.N. DADASHEVA, I.A. ZOLOTOVSKAYA, K.N. DADASHEVA  
Treatment of Dermatitis of Dry Skin in Patients with Diabetes Mellitus 12

O.S. LEVIN, A.Sh. TCHIMAGOMEDOVA, I.I. KOLOMAN  
Microvascular Damage of the Nervous System in Diabetes Mellitus 18

I.V. MISNIKOVA  
Management of Patients with Diabetes Mellitus and Related Complications:  
Diabetic Neuropathy and Cerebrovascular Disease 24

Yu.A. SOROKINA, A.V. ZANOZIN, L.V. LOVTSOVA, O.V. ZANOZINA  
Peripheral and Central Effects of Sertraline in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus:  
Potential for Insulin Resistance Reduction 34

## Clinical Practice

S.V. NOVOSAD, N.S. MARTIROSYAN, I.G. NOVICHKOVA, N.A. PETUNINA  
TIRADS Introduction Experience 38

## Clinical Lectures

I.A. APOLIKHINA, I.A. KULIKOV  
Influence of Hormone D on Women's Health 44



**1 таб.**  
2-3 раза  
в день<sup>1</sup>

## <sup>2</sup> Комплексный механизм действия:

- улучшает эластичность эритроцитов<sup>1</sup>
- оказывает сосудорасширяющее действие<sup>1</sup>
- снижает активность лейкоцитов<sup>1</sup>
- снижает агрегацию эритроцитов и тромбоцитов<sup>1</sup>

## Рекомендован для лечения<sup>1</sup>:

- нарушений мозгового кровообращения\*<sup>1</sup>
  - снижения концентрации внимания, головокружения, ухудшения памяти<sup>1</sup>
  - ишемических и постинсультных состояний<sup>1</sup>
- снижения слуха и отосклероза\*\*<sup>1</sup>

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТРЕНТАЛ® 400, ТРЕНТАЛ® 100, ТРЕНТАЛ®.**

Торговое название препарата: Трентал® 400, Трентал® 100, Трентал®. Международное непатентованное название: пентоксифиллин. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой; таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой; концентрат для приготовления раствора для инфузий. Фармакотерапевтическая группа: вазодилатирующее средство. Показания к применению: окклюзионная болезнь периферических артерий, атеросклеротическое или диабетическое генеза; трофические нарушения; нарушения мозгового кровообращения, ишемические и постинсультные состояния; нарушения кровообращения в сетчатой и сосудистой оболочке глаза; отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха. Противопоказания: повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или к любому вспомогательному веществу препарата; массивные кровотечения (риск усиления кровотечения); обширные кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза (риск усиления кровотечения); кровоизлияния в головной мозг; острый инфаркт миокарда; возраст до 18 лет; беременность (недостаточно данных); период грудного вскармливания (недостаточно данных). Только для Трентал® 100: непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в связи с наличием в составе препарата лактозы). Способ применения и дозы: Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Обычная доза Трентал® 100 составляет — одна таблетка три раза в сутки с последующим медленным повышением дозы до 200 мг 2–3 раза в сутки, обычная доза Трентал® 400 — одна таблетка 2–3 раза в сутки. Для таблетированных форм максимальная разовая доза — 400 мг, максимальная суточная доза — 1200 мг. Препарат следует проглатывать целиком во время или сразу после приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Обычная доза Трентал® составляет от 100 мг до 600 мг препарата Трентал, разведенная в 250 мл или 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или раствора Рингера, 1–2 раза в сутки. 100 мг препарата Трентал® должны вводиться по меньшей мере в течение 60 минут. Побочное действие: нарушения со стороны нервной системы — головная боль, головокружение, асептический менингит, судороги. Нарушения психики: агитация, нарушения сна, тревога. Нарушения со стороны сердца: тахикардия, аритмия, снижение артериального давления, стенокардия. Нарушения со стороны сосудов: «приливы» крови к кожным покровам, кровотечения (в том числе кровотечения из сосудов кожи, слизистых оболочек, желудка, кишечника). Нарушения со стороны пищеварительной системы: ксеростомия (сухость полости рта), анорексия, атония кишечника, чувство давления и переполнения в области желудка, тошнота, рвота, диарея, запор, гиперсаливация (повышенное слюноотделение). Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: внутрипеченочный холестаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, гипофибриногемия. Нарушения со стороны органа зрения: нарушение зрения, скотома. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожный зуд, кожная сыпь, эритема (покраснение кожи), крапивница, повышенная ломкость ногтей, отеки. Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические/анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм. Особые указания: лечение следует проводить под контролем артериального давления. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства, назначение больших доз пентоксифиллина может вызвать выраженную гипогликемию (может потребоваться коррекция доз гипогликемических средств и проведение гликемического контроля). При назначении препарата Трентал® 400 одновременно с антикоагулянтами необходим контроль показателей свертывающей системы крови. У пациентов, недавно перенесших оперативное вмешательство, необходим регулярный контроль гемоглобина и гематокрита. Пациентам с низким и нестабильным артериальным давлением необходимо уменьшить дозу пентоксифиллина. У пожилых пациентов может потребоваться уменьшение дозы пентоксифиллина (повышение биодоступности и снижение скорости выведения). Безопасность и эффективность пентоксифиллина у детей изучены недостаточно. Курение может снижать терапевтическую эффективность препарата. Совместимость раствора пентоксифиллина с инфузионным раствором следует проверять в каждом конкретном случае. При проведении внутривенных инфузий пациент должен находиться в положении лежа. Регистрационный номер Трентал® 100 и Трентал® 400: ПН014747/01. Регистрационный номер Трентал®: ПН014229/02. Ссылки: Инструкция по медицинскому применению препарата Трентал® 400. Рег. номер ПН014747/01-290116. \*Последствия церебрального атеросклероза. \*\* На фоне патологии сосудов внутреннего уха



# Эксперты предлагают ввести День борьбы против предиабета

*Миллионы россиян находятся в состоянии предиабета, однако не знают об этом. В то же время наличие данного состояния ассоциируется с чрезвычайно высоким риском развития сахарного диабета 2 типа и ряда осложнений. В связи с этим ведущие эксперты в области эндокринологии выступили с предложением к врачебному и фармацевтическому сообществу, общественным организациям и органам государственной власти учредить День борьбы против предиабета. Инициаторы мероприятия рассчитывают, что это позволит привлечь внимание к проблеме предиабета и своевременно предпринимать шаги для предотвращения перехода его в диабет.*

**В** настоящее время более 8 млн россиян живут с сахарным диабетом (СД), и их количество с каждым годом будет только увеличиваться<sup>1</sup>. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2030 г. СД войдет в семерку заболеваний, ассоциированных с наиболее высокими показателями смертности<sup>2</sup>. На протяжении многих лет специалисты и общественные организации ведут просветительскую работу в отношении СД, а также его осложнений и рисков. Однако информирования о предиабете еще недостаточно. Установлено, что предиабет существенно повышает риск развития не только сахарного диабета, но и болезней системы кровообращения. Для повышения осведомленности населения о проблеме предиабета и профилактике развития сахарного диабета Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (НМИЦ эндокринологии) и компания Merck заключили соглашение о стратегическом сотрудничестве для объединения усилий и улучшения текущей ситуации в России.

В рамках данного соглашения стороны будут вести работу по созданию и реализации образовательных программ для врачей и широкой общественности, способствовать внедрению лучших российских и международных практик в сфере диагностики предиабета и профилактики развития СД 2 типа.

Одной из первых совместных инициатив стало предложение ввести День борьбы против предиабета.

**Марина Владимировна ШЕСТАКОВА**, академик Российской академии наук, профессор, д.м.н., и.о. директора НМИЦ эндокринологии, отметила: «Для медицинского сообщества проблема предиабета стоит особенно остро. По данным всероссийского эпидемиологического исследования NATION, почти у 20% населения России имеет место предиабет, а это значит, что такие лица находятся в одном шаге от сахарного диабета 2 типа. При этом многие даже не догадываются, что уже при предиабете в организме происходят патологические изменения. Предиабет – это состояние,

которое еще можно распознать и остановить, предотвратив серьезные последствия. Все пациенты с предиабетом должны получить рекомендации, пока еще есть такая возможность. Именно поэтому мы объединяем усилия с компанией Merck. Мы рассчитываем достичь позитивных изменений в обществе, сохранить здоровье и жизнь многих людей».

По словам Маттиаса ВЕРНИКЕ, генерального директора компании Merck Biopharma в России и СНГ, информационно-образовательная работа с населением и врачебным сообществом должна быть регулярной. Необходимо рассказывать о способах изменения образа жизни для профилактики развития сахарного диабета. Важно донести, что здоровый образ жизни – это не мода, а возможность предотвратить опасные состояния и снизить вероятность развития хронических заболеваний.

Предиабет – состояние, которое предшествует развитию СД 2 типа. Показатели глюкозы в крови уже превышают норму, но еще не достигают значений, позволяющих поставить диагноз СД<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION).

<sup>2</sup> [www.who.int/diabetes/ru/](http://www.who.int/diabetes/ru/).

<sup>3</sup> [prediabet.ru/](http://prediabet.ru/).





## Медицинские новости

Уровень глюкозы в крови контролируется с помощью нескольких гормонов. Одним из важнейших считается инсулин, который вырабатывается в бета-клетках поджелудочной железы. При развитии предиабета в системе контроля уровня глюкозы происходит сбой. Это может быть связано как с недостаточной выработкой гормона, так и со снижением чувствительности тканей к нему, из-за чего организм не реагирует на инсулин должным образом.

Как отметил Гагик Радикович ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор, директор Института диабета НМИЦ эндокринологии, к моменту дебюта СД 2 типа функция бета-клеток островков поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин, уже снижена на 50–60%. Данный процесс носит нарастающий характер – примерно на 4–6% в год. Поэтому гипергликемия усугубляется, возникает необходимость наращивания антидиабетической терапии.

Эти процессы объясняют гипотезу о 10–12-летнем периоде, предшествующем постановке диагноза СД 2 типа. За этот период успевают развиться сердечно-сосудистые и другие хронические осложнения сахарного диабета, представляющие угрозу жизни и здоровью пациентов.

Таким образом, актуальна своевременная диагностика не только

СД 2 типа, но и предиабета, который с недавнего времени определяется как отдельная нозологическая единица.

На сегодняшний день выработаны объективные методы диагностики предиабета: определение уровня глюкозы в плазме натощак или при проведении глюкозотолерантного теста и/или определение уровня гликированного гемоглобина.

Существует несколько ключевых факторов риска развития предиабета. Помимо возраста к таковым относится наследственная предрасположенность. Если в семье, особенно среди ближайших родственников, был диагностирован СД, риск развития последнего значительно повышается. К другим факторам риска относят синдром поликистозных яичников, рождение крупного плода и гестационный диабет. Чрезвычайно важным фактором является избыточная масса тела. Большое количество жировой ткани обуславливает снижение восприимчивости клеток к действию инсулина. В результате глюкозе сложнее проникнуть в клетку, ее концентрация в кровеносном русле нарастает.

В настоящее время в России наблюдается тенденция к увеличению количества пациентов с избыточным весом. Две трети населения страдают ожирением или избыточной массой тела<sup>4</sup>.

Именно поэтому важно следить за режимом питания и увеличивать физическую активность до 150 минут в неделю или 30 минут в день. «Многие исследования показали, что интенсивная модификация образа жизни (оздоровление питания, регулярные физические нагрузки, снижение избыточной массы тела) уменьшает риск развития сахарного диабета 2 типа у лиц с предиабетом. Большая доля таких пациентов возвращается к состоянию здоровья, лабораторные показатели достигают нормы», – отметила Елена Викторовна СУРКОВА, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Института диабета НМИЦ эндокринологии. Активные действия по улучшению здоровья требуют сильной мотивации, ведь это преодоление устоявшихся привычек, большие затраты времени и сил. Однако далеко не все способны радикально изменить образ жизни и поддерживать его в течение длительного времени. Большинству требуется поддержка как медицинских специалистов, так и микросоциума, а максимальный эффект можно получить от применения масштабных мультидисциплинарных программ с участием специалистов разного профиля, в том числе психологов. У тревожных людей диагноз «предиабет» вызывает страх. Они нуждаются в поддержке, профессиональном разъяснении ситуации, необходимо дать им адекватные рекомендации, переводя тревогу в мотивацию к активным действиям.

В тех случаях, когда изменения образа жизни недостаточно, пациенту может быть назначена медикаментозная терапия.

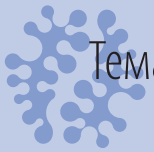
Международные исследования доказывают, что следование здоровому образу жизни в сочетании с лекарственной терапией улучшают шансы на полное излечение<sup>4</sup>.

Источник: [www.merckgroup.com](http://www.merckgroup.com)

Результаты многих исследований свидетельствуют, что интенсивная модификация образа жизни (оздоровление питания, регулярные физические нагрузки, снижение избыточной массы тела) уменьшает риск развития сахарного диабета 2 типа у лиц с предиабетом. Большая доля таких пациентов возвращается к состоянию здоровья, лабораторные показатели достигают нормы

<sup>4</sup> Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.

Эндокринология



<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

<sup>2</sup> Научный центр неврологии, г. Москва

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет

## Терапевтические возможности улучшения качества жизни пациентов с диабетической полинейропатией

Л.А. Щепанкевич<sup>1</sup>, М.М. Танащян<sup>2</sup>, Ю.А. Николаев<sup>1</sup>, Л.А. Рюткина<sup>3</sup>,  
Е.Г. Новикова<sup>1</sup>, В.Я. Поляков<sup>1</sup>, М.А. Первунинская<sup>1</sup>, К.В. Антонова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Лариса Александровна Щепанкевич, shepankevich@rambler.ru

*Развитие диабетической полинейропатии (ДПН) является серьезной медико-социальной проблемой. Патология значительно осложняет течение сахарного диабета, приводит к инвалидизации пациентов и снижению качества их жизни. Реальность такова, что лишь у немногих больных достигается 100%-ное облегчение боли и улучшение качества жизни на фоне применения стандартной терапии ДПН. Значительной части пациентов для этого потребуются назначение комбинации препаратов либо дополнительных терапевтических опций. Речь, в частности, идет о применении препаратов с другим механизмом обезболивания и защиты нервной системы.*

*В статье приведены результаты применения препарата Цитофлавин у пациентов с ДПН. Проанализированы механизмы реализации его терапевтических эффектов. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и целесообразности применения препарата Цитофлавин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ДПН.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, боль, качество жизни, Цитофлавин

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2015 г. число страдавших сахарным диабетом (СД) составило 415 млн. Кроме того, изменился фенотип СД 2 типа. Среди больных преобладают лица моложе 40 лет. Одной из основных проблем у таких пациентов является развитие осложнений уже на раннем этапе жизни [1]. Наиболее распространенным считается поражение периферической нервной системы, в частности диабетическая полинейропатия (ДПН) [2].

Данные по эпидемиологии ДПН варьируются в зависимости от диа-

гностических критериев, используемых в различных популяционных исследованиях. При клиническом обследовании пациентов с СД 2 типа частота встречаемости периферической нейропатии с вовлечением двигательных, чувствительных и вегетативных волокон достигает 50% [3].

Развитие ДПН является серьезной медико-социальной проблемой. Патология значительно осложняет течение основного заболевания, приводит к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов. В 50–75% случаев именно ДПН является причиной всех нетравматичных ампутаций нижних конечностей [4].

Механизмы поражения периферических нервов при СД 2 типа сложны и многогранны, однако ведущая роль, несомненно, отводится нарушению углеводного обмена и инсулинорезистентности. Результаты исследований DCCT и UKPDS UK свидетельствуют, что определяющее значение в развитии ДПН отведено гипергликемии [5]. Однако поражение нервных волокон и недостаточность репаративных процессов обусловлены не только гипергликемией, но и повышением перекисного окисления липидов, реакцией неспецифического воспаления, расстройством микро- и макроциркуляции. Запуск патологических реакций ассоциируется с активацией полиолового пути метаболизма глюкозы, накоплением в нейронах сорбитола и дефицитом мио-инозитола. Поражение нервного волокна усугубляют окислительный стресс, нарушение выработки оксида азота, эндотелиальная дисфункция, микроангиопатия *vasa nervorum*. Это обуславливает развитие симметричных, медленно нарастающих полинейропатий.

При симметричной ДПН поражаются преимущественно аксоны тонких немиелинизированных или маломиелинизированных чувствительных и вегетативных волокон. Возможны ремиелинизация, спраутинг и активация синаптогенеза. В случае сбоя процессов восстановления формируются неправильно функционирующие синапсы, так называемый aberrантный спраутинг. Возможно, именно эти процессы приводят к возникновению нейропатического болевого синдрома [6].



Основным направлением терапии и предупреждения прогрессирования ДПН признана нормализация гликемии. Однако только коррекции углеводного обмена часто бывает недостаточно. Препараты, нормализующие метаболизм нервной ткани, позволяют снизить скорость прогрессирования поражения периферической нервной системы, но не всегда приводят к желаемому клиническому результату при лечении пациентов с болевой формой ДПН. В качестве симптоматической терапии боли применяются антиконвульсанты (карбамазепин, габапентин, прегабалин) и антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина). Необходимо отметить, что симптоматическая терапия нейропатического болевого синдрома при ДПН должна быть продолжительной. Выбор стартового препарата определяется его безопасностью, наличием коморбидных состояний и особенностями пациента [7, 8].

Многие средства для симптоматической терапии имеют целый ряд противопоказаний и ограничений к применению. Реальность такова, что лишь у немногих пациентов удается купировать боль на 100%. Большинству больных потребуются назначение комбинации препаратов либо дополнительные терапевтические подходы. Речь, в частности, идет о препаратах с другим механизмом обезболивания и защиты нервной системы [9]. Следовательно, необходимо искать адъювантные лекарственные средства, отвечающие высоким требованиям эффективности и безопасности, влияющие на патогенетические механизмы поражения нервной системы при СД 2 типа и закономерно приводящие к улучшению качества жизни больного [10]. В этой связи перспективно изучение эффективности и безопасности многокомпонентного оригинального отечественного препарата Цитофлавин (ООО «НТФФ „ПОЛИСАН“», Санкт-Петербург) у пациентов с ДПН.

В состав Цитофлавина входят два метаболита (янтарная кислота и инозин) и два кофермента-вита-

мина (рибофлавин и никотинамид). Данные вещества обладают однонаправленным и взаимопотенцирующим действием на разные энергосинтезирующие системы через рецепторные, ферментные и медиаторные системы.

Целью нашего исследования стали оценка эффективности Цитофлавина у пациентов с дистальной ДНП и анализ возможных механизмов реализации его терапевтического действия.

### Материал и методы

В проспективном наблюдательном исследовании приняли участие пациенты с СД 2 типа и ДПН. Группу наблюдения составили 36 человек. Среди них 16 женщин (средний возраст  $51,0 \pm 0,96$  года) и 20 мужчин (средний возраст  $56,8 \pm 1,3$  года). Длительность СД 2 типа – от двух до 16 лет, в среднем –  $6,8 \pm 5,1$  года. Критериями включения в исследование стали:

- ✓ возраст старше 18 лет;
  - ✓ наличие СД 2 типа и признаков ДПН;
  - ✓ подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Критерии исключения:
- ✓ полинейропатия недиабетического генеза;
  - ✓ прием препаратов тиоктовой кислоты, содержащих витамины группы В, Актовегина в течение месяца до включения в исследование;
  - ✓ противопоказания к применению препарата и гиперчувствительность к его компонентам.

Авторы применяли клинико-неврологические и анамнестические методы исследования.

Эффективность проводимой терапии оценивали по опроснику качества жизни (The Short Form 36 – SF-36), болевой синдром – по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Оценка безопасности проводимой терапии включала контроль и регистрацию возникновения и течения всех нежелательных явлений, а также клинически значимых изменений биохимических показателей крови.

Цитофлавин вводили по 10 мл на 200 мл 0,9%-ного физраствора

в течение десяти дней, с переходом в дальнейшем на пероральный прием по две таблетки два раза в день в течение 25 дней.

Кроме того, проводилась терапия СД 2 типа, осуществлялись меры по профилактике сосудистых событий.

Для оценки состояния участников дизайн исследования предполагал четыре визита: до начала лечения, на десятый день, на 35-й день (по завершении приема Цитофлавина), на 65-й день (через 30 дней по окончании терапии).

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS версии 11.5 Windows.

### Результаты и их обсуждение

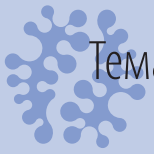
На фоне проводимой терапии у пациентов регрессировали или уменьшились ощущение жжения, онемения, судороги в ногах, утомляемость, боль.

На фоне лечения отмечен статистически значимый регресс болевых ощущений. Так, выраженность боли по ВАШ исходно составляла  $67,7 \pm 2,8$  мм, на десятый день терапии –  $42,8 \pm 2,4$  мм, на 35-й день –  $42,4 \pm 2,1$  мм, на 65-й день –  $41,6 \pm 1,8$  мм ( $p = 0,005$  по сравнению с исходным показателем). Полученные результаты свидетельствуют о стабильности достигнутого эффекта. Качество жизни пациентов, оцениваемое с помощью опросника SF-36, после проведенного лечения статистически значимо улучшилось, что свидетельствует о положительном влиянии терапии Цитофлавином и на этот показатель.

Результаты исследования подтвердили эффективность и целесообразность применения препарата Цитофлавин у пациентов с СД 2 типа и ДПН.

Таким образом, использование препарата Цитофлавин, в состав которого входят рибоксин, рибофлавин, никотинамид и янтарная кислота, представляется патогенетически обоснованным и эффективным у пациентов с ДПН.

Каждый компонент препарата вносит свой вклад в коррекцию метаболических нарушений, приводящих



к развитию ДПН и усугубляющих ее течение. Так, рибофлавин способен оказывать как антиоксидантное (за счет поддержания системы глутатиона), так и антигипоксическое действие (за счет флавиновых ферментов). Никотинамид органически входит в концепцию противогипоксического коктейля, компоненты которого способны усиливать действие друг друга. Янтарная кислота является естественным эндогенным субстратом клетки. В условиях гипоксии ее действие реализуется в цикле трикарбоновых кислот и окислительном фосфорилировании. Рибоксин – агонист пуринергических рецепторов, которые широко представлены не только

в цикле трикарбоновых кислот, но и в органах желудочно-кишечного тракта, миокарде, эндотелии, коронарных артериях и других микро- и макрососудах. Именно с влиянием на пуриновые рецепторы связывают обезболивающее действие пуриновых агонистов. Пуринергические вещества являются модуляторами адренергических, дофаминергических, холинергических и инсулиновых рецепторов. В ряде исследований установлено, что пурины ингибируют залповую импульсацию как ноцицептивных, так и неноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга. Это ингибирование развивается, вероятно, за счет открытия калиевых каналов

с последующей гиперполяризацией постсинаптической мембраны и формированием ингибиторного постсинаптического потенциала. Определено ингибирующее влияние на высвобождение ноцицептивных медиаторов – глутамата, субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина [10]. Возможно, за счет четырехкомпонентного взаимопотенцирующего влияния на механизмы окислительного стресса, функцию эндотелия, энергетический обмен клетки, а также за счет опосредованного действия пуринового агониста рибоксина на снижение болевых проявлений и достигается контроль над симптомами ДПН, улучшение качества жизни пациентов. ☼

## Литература

- Maffi P., Secchi A. The burden of diabetes: emerging data // *Dev. Ophthalmol.* 2017. Vol. 60. P. 1–5.
- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
- Da Rocha Fernandes J., Ogurtsova K., Linnenkamp U. et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016. Vol. 117. ID 4854.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // *Сахарный диабет.* 2015. Т. 18. № 3. P. 5–23.
- Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. № 6. P. 521–534.
- Котов А.С., Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии // *Эффективная фармакотерапия.* 2012. № 49. С. 58–61.
- Várkonyi T., Körei A., Putz Z. et al. Advances in the management of diabetic neuropathy // *Minerva Med.* 2017. Vol. 108. № 5. P. 419–437.
- Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016. Т. 116. № 2. С. 42–45.
- Щепанкевич Л.А., Танашиян М.М., Николаев Ю.А. Роль антиоксидантов в профилактике и лечении пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2018. Т. 11. № 4. С. 31–35.
- Li X., Eisenach J.C. Adenosine reduces glutamate release in rat spinal synaptosomes // *Anesthesiology.* 2005. Vol. 103. № 5. P. 1060–1065.

## Therapeutic Opportunities the Life Quality Improving the Patients with Diabetic Polyneuropathy

L.A. Shchepankevich<sup>1</sup>, M.M. Tanashyan<sup>2</sup>, Yu.A. Nikolayev<sup>1</sup>, L.A. Ruyatkina<sup>3</sup>, Ye.G. Novikova<sup>1</sup>, V.Ya. Polyakov<sup>1</sup>, M.A. Pervuninskaya<sup>1</sup>, K.V. Antonova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

<sup>2</sup> Scientific Center of Neurology, Moscow

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University

Contact person: Larisa Aleksandrovna Shchepankevich, shepankevich@rambler.ru

*Diabetic polyneuropathy (DP) is a great medical and social problem, which complicates the course of the diabetes mellitus type 2. There are not of all patients have achieved the improving condition and quality of life through the use of standard therapy. There are results of the use of the Cytoflavin in the treatment of patients with DP and the analysis of the possible mechanisms for the implementation of its therapeutic effects. As a result of the observational study were obtained indicating the efficacy and feasibility of using the Cytoflavin in the treatment of patients with type 2 diabetes complicated by DP.*

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, pain, quality of life, Cytoflavin



# Цитофлавин

НЕЙПРОТЕКТОРНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АКТИВАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА  
НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ

**способствует:**

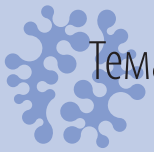
- улучшению когнитивной функции у пациентов с СД\* 2-го типа [1];
- повышению уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [2];
- улучшению микроциркуляции в нижних конечностях при СДС\*\* [3];
- уменьшению выраженности дистальной полинейропатии при СДС\*\* [4];
- стойкому регрессу диабетической ретинопатии [5].



РЕКЛАМА. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016

\* СД – сахарный диабет, \*\*СДС-синдром диабетической стопы

1. О.И. Черноброва и соавторы//Международный эндокринологический журнал, 5(69), 2015;
2. И.В. Гацких и соавторы//Клиническая медицина, 94(7), 2016;
3. В.А. Ступин и соавторы//Хирургия, 10, 2013;
4. В.Д. Скрипко и соавторы// Хирургия, 8, 2017;
5. В.Н. Сакович//Офтальмология. Восточная Европа, 2(6)2016.



# Лечение дерматита сухой кожи у больных сахарным диабетом

М.Н. Дадашева<sup>1</sup>, И.А. Золотовская<sup>2</sup>, К.Н. Дадашева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Марина Николаевна Дадашева, donveles777@inbox.ru

*Своевременное выявление и лечение ксероза кожи у больных сахарным диабетом необходимо для предупреждения развития и прогрессирования ряда осложнений, в частности синдрома диабетической стопы.*

*Основным методом устранения сухости кожи у данной категории пациентов считается применение наружных средств с мочевиной и витаминами, таких как Бальзамед и Бальзамед интенсив. Средства указанной серии получили высокую оценку как врачей, так и пациентов.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ксероз кожи, нейропатия, синдром диабетической стопы, Бальзамед, Бальзамед интенсив

## Введение

Сахарный диабет (СД) уже многие годы остается значимой медико-социальной проблемой. Он является одной из важнейших причин инвалидизации и смертности. Кроме того, отмечается его высокая распространенность. Так, по данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2017 г. в мире насчитывалось 425 млн страдающих СД, к 2030 г. их количество может достичь 600 млн [1]. Возрастное заболееваемость наблюдается и в нашей стране. Встречаемость СД за последние 15 лет увеличилась более чем в два раза и в настоящее время составляет 2–5% популяции. Согласно данным государственного регистра больных СД, на 31 декабря 2016 г. таковых было 4,35 млн, у 4 млн (92%) диагностирован СД 2 типа. Однако, по мнению экспертов, реальное количество пациентов гораздо больше. Согласно результатам эпидемиологических исследований, не все страдающие СД стоят на учете, у значительной части лиц с метаболическим син-

дромом и нарушением толерантности к углеводам высок риск развития патологии в ближайшем будущем [2]. Патогенез СД сложен и многофакторен. Инсулинорезистентность, дисфункция бета-клеток поджелудочной железы, наследственность, гиподинамия, неправильное питание обуславливают различные метаболические изменения. Однако одну из ведущих ролей в развитии СД играет оксидативный стресс. Антиоксидантная система организма не способна противостоять этому патологическому процессу. Вследствие гипергликемии снижается эндоневральный кровоток, нарушается капиллярная проницаемость, увеличивается эндоневральная васкулярная сопротивляемость, уменьшается эндоневральное кислородное напряжение. Это приводит к гипоксии, ухудшению кровоснабжения нервных волокон, нарушению их функции и развитию диабетической нейропатии. Метаболические изменения, оксидативный стресс, снижение антиоксидантной защиты, микро- и макроангиопатии, нейропатия вызывают

осложнения, которые на доклинической стадии практически не диагностируются, а на клинической – лечатся, но с определенными трудностями.

Известно, что одной из первых на происходящие в организме процессы реагирует кожа. Изменение ее состояния может быть одним из признаков развития СД.

Эпидермис состоит из нескольких слоев эпителиальных клеток, которые непрерывно делятся, благодаря чему кожа быстро обновляется. При этом ороговевшие клетки постоянно отшелушиваются. При изменениях в эпидермисе деление эпителиальных клеток и, следовательно, обновление кожи замедляется. На некоторых участках кожа истончается. В результате ее защитные функции снижаются и повышается риск травматизации. На коже кистей и стоп в области максимального трения и давления процесс отшелушивания замедляется, роговой слой утолщается. Снижение скорости клеточного обмена приводит к дефициту натурального увлажняющего фактора. Последний состоит из свободных аминокислот, мочевины и других компонентов, создающих гидролипидную мантию. Кроме того, в норме кожа на 70% состоит из воды. Изменения, ассоциированные с СД, обуславливают ее обезвоживание. При длительно протекающем патологическом процессе появляются шелушение, ощущение стянутости, сухость кожи (ксероз), зуд.

Дерма содержит тонкие пучки эластической ткани, коллагена, мышечных волокон, нервные окончания, сосуды. При СД обновление структуры дермы нарушается, кожа теряет



эластичность. Снижаются ее тургор, увлажнение и тонус. Вследствие нейропатии и ишемии нарушается функция структур жировой клетчатки – потовых и сальных желез. Меняется кислотность эпидермиса, снижаются барьерные свойства и создаются предпосылки для развития инфекций. Нарушается процесс терморегуляции. Усиливается выпадение волос.

Изменения со стороны кожи, в частности ксероз, у больных СД являются одним из факторов развития синдрома диабетической стопы [3, 4]. Для него характерна определенная стадийность: микротрещины, язвы на стопах, гангрена, остеомиелит. При последних состояниях может потребоваться госпитализация и ампутация конечности [3–8]. Как было отмечено ранее, лечить клиническую стадию и осложнения синдрома диабетической стопы сложно. Терапевтические и профилактические мероприятия при ксерозе кожи позволяют избежать или отсрочить развитие синдрома диабетической стопы. На начальной стадии ксероза широко применяются наружные средства в виде кремов, бальзамов, увлажняющих препаратов. Результаты сравнительных исследований их эффективности у больных СД оказались противоречивыми. Однако большинство исследователей отдали предпочтение кремам с мочевиной (карбамидом). Мочевина способствует увлажнению кожи, удалению ороговевших частиц.

Более высокий комплаенс отмечен при применении средств серии Бальзамед и Бальзамед интенсив вследствие достаточно быстрого противовоспалительного, увлажняющего и регенерирующего действия [9, 10]. В состав данных средств входят 10%-ная мочевина, витамины А, Е, F, масла авокадо и жожоба, которые улучшают трофику кожи, нормализуют процесс заживления, положительно влияют на микроциркуляцию.

#### **Опыт применения средств Бальзамед и Бальзамед интенсив**

Нами оценена эффективность Бальзама и Бальзама интенсив при лечении ксероза кожи у больного СД.

Пациент 68 лет обратился к врачу общей практики с жалобами на жажду, общую слабость, быструю утомляемость, онемение и зуд в области стоп и голеней после ночного сна и в течение дня, ощущение неуверенности при ходьбе.

Из анамнеза: сахарный диабет 2 типа установлен в 63 года после обращения по поводу учащенного мочеиспускания. Назначены метформин 850 мг/сут и препарат для снижения уровня холестерина. Кроме того, рекомендованы специальная диета, физическая нагрузка, регулярный контроль глюкозы в крови, периодическое посещение врача. Пациент регулярно принимал только метформин, диету не соблюдал, самоконтроль глюкозы в крови не проводил, врача не посещал. Артериальная гипертензия – десять лет, регулярно принимал гипотензивные препараты. Артериальное давление в пределах 140–150/90–95 мм рт. ст., измеряется по требованию – один-два раза в месяц при болях в голове и головокружениях. Максимальные цифры артериального давления – 180/100 мм рт. ст. Больной курит (по пачке сигарет в день), употребляет алкоголь (по несколько раз в месяц). Имеет отягощенный семейный анамнез в отношении артериальной гипертензии по линии

отца и СД 2 типа по материнской линии. Аллергологический анамнез не отягощен.

Физикальный осмотр: состояние удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое. Ожирение третьей степени (индекс массы тела > 42 кг/м<sup>2</sup>). Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют. Частота сердечных сокращений – 76 в минуту, пульс ритмичный. Тоны сердца ритмичные. Артериальное давление в положении сидя – 145/95 мм рт. ст. Пульсация на периферических артериях стоп сохранена. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет.

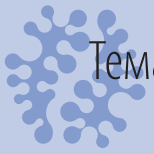
Осмотр и оценка состояния кожных покровов и внешнего вида нижних конечностей: кожа нижних конечностей бледная, сухая, шершавая на ощупь, покраснение отсутствует. Эластичность снижена. Патологический кожный процесс симметричный, локализуется на подошвах в области пяток и больших пальцев, представлен гиперкератозом, многочисленными мелкими чешуйками,



#### **Алгоритм диагностики пациентов с СД 2 типа**

Алгоритм диагностики включает следующие этапы.

1. Опрос жалоб. Большое внимание уделяется различным субъективным ощущениям в области конечностей, времени их появления, степени выраженности.
2. Сбор анамнеза. Выясняется наличие наследственных и хронических заболеваний, вредных привычек.
3. Физикальное обследование. Предполагает выявление симптомов метаболического синдрома, осложнений СД.
4. Осмотр и оценка состояния кожных покровов и внешнего вида нижних конечностей.
5. Неврологическое обследование. Проводится с обязательным исследованием поверхностной (болевой, тактильной, температурной) и глубокой (вибрационной, проприоцептивной) чувствительности, сухожильных рефлексов (коленного, ахиллова), силы разных групп мышц рук и ног, статики и походки.
6. Лабораторное исследование. Включает анализ крови (определение уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина, липидного профиля крови), общий анализ мочи. При необходимости спектр исследуемых показателей можно расширить



подчеркнутым кожным рисунком. Мозолей, натоптышей, трещин и язвенных дефектов не обнаружено. Суставы стоп не деформированы. Волосы на голенях отсутствуют. Ногтевые пластины не изменены. Неврологическое обследование: пациент ориентирован в месте и времени, в отношении текущих и отдаленных событий память не нарушена, внимание значительно снижено. Эмоционально лабилен, неопрятен. Выраженные рефлексы орального автоматизма. Сила в конечностях удовлетворительная. Парезы не наблюдаются. Мышечный тонус несколько повышен в конечностях по пластическому типу. Мышечная атрофия не выявлена. Сухожильные рефлексы умеренной живости в руках (S = D), коленные – торпидные, ахилловы – отсутствуют. Неустойчивость в позе Ромберга. Интенционное дрожание и атаксия при выполнении координаторных проб. Вибрационная чувствительность снижена на больших пальцах обеих ног – 4–5 усл. ед., на обеих лодыжках – 5 усл. ед. Мышечная и суставная (проприоцептивная) чувствительность сохранна. Болевая и тактильная чувствительность снижена: гипестезия в дистальных отделах нижних конечностей по типу носков. Температурная чувствительность сохранна. Необходимо отметить, что исследование вибрационной чувствительности проводили с помощью градуированного камертона по Рюдель – Сейфферу, частота колебаний – 128 Гц. Рукоятку вибрирующего инструмента поочередно прикладывали к большому пальцам и лодыжкам ног. Для получения достоверных результатов замеры проводили не менее трех раз. Когда пациент переставал ощущать колебания камертона, отмечали показания шкалы. В норме вибрационная чувствительность должна быть более 6 усл. ед. Проприоцептивная чувствительность определялась в положении лежа с закрытыми глазами. Пациент определял направление сгибания пальцев ног – вверх или вниз. Поверхностная чувствительность также исследовалась в положении лежа с закрытыми глазами. Чувст-

вительность сравнивалась на симметричных участках в направлении от дистальных отделов к проксимальным. Для оценки болевой чувствительности использовали одноразовую зубочистку, для тактильной – кусочек ваты, для температурной – пробирки с теплой и холодной водой. Клинический анализ крови: гемоглобин в норме – 120 г/л. Биохимический анализ крови: глюкоза – 10,2 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 10%, холестерин – 7,8 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 4,5 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности – 0,5 ммоль/л, триглицериды – 2,3 ммоль/л. Общий анализ мочи: уровень глюкозы в пределах нормы, белок – отрицательно. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, гипертрофия левого желудочка. На основании характера жалоб больного, данных анамнеза, оценки состояния кожных покровов стоп, результатов неврологического обследования и лабораторных исследований поставлен диагноз: инсулиннезависимый сахарный диабет средней степени тяжести с множественными осложнениями (E11.7), диабетическая сенсорная полинейропатия (G63.2), дерматит сухой кожи (L85.8), артериальная гипертензия второй степени второй стадии. Для лечения ксероза был назначен Бальзамед интенсив. Режим применения: несколько раз в день и на ночь в течение месяца или до клинического улучшения. Кожа предварительно должна быть очищена и обработана пемзой. Исходя из данных статистики и собственного опыта, у пациентов с СД отмечается низкий комплаенс лечению. Для повышения такового обсуждался возможный риск развития осложнений при отказе больного от лечения, было обосновано назначение средства Бальзамед интенсив. Для профилактики сухости кожи пациента обучили правильному уходу за кожей стоп (гигиене стоп), проинформировали о внешних факторах, способных усилить ксероз кожи: сухость воздуха, особенно в помещении в зимнее время,

высокая температура и ультрафиолетовое излучение, горячие ванны, использование щелочных моющих средств, ношение тесной обуви, синтетического белья. Для оценки эффективности лечения раз в десять дней проводился осмотр кожи стоп. Кроме того, пациент вел дневник наблюдения. Положительный эффект лечения отмечался уже через десять дней. Максимальный результат достигнут через 30 дней. Внешне кожа стоп выглядела мягкой, гладкой, увлажненной и эластичной, исчезли чешуйки, сгладился кожный рисунок. В дневнике самоконтроля пациент отметил удобство применения бальзама, приятные ощущения после его нанесения и эффективность. По окончании лечения для профилактики сухости кожи был рекомендован Бальзамед. В отличие от Бальзамеда интенсив данное средство обладает более легкой текстурой. Полученные нами результаты согласуются с результатами ряда исследований. В частности, сравнительное исследование эффективности Бальзамеда интенсив и препарата, содержащего мочевины, проводили О.В. Удовиченко и Е.В. Бублик [11]. В исследовании участвовали 45 пациентов с СД 1 и 2 типов, у которых была выявлена сухость кожи стоп. Средний возраст больных –  $60 \pm 12$  лет, длительность заболевания –  $13 \pm 7$  лет. Пациенты были разделены на две группы: первая получала Бальзамед интенсив, вторая – препарат сравнения. Средства наносили два раза в день в течение одного месяца. Состояние кожи оценивалось при осмотре пяточных областей, выраженность ксероза кожи определялась по шкале Exelbert. Ноль баллов по указанной шкале означает нормальное состояние кожи, один балл – наличие нерезко выраженных чешуек, два балла – множества чешуек, три – небольшого количества многоугольников, четыре – умеренного количества многоугольников, пять – выраженной сети многоугольников, шесть – поверхностных трещин, семь – трещин умеренной глубины, восемь баллов – глубоких трещин (кровоотчащие и т.п.). На фоне при-



# БАЛЬЗАМЕД® — ДЛЯ НОГ ЗАЩИТЫ ЛУЧШЕ НЕТ!



## БАЛЬЗАМЕД® и БАЛЬЗАМЕД® ИНТЕНСИВ —

бальзамы для ухода за стопами  
на основе натуральных  
растительных масел и витаминов

- Питают и увлажняют кожу стоп
- Повышают эластичность кожи стоп
- Размягчают натоптыши и сухие мозоли

**МОЧЕВИНА 10%**

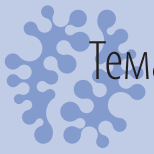


Свидетельство о гос. регистрации:  
RU.77.99.15.001.E.033737.08.11 от 28.08.2011 и RU.77.99.15.001.E.033736.08.11 от 23.08.2011

Представительство «Эспарма ГмБХ» в России:  
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.  
Тел.: +7 (499) 579-33-70  
[www.esparma.ru](http://www.esparma.ru)

**esparma®**

Сделано в Германии



менения Бальзамеда интенсив проявления ксероза в среднем снизились на 44%, при использовании препарата сравнения – только на 22%. В исследование Л.С. Кругловой и соавт. было включено 60 пациентов с различными хроническими дерматозами, локализующимися на стопах. Возраст больных варьировался от 12 до 74 лет, в среднем –  $42,6 \pm 5,7$  года. Всем участникам исследования было назначено комплексное лечение в соответствии с медицинскими стандартами. В качестве базовой терапии рекомендован Бальзамед интенсив два раза в день на протяжении одного – полутора месяцев. Для оценки состояния кожи использовали дерматологический индекс шкалы симптомов. С его помощью

по трехбалльной системе определяют выраженность таких симптомов, как ксероз, гиперкератоз, десквамация, трещины, эритема, болезненность, зуд. После наступления клинической ремиссии всем пациентам был рекомендован Бальзамед. Схема применения: четыре раза в день в течение шести месяцев. По результатам исследования был сделан следующий вывод: средства Бальзамед интенсив и Бальзамед характеризуются высокой терапевтической и профилактической эффективностью. Они восстанавливают водно-липидный барьер и функции кожи [10]. Согласно результатам исследований, а также нашего наблюдения, на фоне применения Бальзамеда интенсив

и Бальзамеда развития аллергических и других побочных реакций не выявлено.

Таким образом, средства серии Бальзамед могут быть рекомендованы больным СД для лечения дерматита сухой кожи и регулярного ухода за кожей стоп.

### Заключение

У пациентов с СД большое внимание следует уделять профилактике таких осложнений, как диабетическая нейропатия, синдром диабетической стопы. Для таких больных разработана методика ухода за кожей ног. При первых симптомах сухости кожи рекомендовано наносить средства с мочевиной. К таким средствам, в частности, относятся Бальзамед и Бальзамед интенсив. ☼

### Литература

1. IDF. Diabetes Atlas. 8<sup>th</sup> ed. // [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.
3. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.: УП Принт, 2017.
5. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины и механизмы возникновения. Принципы коррекции // Журнал дерматовенерологии и косметологии. 2002. № 2. С. 10–13.
6. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции нарушений // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 18. С. 1082–1085.
7. Kraft J.N., Lynde C.W. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection // Skin Therapy Lett. 2005. Vol. 5. P. 1–8.
8. Тимофеев Г.А. Сухость кожи. Функциональная диагностика. Тактика // Косметика и медицина. 2007. № 2. С. 58–62.
9. Exelbert L. Treatment of a grade 7 xerosis on the right heel of a patient with diabetes mellitus type 2 (Case story) // Diabetic management. Coloplast booklets, 1999.
10. Круглова Л.С., Жукова О.В., Стенько А.Г. Прединдикторы и коррекция ксероза при локализации процесса на стопах // Фарматека. 2014. № s6-14. С. 13–17.
11. Удовиченко О.В., Бублик Е.В. Сравнительный анализ эффективности препарата Бальзамед интенсив и традиционного крема при сухости кожи стоп у больных сахарным диабетом (открытое перекрестное исследование) // Сахарный диабет. 2007. № 1. С. 42–44.

### Treatment of Dermatitis of Dry Skin in Patients with Diabetes Mellitus

M.N. Dadasheva<sup>1</sup>, I.A. Zolotovskaya<sup>2</sup>, K.N. Dadasheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute

<sup>2</sup> Samara State Medical University

Contact person: Marina Nikolayevna Dadasheva, donveles777@inbox.ru

*Timely detection and treatment of the skin xerosis in patients with diabetes mellitus is necessary to prevent the development of a number of complications, in particular diabetic foot syndrome.*

*The main methods of dry skin elimination in this category of patients are being considered the external medicines with urea and vitamins, in particular Balsamed and Balsamed intensive. Balsams of this series were highly appreciated by both doctors and patients.*

**Key words:** diabetes mellitus, skin xerosis, neuropathy, diabetic foot, Balsamed, Balsamed intensive

эндокринология

Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Ежегодная научно-практическая конференция

# Неврология в клинических примерах. 2-е Штульмановские чтения



7 декабря 2018, Москва

## Председатель

Левин Олег Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской академии неврологии

## В программе конференции:

- Наследственная амилоидная невропатия: возможности диагностики и лечения
- Поведенческие нарушения при болезни Альцгеймера
- Синдром Мюнхгаузена при синдроме леопарда
- Поведенческие нарушения болезни Паркинсона: от акайрии к обсессивно-компульсивным расстройствам
- Психические нарушения при фокальных дегенерациях ЦНС
- Мир хорей
- Ното spinalis: о боли в нижней части спины
- Метавестибулярные расстройства
- Перекрученный мир: психологические особенности при цервикальной дистонии
- Головная боль и травма головы
- От злокачественного экзофтальма к энцефалопатии Хашимото
- Болезнь Паркинсона: в поисках орексина
- Патогенез-обоснованная терапия ведения пациентов с болью в спине

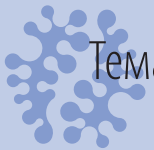
## Место проведения

Здание правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9  
Проезд до ст. метро «Краснопресненская», «Баррикадная», «Смоленская»

**Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00**

*Заявка на оценку мероприятия отправлена в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России ([www.sovetnmo.ru](http://www.sovetnmo.ru))*

**Предварительная регистрация и подробная информация** на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru),  
по тел.: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



# Микроваскулярное поражение нервной системы при сахарном диабете

О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова, И.И. Коломан

Адрес для переписки: Олег Семенович Левин, oslevin@mail.ru

*Нервная система – одна из основных мишеней сахарного диабета. Гипергликемия, являющаяся прямым следствием данной патологии, лишь одна из причин развития церебральной и периферической дисфункции. Немаловажная роль в этом также отводится микроваскулярному поражению.*

*В статье рассмотрены механизмы микроваскулярных поражений и их роль в патогенезе неврологических осложнений сахарного диабета, а также возможные методы коррекции данных осложнений.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, диабетическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, микроваскулярные изменения, пентоксифиллин

**Н**ервная система – одна из основных мишеней сахарного диабета (СД) [1, 2]. Поражение периферической нервной системы (диабетические невропатии) при СД многократно и подробно описано, однако к изучению патологии центральной нервной системы, в первую очередь головного мозга, исследователи приступили сравнительно недавно. Наиболее частым проявлением дисфункции головного мозга при СД являются когнитивные нарушения. Гипергликемия, являющаяся прямым следствием СД, несомненно, играет определенную роль в развитии церебральной и периферической дисфункции. Однако более важное значение в развитии как полиневропатии, так и когнитивном снижении может иметь цереброваскулярная пато-

логия, ускоряемая метаболическими расстройствами, характерными для СД [1–3].

Один из основных механизмов развития диабетической невропатии может быть связан с микроангиопатией, поражающей *vasa nervorum* и вызывающей ишемическое повреждение и дегенерацию нервных волокон. Электронная микроскопия позволила выявить в эндотелиоцитах дегенерацию перицитов – клеток, формирующих наружный слой по отношению к эндотелию микрососудов и, возможно, участвующих в поддержании гематоневрального барьера, а также удвоение базальной мембраны. Утолщение базальной мембраны приводит к сужению просвета капилляров. Как следствие, повышается внутрисосудистое сопротивление и нарушается

микrocиркуляция в пораженных областях. При биопсии нервов у больных СД определяются утолщение стенок и изменение калибра капилляров, микротромбозы, частичная или полная закупорка капилляров [4, 5].

Немаловажное значение в развитии диабетической невропатии имеют также повышенная продукция свободных радикалов и истощение антиоксидантных механизмов, обуславливающих развитие окислительного стресса. В настоящее время именно окислительный стресс считается конечным путем, опосредующим различные варианты осложнений при СД. К факторам, повышающим чувствительность нервной ткани к окислительному стрессу, относятся расстройство аксоплазматического транспорта, нарушение продукции энергии в нейронах, сопровождаемое вторичным повреждением мембранного и ионного транспорта.

Ишемическое повреждение может запускать нейровоспаление, которое участвует в развитии разных форм диабетической невропатии, особенно радикулоплексопатии и множественной мононевропатии. Так, у пациентов с диабетической радикулоплексопатией отмечались повышенная продукция провоспалительных цитокинов, а при исследовании биоптата нервов – признаки васкулита. У больных СД 2 типа и полиневропатией в сыворотке крови определяли аутоиммунный иммуноглобулин,



индуцирующий кальцийзависимый апоптоз нервных клеток, причем его содержание коррелировало с тяжестью полиневропатии, особенно ее сенсорных и вегетативных проявлений.

Варианты диабетической невропатии различаются по клинике, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу (табл. 1). Нередко они сочетаются друг с другом.

В клинической практике используется упрощенная классификация диабетической невропатии, предусматривающая три основные стадии:

- первая стадия соответствует асимптомной (субклинической) полиневропатии. Ее выявляют с помощью электронейромиографии, количественного исследования чувствительности и/или вегетативных тестов;
- вторая стадия – легко или умеренно выраженной полиневропатии, которую можно выявить при обычном неврологическом осмотре по характерным субъективным проявлениям, выпадению рефлексов, снижению чувствительности и т.д.;
- третья стадия – тяжелой полиневропатии, сопровождающейся развитием выраженного сенсорного или сенсомоторного дефекта (существенно ограничивающего функциональные возможности, инвалидизирующего), вегетативной недостаточности, тяжелого болевого синдрома и таких осложнений, как трофические язвы, нейроартропатия, синдром диабетической стопы.

### Причины дисфункции головного мозга при сахарном диабете

Дисфункция головного мозга при СД обусловлена прежде всего поражением мелких сосудов. Оно вызывает диффузную патологию белого вещества больших полушарий, образование множественных лакунарных очагов и микроинфаркт [6, 7].

Таблица 1. Классификация диабетической невропатии

Течение	Симметричные	Асимметричные
Прогрессирующее	Дистальная сенсомоторная полиневропатия Вегетативная полиневропатия	–
Обратимое	Транзиторная гипергликемическая полиневропатия Острая сенсорная полиневропатия Проксимальная моторная невропатия	Радикулоплексопатия Множественная мононевропатия Краниальные невропатии

О роли микроваскулярной патологии в генезе деменции свидетельствует корреляция между когнитивным снижением и некоторыми изменениями головного мозга, выявляемыми при проведении магнитно-резонансной томографии (лейкоареоз, лакунарные инфаркты, микрогеморрагии, церебральная атрофия и т.д.), а также патологиями сосудов сетчатки и почек [8]. Причина поражения мелких церебральных сосудов при СД не до конца ясна. Предполагают, что формирование конечных продуктов гликирования, как и активация альтернативных путей углеводного метаболизма, способствует развитию окислительного стресса, что приводит к повреждению эндотелия сосудов и развитию ишемии мозга. Однако, согласно результатам исследования J.A. Sonnen и соавт. (2009), молекулярный маркер окислительного стресса F2-изопростан у пациентов с СД был ниже, чем у лиц с деменцией, но без СД [9].

При СД для микроангиопатии характерно изменение стенок сосудов и реологических свойств крови. Главным фактором, вызывающим повреждение сосудистых стенок, по-видимому, является гипергликемия, на фоне которой происходит увеличение поглощения глюкозы эндотелиоцитами и повреждение их из-за накопления гликогенсодержащих структур. Эндотелий наряду с нервной тканью, хрусталиком, сетчаткой, почечны-

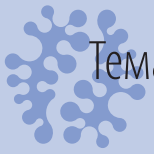
ми гломерулярными клетками и, возможно, кардиомиоцитами относится к тканям, которые поглощают глюкозу независимо от наличия инсулина. Такие ткани особенно чувствительны к гипергликемии. Внутриклеточный уровень глюкозы в них напрямую зависит от уровня глюкозы в крови [10].

Накопление полиолов, конечных продуктов гликирования, продуктов воспаления, интенсификация перекисного окисления липидов выступают в качестве основных факторов дисфункции эндотелия. О дисфункции эндотелиальных клеток свидетельствует повышение уровня эндотелина в плазме. Эндотелин, будучи вазоконстриктором, усугубляет поражение сосудистой стенки.

Дисфункция эндотелия приводит к снижению продукции оксида азота (NO), простаглицлина PGI<sub>2</sub> и увеличению содержания в плазме фактора фон Виллебранда. В результате могут повышаться свертывающая активность крови и уровень активации тромбоцитов. Дисфункция тромбоцитов при СД выражается в повышении метаболизма арахидоновой кислоты и продукции тромбоксана, а также в снижении продукции NO. Таким образом, снижение продукции NO может быть результатом дисфункции как эндотелиальных клеток, так и тромбоцитов.

Установлено также, что изменение продукции ангионевринов (например, фактора роста сосу-

эндокринология



дистого эндотелия) может опосредовать повреждение мелких сосудов и гибель нейронов.

Микроваскулярное поражение способно инициировать нейродегенеративный процесс. Общим звеном может выступать воспалительный процесс, связанный с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов и активацией микроглии в головном мозге [11]. В упомянутом ранее исследовании J.A. Sonnen и соавт. (2009) у пациентов с деменцией, страдавших СД, зафиксирован повышенный уровень интерлейкина 6 [9]. Вклад в когнитивное снижение может также вносить активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к увеличению уровня кортизола в крови.

Повышению свертываемости крови способствуют усиление синтеза фибриногена и тромбина, снижение уровня белков С и S в плазме. Несмотря на повышение содержания в плазме антитромбина III, его функциональная активность снижается, возможно, вследствие гликирования. Фибринолитическая активность плазмы уменьшается, вероятно, в результате недостаточной выработки тканевых активаторов плазминогена или повышенной продукции ингибитора тканевых активаторов плазминогена.

Повышенное содержание в плазме фибриногена и альфа-2-глобулина при сниженном уровне альбумина приводит к повышению вязкости крови, которое становится еще более выраженным вследствие гемоконцентрации, сопровождающей стойкую гипергликемию. Тяжесть этих нарушений коррелирует со степенью гипергликемии, поэтому антитромбоцитарные агенты оказываются недостаточно эффективными без одновременного проведения коррекции метаболических нарушений.

По-видимому, нарушение метаболизма в эндотелии сосудов и нервной ткани происходит параллельно, более того – во взаимосвязи друг с другом. Одно из наиболее важных связующих звеньев – снижение продукции NO. Последний обладает сосудорасширяющим действием и опосредованно воздействует на разные метаболические процессы, в частности может влиять на активность альдозоредуктазы.

### Классификация дисфункции головного мозга

Поражение головного мозга при СД может быть острым или хроническим (табл. 2). Острые поражения могут быть вызваны непосредственно метаболическими нарушениями (острые метаболические энцефалопатии,

или комы гипергликемические, кетоацидотические, гипогликемические и т.д.). Как правило, такие состояния являются обратимыми, однако могут оставлять резидуальный дефект. К острым поражениям головного мозга условно можно отнести инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

К хроническим, как правило прогрессирующим формам поражения головного мозга относятся диабетическая энцефалопатия и условно такие коморбидные состояния, как дисциркуляторная энцефалопатия и болезнь Альцгеймера, которые патогенетически связаны с основным заболеванием. Кроме того, существуют переходные (сочетанные) формы. Они занимают положение между диабетической энцефалопатией и болезнью Альцгеймера или дисциркуляторной энцефалопатией [12].

### Общие принципы лечения

Поскольку гипергликемия является одним из основных патогенетических факторов, оптимальный контроль уровня глюкозы в крови считается неотъемлемым условием стабилизации и регресса проявлений как диабетической невропатии, так и дисфункции головного мозга. Немаловажно снижать уровень липидов в крови. Для коррекции метаболических нарушений также необходимо поддерживать адекватную физическую активность и нормализовать массу тела. Кроме того, следует контролировать артериальную гипертензию.

Хороший контроль СД позволяет существенно снизить риск развития осложнений со стороны нервной системы. Согласно результатам исследования DCCT (1993), включавшего более тысячи больных СД 1 типа, через 6,5 года интенсивная инсулиноterapia в отличие от традиционной терапии инсулином сократила частоту развития невропатии и микроангиопатий на 60%. Это позволило предположить, что

Таблица 2. Классификация поражений центральной нервной системы при СД

Течение	Формы и состояния
Острое (обратимое)	Фокальные формы Инсульт/ТИА Диффузные формы Острая энцефалопатия (кетоацидотическая, гиперосмолярная, гипогликемическая кома)
Хроническое (прогрессирующее)	Диабетическая энцефалопатия Сочетанные формы Диабетическая энцефалопатия и болезнь Альцгеймера Диабетическая энцефалопатия и дисциркуляторная энцефалопатия Коморбидные состояния Дисциркуляторная энцефалопатия Болезнь Альцгеймера

эндокринология



целью антидиабетической терапии должна быть нормогликемия (эугликемия) или близкий к нормальному уровень глюкозы в крови [13].

Аналогичные выводы были сделаны по результатам исследования UKPDS, включавшего более 5000 больных СД 2 типа. Было также показано, что при проведении интенсивной терапии (уровень глюкозы < 6 ммоль/л) к концу девятого года наблюдения частота полиневропатий уменьшилась на 16%, а к концу 15-го года – на 40% по сравнению с группой, в которой концентрация глюкозы в крови поддерживалась на более высоком уровне ( $\leq 15$  ммоль/л).

После улучшения контроля гликемии могут отмечаться замедление прогрессирования, стабилизация или частичный регресс симптомов уже развившейся полиневропатии. В среднем проявления полиневропатии начинают уменьшаться через шесть месяцев после достижения оптимального контроля глюкозы. При этом ослабевают не только субъективные сенсорные симптомы, но и проявления вегетативной дисфункции (снижается частота диареи, сглаживаются проявления ортостатической гипотензии), а также увеличивается скорость проведения импульсов по нервам.

Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при лечении СД, является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Он должен быть менее 7%. На фоне интенсивной инсулинотерапии, приводившей к стойкому снижению HbA1c, частота выявления нарушения нервной проводимости снизилась на 44%, вегетативной дисфункции, выявляемой при проведении кардиоваскулярных тестов, – на 53%.

Стабилизация уровня глюкозы в крови также позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома, тогда как резкие колебания гликемии способствуют усилению боли.

Неблагоприятное воздействие оказывает не только хроническая гипергликемия, но и резкое преходящее повышение концентрации глюкозы (например, после приема пищи). Вместе с тем следует избегать и гипогликемии, которая может усугублять повреждение периферических нервных волокон.

В тяжелых случаях для компенсации метаболических нарушений прибегают к трансплантации поджелудочной железы. Успешная трансплантация ослабляет проявления полиневропатии у 50% больных.

Связь между улучшением контроля гликемии и более благоприятным течением полиневропатии особенно четко прослеживается у пациентов с СД 1 типа, у пациентов с СД 2 типа ситуация менее определенная. В нескольких исследованиях не удалось замедлить прогрессирования полиневропатии на фоне интенсивной терапии. Возможно, достижению положительного результата противостоит инерция ранее запущенного патологического процесса, так называемая метаболическая память.

Нет убедительных данных и о том, что перевод больных СД 2 типа, страдающих диабетической полиневропатией, с пероральных противодиабетических препаратов на инсулин способствует стабилизации или улучшению состояния. Тем не менее при развитии диабетической радикулопатии (диабетической амиотрофии) на фоне плохого контролируемого СД 2 типа часто рекомендуют временно перейти на использование инсулина.

В целом следует отметить, что оптимизация контроля гликемии является единственным известным методом предупреждения развития диабетической невропатии и главной составляющей ее лечения, но, к сожалению, она не решает всех проблем, связанных с этим осложнением СД. Поэтому сохраняется потребность в лекарственных средствах, воздействующих на различные зве-

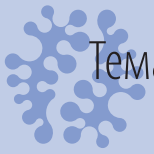
нья патогенеза диабетической полиневропатии.

Экспериментальные работы по поиску препаратов для лечения дисфункции головного мозга ведутся в направлении усиления активности инсулина, увеличения чувствительности к инсулину, что может способствовать повышению клиренса бета-амилоида. Модуляторы инсулина в виде небольших пептидов могут усилить гидролиз бета-амилоида, не повышая распад самого инсулина. Применение пиоглитазона – агониста гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, позволяет улучшить чувствительность к инсулину.

Системное применение препаратов для лечения заболеваний центральной нервной системы малоэффективно для большинства малых молекул и почти всех крупных молекул, на пути которых встает гематоэнцефалический барьер. Инсулин может проникать через гематоэнцефалический барьер с помощью специальной транспортной системы. Однако он должен вводиться в количествах, не вызывающих гипогликемию. Альтернативой системному введению может стать интраназальное введение пептидов, таких как инсулин, проникающих в мозг через систему обонятельного и тройничного нервов. Установлено, что интраназальное введение инсулина способно оказывать положительное влияние на когнитивное снижение, степень атрофии головного мозга и изменения белого вещества, при условии относительного дефицита инсулина, что может наблюдаться как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа.

### Пентоксифиллин

Пентоксифиллин является дериватом метилксантина. При приеме в терапевтических дозах (400 мг три раза в день) он улучшает реологические свойства крови: снижает вязкость плазмы и крови преимущественно за счет уменьшения уровня фибриногена, повышает растяжимость



эритроцитов, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов за счет супрессии нейтрофильной активации. Вследствие активации нейтрофилов они становятся менее растяжимыми из-за увеличения внутриклеточного актинового каркаса. Таким образом, пентоксифиллин повышает способность эритроцитов проходить через капиллярное русло, что особенно важно при уменьшении градиента давления из-за вышестоящего стеноза. Этим может объясняться эффективность пентоксифиллина при перемежающейся хромоте [14–16]. Пентоксифиллин обладает также антиоксидантным и противовоспалительным эффектами. Его антиоксидантное действие обусловлено прежде всего снижением активации нейтрофилов. Пентоксифиллин уменьшает уровень воспалительных цитокинов в плазме крови, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1 и 6 [17–19].

Молекулярные механизмы эффектов пентоксифиллина до сих пор остаются плохо изученными. Известно, что препарат является неспецифическим ингибитором циклического аденозинмонофосфата фосфодиэстеразы и регулирует его эффекты. Снижение плазматических концентраций воспалительных цитокинов, скорее всего, свидетельствует о воздействии пентоксифиллина и его метаболитов на активность макрофагов/моноцитов. При оценке лечения пентоксифиллином установлено, что он значительно снижал уровень фактора некроза опухоли альфа. Вероятно, пентоксифиллин сам по себе может быть медиатором этого эффекта [19, 20].

Одно из последних рандомизированных контролируемых исследований эффективности пентоксифиллина у пациентов с СД 2 типа продемонстрировало, что его применение в течение шести месяцев способствовало значительному снижению концентрации протеинурии в группе пентоксифиллина по сравнению

с группой плацебо – 23 и 4% соответственно. Кроме того, отмечалось небольшое снижение уровня HbA1c и инсулинорезистентности. Хотя воспалительные реакции в жировой ткани могут снизить системную чувствительность к инсулину, положительный эффект пентоксифиллина в отношении контроля гликемии может быть интерпретирован как его противовоспалительное действие [21].

В шестимесячном контролируемом исследовании, включавшем подростков с СД 1 типа, оценивался эффект препарата на толщину интимы внутренней сонной артерии (индекс атеромы). Индекс атеромы снижался в группе пациентов, принимавших пентоксифиллин, и незначительно повышался в группе плацебо. Препарат не влиял на уровень сывороточных липидов, но уровень малональдегида (маркера окислительного стресса) был на 32 и 37% ниже у принимавших его [22].

По меньшей мере в четырех исследованиях оценивалось влияние пентоксифиллина на когнитивные функции при сосудистой деменции. У получавших препарат наблюдалась тенденция к снижению прогрессирования когнитивных нарушений, что, возможно, связано с увеличением перфузии головного мозга на фоне улучшения реологических свойств крови.

В настоящее время получены данные о долгосрочном эффекте препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, в шестимесячном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании пациентам с острым коронарным синдромом наряду с другими препаратами назначали пентоксифиллин в стандартной дозе (400 мг/сут) или плацебо. Критериями оценки были смерть, инфаркт или срочная повторная госпитализация. У пациентов, получавших пентоксифиллин, значительно снизился уровень С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа [23].

Хотя нейтрофилы не являются значимым компонентом стабильной атеросклеротической бляшки и не играют решающей роли в формировании атеросклероза, они обнаруживаются в нестабильных бляшках у пациентов с острым коронарным синдромом. Более того, повышение уровня миелопероксидазы (характерно для активации нейтрофилов) является маркером повышенного риска инфаркта миокарда у пациентов со стенокардией. В ряде исследований было выявлено снижение риска смерти при застойной сердечной недостаточности у пациентов, принимавших пентоксифиллин в течение шести месяцев, по сравнению с получавшими плацебо.

В шестимесячном рандомизированном исследовании, включавшем 73 пациента, перенесших ТИА и принимавших аспирин с дипиридамолом, и 65 больных, использовавших пентоксифиллин, у первых зарегистрировано 80 случаев ТИА, у вторых – 19.

В четырех контролируемых исследованиях, включавших 763 пациента, оценивалось влияние в/в введения пентоксифиллина на прогноз при остром ишемическом инсульте. Ежедневная доза препарата составляла 600–1200 мг. Пентоксифиллин вводили в первые три – пять дней после начала инсульта. В трех исследованиях после трехдневного в/в введения препарата больных переводили на пероральный его прием. У трети пациентов наблюдалась тенденция к снижению риска ранней смерти.

Доказана защитная роль препарата при проведении тромболитической терапии.

Согласно результатам исследований, в случае повреждения ткани головного мозга после реперфузии ключевую роль может играть приток активированных нейтрофилов. На фоне введения пентоксифиллина наблюдалось снижение последствий реперфузии. ❁





## Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии. М., 2003.
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа. Клинические рекомендации для практикующих врачей. М., 2007.
3. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2001. Vol. 154. № 7. P. 635–641.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003.
5. Левин О.С. Полиневропатии. М.: МИА, 2016.
6. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5. № 1. P. 64–74.
7. MacKnight C., Rockwood K., Awalt E., McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2002. Vol. 14. № 2. P. 77–83.
8. Mijnhout G.S., Scheltens P., Diamant M. et al. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition // *Diabetologia.* 2006. Vol. 49. № 6. P. 1447–1448.
9. Sonnen J.A., Larson E.B., Brickell K. et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66. № 3. P. 315–322.
10. Kalara R.N. Neurodegenerative disease: Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurol.* 2009. Vol. 5. № 6. P. 305–306.
11. Nelson P.T., Smith C.D., Abner E.A. et al. Human cerebral neuropathology of type 2 diabetes mellitus // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. Vol. 1792. № 5. P. 454–469.
12. Xu W.L., Von Strauss E., Qiu C.X. et al. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 6. P. 1031–1039.
13. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson A.M., Musen G. et al.* Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 18. P. 1842–1852.
14. Crouch S.P., Fletcher J. Effect of ingested pentoxifylline on neutrophil superoxide anion production // *Infect. Immun.* 1992. Vol. 60. № 11. P. 4504–4509.
15. Fossat C., Fabre D., Alimi Y. et al. Leukocyte activation study during occlusive arterial disease of the lower limb: effect of pentoxifylline infusion // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995. Vol. 25. Suppl. 2. P. S96–100.
16. Salhiyyah K., Forster R., Senanayake E. et al. Pentoxifylline for intermittent claudication // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 9. ID CD005262.
17. Armstrong M.Jr., Needham D., Hatchell D.L., Nunn R.S. Effect of pentoxifylline on the flow of polymorphonuclear leukocytes through a model capillary // *Angiology.* 1990. Vol. 41. № 4. P. 253–262.
18. Ferrari P., Mallon D., Trinder D., Olynyk J.K. Pentoxifylline improves haemoglobin and interleukin-6 levels in chronic kidney disease // *Nephrology (Carlton).* 2010. Vol. 15. № 3. P. 344–349.
19. González-Espinoza L., Rojas-Campos E., Medina-Pérez M. et al. Pentoxifylline decreases serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and C-reactive protein in hemodialysis patients: results of a randomized double-blind, controlled clinical trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27. № 5. P. 2023–2028.
20. Frank R.S. Time-dependent alterations in the deformability of human neutrophils in response to chemotactic activation // *Blood.* 1990. Vol. 76. № 12. P. 2606–2612.
21. Ott E., Lechner H., Fazekas F. Hemorheological effects of pentoxifylline on disturbed flow behavior of blood in patients with cerebrovascular insufficiency // *Eur. Neurol.* 1983. Vol. 22. Suppl. 1. P. 105–107.
22. Prasad K., Lee P. Suppression of hypercholesterolemic atherosclerosis by pentoxifylline and its mechanism // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 192. № 2. P. 313–322.
23. Pollice P.F., Rosier R.N., Looney R.J. et al. Oral pentoxifylline inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human peripheral blood monocytes: a potential treatment for aseptic loosening of total joint components // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2001. Vol. 83-A(7). P. 1057–1061.

## Microvascular Damage of the Nervous System in Diabetes Mellitus

O.S. Levin, A.Sh. Tchimagomedova, I.I. Koloman

*Russian Medical Academy of Continuing Professional Education*

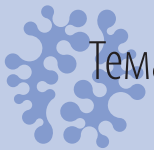
Contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

*The nervous system is one of the main targets of diabetes. Hyperglycemia, which is a direct consequence of this pathology, is only one of the causes of cerebral and peripheral dysfunction. An important role in this belongs to microvascular lesions.*

*The article discusses the mechanisms of microvascular changes and their role in the pathogenesis of neurological complications of diabetes, as well as possible methods of these complications correction.*

**Key words:** *diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, diabetic encephalopathy, cognitive impairment, microvascular changes, pentoxifylline*

Эндокринология



Московский  
областной научно-  
исследовательский  
клинический  
институт  
им. М.Ф. Владимирского

# Ведение пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими осложнениями: диабетической нейропатией и цереброваскулярной болезнью

И.В. Мисникова

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

*В клинической практике часто недооценивается необходимость раннего выявления диабетической нейропатии (ДН) и цереброваскулярных нарушений. Нередко они диагностируются через несколько лет после возникновения, а в ряде случаев вообще не диагностируются. В результате существенно повышается риск ампутации нижних конечностей и острого нарушения мозгового кровообращения. Именно поэтому необходимо активно внедрять алгоритмы диагностики, профилактики и лечения этих осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД).*

*Среди причин развития ДН выделяют метаболические и сосудистые нарушения, возникающие на фоне СД. Нервы поражаются уже на стадии предиабета. В связи с этим основными компонентами лечения ДН являются оптимизация гликемии, прием препаратов, влияющих на механизмы поражения нервов при СД, а также препаратов, купирующих боль, при наличии таковой. Патогенетический подход к профилактике и лечению ДН остается как никогда актуальным.*

*Важное место в комплексном лечении больных отводится препаратам альфа-липоевой кислоты. Эффективность альфа-липоевой кислоты при ДН подтверждена не только в рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях, но и в нескольких метаанализах.*

*Основным механизмом развития цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СД является атеросклероз. Для профилактики и лечения сосудистых нарушений головного мозга широко используется дипиридамол.*

**Ключевые слова:** диабетическая нейропатия, патогенез, ранняя диагностика, альфа-липоевая кислота, цереброваскулярные нарушения, дипиридамол

## Введение

Сахарный диабет (СД) ассоциируется с высоким риском развития микро- и макрососудистых, а также неврологических осложнений. К сожалению, в рутинной клинической практике значение раннего выявления диабетической нейропатии (ДН) и цереброваскулярных нарушений (ЦН) до сих пор недооценивается. Указанные патологии часто диагностируются через много лет после возникновения или вообще не диагностируются. Однако с помощью раннего скрининга ДН и ЦН, подбора эффективной терапии можно предотвратить или замедлить прогрессирование этих осложнений, а также снизить риск нетравматических ампутаций конечностей и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), нередко становящихся причиной инвалидизации и смерти пациентов.

## Диабетическая нейропатия

### Эпидемиология

На сегодняшний день данные о распространенности ДН значительно варьируются. Это обусловлено не только методом диагностики ДН, но и выбором группы пациентов. Так, при использовании чувствительных методов ДН выявляется у 68,5% больных СД [1]. Заболеваемость нейропатией сре-



ди пациентов с СД 1 типа составляет 54–69%, с СД 2 типа – 45% [2]. У 7,5–24,0% страдающих СД возникает нейропатическая боль. У большей части пациентов с впервые выявленным СД наблюдаются субклинические проявления ДН. В ряде случаев они регрессируют после достижения гликемического контроля. Признаки автономной нейропатии (снижение вариабельности сердечного ритма, увеличение систолического артериального давления) чаще обнаруживаются при предиабете, чем при нормогликемии [3].

Диабетическая нейропатия и нейропатическая боль могут развиваться уже на стадии предиабета. Так, ДН встречается у 25–62% пациентов с предиабетом, нейропатическая боль – у 13–21%. Это достоверно выше, чем у лиц с нормогликемией. При нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) патология возникает в 13% случаев, при нарушенной гликемии натощак – в 11%. Нейропатическая боль также чаще регистрируется при НТГ, чем при нарушении гликемии натощак – 8,7 и 4,2% случаев [4].

В целом приблизительно у 8% населения имеет место периферическая нейропатия, среди лиц старше 40 лет распространенность увеличивается до 15% [5].

#### Патогенез

Патогенез ДН многофакторный. Заболевание является следствием как метаболических, так и сосудистых нарушений, обусловленных СД.

Основная роль в развитии ДН отводится хронической гипергликемии, которая увеличивает гликирование белков. Продукты гликирования накапливаются в тканях и повреждают микрососуды. Последнее реализуется путем прямого осаждения продуктов гликирования на мембраны эндотелиальных клеток или образования активных форм кислорода, что способствует окислительному стрессу. В накоплении конечных продуктов гликирования участвует метилглиоксаль, продукт гликолиза. Установлено, что повышенный уровень метил-

глиоксаля ассоциируется с развитием ДН. Известно также, что при острой гипергликемии снижается скорость проведения нервного импульса. Глюкоза и мио-инозитол, играющий важную роль в проведении нервного импульса, сходны по структуре, поэтому на фоне гипергликемии может уменьшиться поглощение мио-инозитола нервной тканью. Как следствие, ухудшается функция связанной с мембраной натрия-калиевой аденозинтрифосфатазы, что может вызвать аксоглиальные изменения и уменьшить скорость проведения нервного импульса. Окислительный стресс приводит к поражению мембраны клеток и развитию эндотелиальной дисфункции, повышенному окислению липидов, внутрисосудистому тромбообразованию. Нейроны оказываются под токсическим воздействием реактивных форм кислорода. Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция обуславливают митохондриальную дисфункцию и повреждение ДНК нервной ткани.

Хроническая гипергликемия также активирует протеинкиназный и полиоловый пути, альдозоредуктазу. Таким образом глюкоза превращается в полиол, сорбитол и в конечном итоге фруктозу. Сорбитол накапливается в нервной ткани, способствуя гипертоническому состоянию и накоплению воды. Вследствие накопления сорбита и фруктозы увеличивается расстояние между капиллярами,

что провоцирует гипоксию нерва и окислительный стресс.

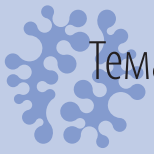
Существенный вклад в развитие ДН вносит также дислипидемия. Повышенный уровень триглицеридов коррелирует с прогрессированием ДН. На данный процесс не влияют продолжительность заболевания, возраст пациента, степень гликемического контроля и величина индекса массы тела [6]. Необходимо отметить, что у пациентов с идиопатической нейропатией без СД и НТГ зафиксированы более высокие уровни атерогенных фракций липидов по сравнению с пациентами с СД без ДН [7]. А.М. Vincent и соавт. предположили, что повышенный уровень липопротеинов низкой плотности способствует увеличению содержания окисленных форм липопротеинов низкой плотности, обладающих нейротоксическим эффектом [8].

#### Классификация

Диабетическую нейропатию подразделяют на симметричную и асимметричную (фокальные и мультифокальные) (табл. 1) [9]. *Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия.* Это наиболее часто встречающаяся форма ДН. Около 50% пациентов с СД страдают дистальной полинейропатией (ДПНП) [10]. Начальным признаком заболевания, как правило, является потеря чувствительности в стопах, что свидетельствует о дисфункции нервных волокон.

Таблица 1. Классификация ДН

Форма	Вид
Симметричная полинейропатия	Относительно фиксированный дефицит Дистальная сенсорная полинейропатия: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ нейропатия мелких волокон (псевдострингомиелическая)</li> <li>■ нейропатия крупных волокон (псевдодиабетическая)</li> </ul> Автономная нейропатия Эпизодические симптомы Диабетическая нейропатическая кахексия Гипергликемическая нейропатия Диабетическая нейропатия вследствие сахароснижающей терапии
Асимметричная/фокальная и мультифокальная диабетическая нейропатия	Диабетическая пояснично-крестцовая радикулопатия: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ синдром Брунса – Гарленда</li> <li>■ диабетическая амиотрофия</li> <li>■ проксимальная диабетическая нейропатия</li> </ul> Нейропатия туловища Краниальная нейропатия Мононейропатия конечностей



Большинство пациентов с ДПНП отмечают незначительный или умеренный дискомфорт. Около 25% жалуются на боль в стопах, напоминающую боль при ожогах или ударе электрическим током. Болевые ощущения более выражены в ночные часы, однако могут усиливаться после физической активности.

В настоящее время выделяют две формы дистальной симметричной сенсомоторной полинеuropатии: neuropатию мелких волокон и neuropатию крупных волокон.

Неuropатия мелких волокон – периферическая neuropатия, при которой избирательно поражаются А-дельта- и С-волокна. Мелкие волокна составляют от 79,6 до 91,4% периферических нервных волокон [11, 12]. Neuropатия мелких волокон часто возникает на стадии предиабета. Необходимо отметить, что при данной форме ДН нередко повреждаются не только мелкие, но и крупные волокна.

Для neuropатии мелких волокон характерна поверхностная жгучая боль в ногах. Она вызвана вовлечением в патологический процесс небольших немиелинизированных нервных волокон, которые участвуют в восприятии боли, тепла и холода, автономных функций.

К сенсорным нарушениям вследствие поражения мелких волокон относятся боль, парестезии, аллодиния, гипералгезия, снижение температурной чувствительности, синдром беспокойных ног. Поражение мелких волокон приводит к автономной дисфункции: увеличению или уменьшению потоотделения, покраснению лица, депигментации кожи, сексуальной дисфункции, желудочно-кишечным нарушениям (запорам, диарее, гастропарезу и т.д.), дисфункции мочевого пузыря (недержание или задержка мочи), размытости зрения из-за нарушения аккомодации.

При neuropатии крупных волокон утрачивается вибрационная, тактильная и позиционная чувствительность, снижается или утрачивается ахиллов рефлекс. Тяжелые нарушения проприорецепции могут приводить к сенсорной атакии.

**Автономная neuropатия.** Клинические проявления диабетической автономной neuropатии (ДАН) увеличиваются с возрастом пациентов и длительностью заболевания. Как правило, ДАН диагностируется у пациентов с СД длительностью более десяти лет после выявления других поздних осложнений. Однако симптомы ДАН могут отмечаться уже на стадии предиабета или при установлении диагноза СД. Риск развития ДАН выше у пациентов с neuropатией мелких волокон.

Диабетическая автономная neuropатия встречается у 16–20% пациентов с СД. Однако у 75% пациентов с впервые выявленным СД 1 типа уже наблюдаются признаки вегетативной дисфункции [13]. Аналогичная тенденция прослеживается при НТГ.

Проявления ДАН зависят от того, какой компонент автономной нервной системы поражен. Они могут быть представлены тахикардией покоя, непереносимостью физической нагрузки, ортостатической гипотензией, нарушением потоотделения, моторной функции желудка, рефракции зрачков, эректильной дисфункцией. Кардиальная форма автономной neuropатии повышает риск смерти из-за нарушения сердечного ритма и тихой миокардиальной ишемии.

**Диабетическая neuropатическая кахексия (амиотрофия)** является редким заболеванием. У пациентов сначала развивается сильная боль в бедре, далее – слабость и истощение мышц проксимальных отделов нижних конечностей. Процессы часто происходят асимметрично. Сильная боль в пораженной конечности сочетается с анорексией, потерей массы тела, ухудшением психоэмоционального состояния, нарушением сна.

**Neuropатия вследствие сахароснижающей терапии (инсулиновый неврит).** Данный вид neuropатии характеризуется острым началом в виде сильных болей в дистальном отделе конечностей, повреждением периферических нервных волокон (особенно немиелинизированных) и вегетативной дисфункцией. Этот

симптомокомплекс ассоциируется с быстрым снижением гликемии после начала сахароснижающей терапии. Болевой синдром часто сопровождается гипералгезией и аллодинией. Он плохо поддается лечению анальгетиками.

**Диабетическая радикулопатия (ДР),** или диабетическая амиотрофия, – относительно редкое осложнение. ДР может возникнуть еще до установления диагноза СД 2 типа. Обычно она отмечается у пациентов старше 50 лет, чаще у мужчин. Большинство таких больных страдают СД 2 типа.

Заболевание обычно начинается с тяжелой односторонней боли в спине, бедре или обоих бедрах. Затем боль распространяется по всей ноге и может переходить на вторую ногу. Для ДР характерны асимметричные проявления. Кроме болевого синдрома отмечается слабость в пораженной конечности. При физическом осмотре выявляются слабость сгибателей бедра, аддукторов и экстензоров, а также глубокая атрофия мышц бедра. Дистальный сенсорный дефицит может быть связан с развившейся ранее дистальной сенсомоторной neuropатией. Рефлекс коленного и голеностопного суставов обычно отсутствует.

Выраженность симптомов обычно усиливается в течение года и более, затем наступает стабилизация и постепенное улучшение состояния.

**Диабетическая краниальная neuropатия (ДКН)** – поражение черепно-мозговых нервов (ЧМН) вследствие СД [14]. У пациентов развивается односторонний парез черепных нервов – III (глазодвигательного), IV (блокового), VI (отводящего) или VII (лицевого). Дополнительным фактором риска является возраст пациента. Диабетическая офтальмоплегия (поражение III и/или IV и/или VI ЧМН) чаще развивается у пациентов с СД 1 и 2 типов старше 50 лет.

Выраженность симптомов ДКН нарастает за один-два дня. Сначала в течение нескольких часов или нескольких дней отмечается интенсивная односторонняя ретро-орбитальная боль, затем развиваются птоз, косоглазие (стробизм) и диплопия.



### Диагностика

Диагностика ДН проводится на основании специфических жалоб, оценки разных видов чувствительности (тактильной, глубокой, болевой, вибрационной, температурной, проприоцептивной), ахиллова и коленного рефлексов.

В качестве диагностических инструментов используются разные шкалы и опросники. К таковым относится опросник для определения вида боли (Douleur Neuropathique 4 Questions – DN4). С его помощью не только устанавливают вид боли (жжение, онемение, покалывание, зуд), но и оценивают тактильную гипоэстезию и аллодинию. Чувствительность и специфичность данного метода составляют 83 и 90% соответственно. Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (Michigan Neuropath Screening Instrument – MNSI) впервые был предложен в 1994 г. Опросник состоит из двух частей. Вопросы первой части направлены на выявление субъективных ощущений пациентов, второй – на оценку вибрационной чувствительности и ахиллова рефлекса. До сих пор остается дискуссионным вопрос о количестве баллов, свидетельствующих о высоком риске развития ДН (первая часть опросника). Изначально считалось, что высокому риску появления нейропатической боли соответствуют семь баллов и более, однако впоследствии было доказано, что таковому соответствуют четыре балла и более. Так, в исследовании DCCT/EDIC с участием пациентов с СД 1 типа установлено, что при семи баллах и более чувствительность и специфичность метода в отношении выявления ДН составляют 13 и 99%, а положительные и отрицательные прогностические значения – 84 и 73% соответственно [15]. Когда в качестве порогового значения были выбраны четыре балла и более, чувствительность метода возросла до 40%, а специфичность – до 92%. Вероятность установления правильного диагноза повышается при оценке состояния с помощью второй час-

ти опросника MNSI. При 2,5 балла и более диагноз ДН считается наиболее вероятным. Для выявления ДН также используются опросник нейропатической боли (Neuropathic Pain Questionnaire – NPQ) (12 вопросов) [16], шкала неврологических симптомов (Neurological Symptom Score – NSS) (17 вопросов) [17], шкала симптомов диабетической нейропатии (Diabetic Neuropathy Symptom – DNS) (четыре вопроса) [18], общая шкала неврологических симптомов (Total Symptom Score – TSS).

Заподозрить наличие ДН, а также определить ее тяжесть позволяет также шкала оценки нейропатии Торонто (Toronto Clinical Neuropathy Score – TCNS). С ее помощью оценивают сенсорную чувствительность и рефлексы. От шести до восьми баллов по данной шкале соответствуют легкой форме нейропатии, от девяти до 11 баллов – умеренной, 12 баллов и более – тяжелой. Однако при сравнении эффективности опросников MNSI и TCNS в отношении выявления скрыто протекающей ДН установлено преимущество первого. Данные, полученные при его использовании, коррелировали с результатами нейрорелектофизиологического исследования [19]. Для оценки разных видов чувствительности используют простые диагностические тесты. Чувство давления оценивают с помощью прикладывания нити монофиламента (10 г) к подошве стопы, в отсутствие ощущений риск развития ДН признается очень высоким. Болевую чувствительность определяют с помощью иглы, тактильную – ватных палочек, вибрационную – градуированного камертона. К недостаткам методов относится субъективность оценки – порог чувствительности определяет сам пациент, на результаты могут влиять желание пациента сотрудничать с врачом, его самочувствие, настроение и другие факторы.

Нейрофизиологические исследования позволяют получить более объективную информацию о степени поражения нервов (прежде всего крупных миелинизированных

нервных волокон) и с большой долей вероятности установить диагноз. Ряд алгоритмов по диагностике ДН рекомендует ориентироваться на результаты нейрофизиологического исследования и классические симптомы. Патологию мелких нервных волокон трудно выявить рутинными методами диагностики, которые в основном определяют дисфункцию крупных волокон. У пациентов с нейропатией мелких волокон может отсутствовать нарушение проводимости.

К методам, позволяющим выявить повреждение мелких нервных волокон, относятся биопсия кожи и конфокальная микроскопия роговицы.

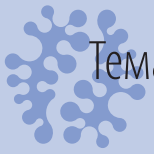
Биопсия кожи позволяет оценить морфометрическую, количественную плотность внутриэпидермальных нервных волокон. Данный метод имеет высокую чувствительность и помогает обнаружить изменения в отсутствие жалоб и признаков поражения нервной системы по данным нейромиографии или количественных методов. Однако из-за инвазивности и сложности выполнения он очень редко применяется в рутинной практике.

Конфокальная микроскопия роговицы – неинвазивный метод диагностики начальных повреждений периферической нервной системы при СД. Роговица – наиболее иннервируемая поверхностная ткань [20].

### Лечение

Основными компонентами лечения являются оптимизация гликемии, прием препаратов, влияющих на механизмы поражения нервов при СД, и средств для купирования боли при наличии таковой.

Тщательный гликемический контроль позволяет снизить риск развития ДН у пациентов с СД 1 типа, что было доказано результатами исследования DCCT, но не у больных СД 2 типа. Необходимо также учитывать, что у части пациентов с СД из-за возраста и наличия тяжелых сопутствующих заболеваний установлены мягкие целевые



значения гликированного гемоглобина, следовательно, допускается хроническая гипергликемия, которая в будущем приведет к развитию ДН. Именно поэтому патогенетический подход к профилактике и лечению ДН остается как никогда актуальным.

Важное место в комплексном лечении пациентов с ДН занимают препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК). Их применение при ДН не только патогенетически обоснованно, но и имеет хорошую доказательную базу.

Альфа-липоевая кислота представляет собой два зеркальных изомера – R и S. В овощах и тканях животных содержится небольшое количество R-изомеров в виде липоиллизина (прикрепление АЛК к остаткам лизина). Больше всего R-изомера АЛК находится в шпинате, брокколи и томатах, а у животных в почках, сердце и печени. После введения R-изомер АЛК быстро абсорбируется. Кроме того, он обладает большей активностью, чем S-изомер. Препараты на основе АЛК содержат оба стереоизомера.

Препараты АЛК действуют:

- как антиоксиданты;
- катализаторы эндогенных антиоксидантов, таких как витамины С и Е;
- модуляторы передачи биосигналов;
- модуляторы транскрипции генов, связанных с антиоксидантными и противовоспалительными путями;
- органопротекторы;
- нейропротекторы;
- дезинтоксикаторы.

Положительные эффекты АЛК доказаны в экспериментальных исследованиях, в частности мощный антиоксидантный потенциал. АЛК снижает перекисное окисление липидов, в периферических нервах увеличивает активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза, поглощение глюкозы и метаболизм, скорость проведения нервного импульса, восстанавливает уровень глутатиона, определяющего окислительно-восстановительный потенциал клетки [21]. Кроме того,

АЛК подавляет активацию транскрипционного ядерного фактора NF-κB, являющегося модулятором провоспалительных генов [22]. Доказано, что активность NF-κB стимулируется окислительным стрессом. Ее подавление – еще один признак снижения окислительного стресса на фоне терапии АЛК. Препараты АЛК также оказывают нейропротективное действие [23], уменьшают избыточное окисление липидов и гипералгезию [24].

Альфа-липоевая кислота улучшает микроциркуляцию [25]. Согласно результатам исследования, проведенного S. Sola и соавт. [26], у пациентов с метаболическим синдромом пероральный прием АЛК в дозе 300 мг/сут в течение четырех недель в виде монотерапии или комбинированной терапии с ирбесартаном в дозе 150 мг/сут повышал эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии на 44 и 75%. Это сопровождалось снижением уровня интерлейкина 6 в плазме крови и активацией плазминогена 1. Указанные эффекты подтверждают, что благодаря противовоспалительным и антиромботическим эффектам препарата улучшается эндотелиальная функция. Препарат также нивелирует токсическое воздействие метаболитов алкоголя (ацетальдегида, пировиноградной кислоты).

Терапевтическая эффективность АЛК при ДН подтверждена результатами не только рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований, но и нескольких метаанализов.

В многоцентровом слепом двойном плацебоконтролируемом исследовании NATHAN 1 продемонстрированы положительные эффекты перорального приема АЛК в течение четырех лет у больных СД 1 и 2 типов, страдавших ДН. В качестве первичной конечной точки был выбран общий балл по результатам оценки нейропатии нижних конечностей (шкала NIS-LL) и выполнения семи нейрофизиологических тестов [27]. Отдельно определяли мышечную силу, рефлексы,

чувствительность по шкалам NIS и NIS-LL, проводимость нервной системы. Кроме того, проводили количественное сенсорное тестирование.

Установлено, что длительная терапия АЛК улучшает течение ДН: положительные изменения по сравнению с группой плацебо и исходными показателями по опросникам NIS ( $p = 0,028$ ) и NIS-LL ( $p = 0,05$ ). На фоне приема АЛК улучшилась функция мелких нервных волокон, уменьшилась мышечная слабость ( $p = 0,045$ ). В группе плацебо отмечалось ухудшение течения ДН. Однако достоверных различий в отношении первичной конечной точки получено не было.

Метаанализ результатов клинических исследований ALADIN, SYDNEY, ORPIL, SYDNEY 2 и ALADIN III, проведенный С.Е. McIllduff и соавт. (2011), продемонстрировал уменьшение выраженности неврологических симптомов у пациентов с СД, которым АЛК вводилась парентерально по 600 мг/сут [28]. Сочетание парентерального введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение трех недель и перорального ее приема в дозе 600 мг один – три раза в день в течение шести месяцев способствовало значительному снижению неврологической симптоматики.

Согласно результатам метаанализа, проведенного G.S. Mijnhout и соавт. (2012), внутривенное введение АЛК в течение двух – четырех недель приводило к значимому повышению скорости проведения возбуждения по чувствительным и двигательным нервным волокнам у больных ДППП [29].

В исследовании DEKAN зафиксировано улучшение вегетативной функции (увеличение вариабельности сердечного ритма) на фоне АЛК в дозе 800 мг/сут у пациентов с СД и кардиальной автономной нейропатией [30]. В другом исследовании, проведенном в Корее, на фоне приема АЛК в дозе 600–1200 мг/сут также отмечалась тенденция к улучшению вегетативной функции у больных СД с кардиальной формой ДАН. Однако



в данной группе по сравнению с группой плацебо разница результатов не достигла статистической значимости, что, возможно, объясняется небольшим количеством участников [31].

S.J. Snedecor и соавт. проанализировали результаты 58 исследований, включавших 11 883 пациентов с СД, на предмет эффективности разных препаратов снижать нейропатическую боль [32]. По данным метаанализа, 50%-ная вероятность уменьшения боли на фоне терапии АЛК была в 2,25 раза больше, чем при приеме плацебо (1,51, 3,00). Между группами амитриптилина и плацебо данный показатель значимо не различался (RR 0,98 (0,56–1,52)). Статистической разницы между группами АЛК и амитриптилина также не было достигнуто. E. Agathos и соавт. изучали эффективность перорального приема АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 40 дней у 91 пациента с ДППП. Установлено, что лечение АЛК привело не только к клинически значимому и быстрому снижению симптомов нейропатии, в частности уменьшению выраженности боли, но и общему улучшению качества жизни [33].

В каких случаях АЛК будет лучшим терапевтическим выбором для пациентов с СД 2 типа?

Согласно данным клинических исследований и метаанализов, АЛК показана пациентам с нейропатическими симптомами (онемением, парестезией, сочетающейся с болями) [34], особенно при наличии ожирения, хронической почечной недостаточности, патологии печени, ишемической болезни сердца и вегетативной дисфункции. Учитывая механизм действия АЛК, ее можно рекомендовать пациентам с недавно развившимся нейропатическим дефицитом и нейропатическими болями, на ранних стадиях ДН. Прием препарата в таких случаях может способствовать не только уменьшению боли, но и регрессу нейропатического дефицита. Классические анальгетики будут способствовать купированию бо-

левого синдрома, но не повлияют на механизм развития ДН. Кроме того, их прием может сопровождаться серьезными побочными реакциями. Согласно данным реальной клинической практики, перевод пациентов с СД и нейропатическими болями с АЛК на анальгетики (габапентин и др.) ассоциировался с увеличением количества побочных эффектов, частоты амбулаторных посещений и суточных затрат на лечение [35].

Препараты АЛК могут быть назначены пациентам с кардиальной формой ДАН, что может увеличить вариабельность сердечного ритма.

Курс лечения АЛК подбирается индивидуально. Целесообразно начинать с внутривенного капельного введения АЛК в дозе 600 мг/сут (курс – 15–20 введений), затем переходить на пероральный прием в дозе 600 мг/сут не менее трех месяцев (поддерживающая терапия).

### Цереброваскулярные заболевания

Цереброваскулярные заболевания подразделяют на острые и хронические. К острым относится острое нарушение мозгового кровообращения, к хроническим – энцефалопатии. С последними ассоциируются развитие нейродегенерации и снижение когнитивных функций.

Инсульт является основной причиной нарушения функций. Среди пациентов 65 лет и старше, перенесших ОНМК, 26% не могут обходиться без посторонней помощи, у 46% имеет место когнитивный дефицит [36]. Риск ОНМК значительно выше у пациентов с СД 2 типа. ОНМК вносит существенный вклад в структуру смертности таких пациентов. Сахарный диабет более чем в два раза увеличивает риск инсульта, приблизительно 20% таких больных умирают вследствие ОНМК.

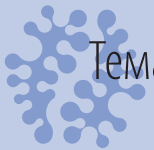
Длительность СД коррелирует с риском негеморрагического инсульта (на 3% в год в зависимости от продолжительности диабета). У пациентов с предиабетом также

прослеживается связь между гипергликемией натощак и риском инсульта [37].

Основным механизмом развития цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СД является атеросклероз. Ключевая роль отводится системному воспалению и формированию атеросклеротической бляшки в ответ на патологический процесс.

Хроническая гипергликемия, продукты перекисного окисления и гликирования повреждают эндотелий сосудов. Одновременно ослабевают антитромбогенные и антиадгезивные свойства эндотелия. При повреждении эндотелия многие цитокины и молекулы адгезии усиленно секретируются, из-за чего воспалительные клетки (включая Т-лимфоциты и мононуклеарные лейкоциты) прилипают к эндотелию артерий. Моноядерные лейкоциты проходят через слой эндотелия и становятся макрофагами. Макрофаги фагоцитируют холестерин липопротеинов низкой плотности, который увеличивается у пациентов с СД, особенно при сочетании гипергликемии с гиперлипидемией. Нагруженные эфирами холестерина макрофаги становятся частью атеросклеротической бляшки. В процессе воспалительной реакции тромбоциты крови группируются и прилипают к стенкам сосудов. После гибели клетки атеросклеротической бляшки становятся некротическими, содержащиеся в них липиды высвобождаются во внеклеточное пространство, образуя липидное ядро. Липидное ядро содержит тканевой фактор, выделяемый макрофагами. Он активирует и стимулирует тромбообразование.

Значительную роль в повреждении сосудов играют факторы воспаления, такие как С-реактивный белок, интерлейкины 6 и 17. С ними ассоциируются нестабильность и разрушение атеросклеротической бляшки. В результате происходит активация тромбоцитов и формируется тромб. Это приводит к сужению и окклюзии сосудов, причем имеет значение нарушение проходимости как



крупных, так и мелких мозговых артерий. Как следствие, резкое снижение кровотока, ишемия и развитие ОНМК.

В настоящее время установлено десять модифицируемых факторов риска, обуславливающих 90%-ную вероятность возникновения ОНМК [38]. Основные модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ОНМК представлены в таблице 2.

Профилактика развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний должна стать частью стратегии лечения пациентов с СД 2 типа. К основным способам профилактики цереброваскулярных нарушений у пациентов с СД относятся [39]:

- контроль артериального давления (у лиц  $\leq 70$  лет систолическое давление от 120 до 140 мм рт. ст., диастолическое – от 70 до 85 мм рт. ст., старше 70 лет систолическое давление от 120 до 150 мм рт. ст., диастолическое – от 70 до 90 мм рт. ст., лиц любого возраста при наличии хронической болезни почек стадии А3 систолическое давление от 120 до 130 мм рт. ст., диастолическое – от 70 до 85 мм рт. ст.);
- контроль липидного спектра крови (общий холестерин менее 4,5 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой

плотности менее 2,5 ммоль/л, для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или хронической болезнью почек стадии С3а и выше – менее 1,8 ммоль/л, триглицериды менее 1,7 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности у мужчин более 1,0 ммоль/л, у женщин более 1,3 ммоль/л);

- контроль гликемии (индивидуальные целевые уровни гликированного гемоглобина и глюкозы).

Риск ОНМК у пациентов с СД снижает терапия статинами.

Эффективность ацетилсалициловой кислоты в качестве первичной профилактики инсульта у пациентов с СД и без такового остается под сомнением. Результаты мета-анализа, включавшего семь исследований с участием пациентов с СД и без сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе (период наблюдения – с 1950 по 2011 г.), свидетельствуют о том, что прием аспирина не снижает риск инсульта [40]. В то же время ацетилсалициловая кислота используется для профилактики повторного ишемического ОНМК. Другим антитромбоцитарным препаратом, широко используемым для профилактики и лечения сосудистых нарушений головного мозга, является дипиридамо́л.

Дипиридамо́л влияет на первичную и вторичную агрегацию тромбоцитов, тормозит их адгезию, потенцирует антиагрегационный эффект простаглицлина. Механизм его действия направлен на ингибирование фосфодиэстеразы и повышение содержания циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах, что приводит к торможению их агрегации. Дипиридамо́л как в виде монотерапии, так и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой продемонстрировал эффективность в отношении профилактики повторных ишемических инсультов. Р. Verro и соавт. [41] сравнили эффект комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой с дипиридамо́лом и монотерапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА) в отношении профилактики повторных церебральных сосудистых осложнений. Комбинированная терапия в большей степени снижала риск повторных ОНМК и других серьезных сосудистых осложнений у таких больных.

Помимо антитромботического эффекта дипиридамо́л положительно влияет на эндотелий, ингибирует пролиферацию, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие. В эксперименте у крыс терапия низкими дозами дипиридамо́ла статистически значимо предотвращала развитие связанных с СД дисфункции сосудистого эндотелия и нефропатии [42]. Для профилактики и лечения тромбозов дипиридамо́л в виде монотерапии, а также в комбинации с пероральными антикоагулянтами или ацетилсалициловой кислотой назначают в дозе 75 мг. Режим применения – от трех до шести раз в сутки. Таким образом, суточная доза составляет 300–450 мг.

Препарат также применяют при дисциркуляторной энцефалопатии (термин применяется в России) в дозе от 75 до 225 мг/сут.

### Заключение

Современный подход к лечению СД предполагает раннюю диа-

Таблица 2. Факторы риска ОНМК

Факторы	Описание
Немодифицируемые	Возраст Низкая масса тела при рождении Генетические факторы Этническая принадлежность
Модифицируемые	Гиподинамия (увеличение риска на 25–30%) Дислипидемия (увеличение риска ишемического инсульта при повышении общего холестерина) Питание (чрезмерное потребление соли, красного мяса, переизбыток, сниженное потребление продуктов, содержащих калий) Увеличение индекса массы тела (при повышении индекса массы тела 25 кг/м <sup>2</sup> на 5 кг/м <sup>2</sup> риск ОНМК возрастает на 40%) Курение Злоупотребление алкоголем Прием наркотиков (кокаина, амфетаминов, 3,4-метилendioксин-N-метиламфетамина и героина) Артериальная гипертензия Фибрилляция предсердий Бессимптомный стеноз сонной артерии Мигрень Метаболический синдром



# Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

## Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия<sup>1</sup>

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии<sup>2</sup>
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов<sup>1</sup>
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии<sup>3</sup>

### Широкая линейка доз и лекарственных форм<sup>1</sup>



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



#### Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

**Международное непатентованное название:** тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой ( $\alpha$ -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

**Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

#### Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

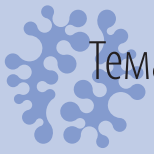
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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>

RU\_BER\_06\_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019 Реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**



гностику поздних осложнений и применение комплекса мер, направленных на предотвращение или замедление прогрессирования сосудистых и неврологических осложнений. Диабетическая

нейропатия и цереброваскулярные заболевания часто остаются длительное время нераспознанными, что существенно повышает риск ампутации нижних конечностей и ОНМК. Поэтому необ-

ходимо активно внедрять в клиническую практику алгоритмы диагностики и профилактики диабетической нейропатии и цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СД.

## Литература

1. Papanas N., Vinik A.I., Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. № 11. P. 682–690.
2. Zilliox L., Russell J.W. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 143–159.
3. Orosz A., Baczko I., Nyiraty S. et al. Increased short-term beat-to-beat QT interval variability in patients with impaired glucose tolerance // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017. Vol. 8. ID 129.
4. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 3. P. 464–469.
5. Gregg E.W., Sorlie P., Paulose-Ram R. et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population  $\geq$  40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 7. P. 1591–1597.
6. Wiggan T.D., Sullivan K.A., Pop-Busui R. et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. № 7. P. 1634–1640.
7. Smith A.G., Rose K., Singleton J.R. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome // *J. Neurol. Sci.* 2008. Vol. 273. № 1–2. P. 25–28.
8. Vincent A.M., Hinder L.M., Pop-Busui R., Feldman E.L. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2009. Vol. 14. № 4. P. 257–267.
9. Pasnoor M., Dimachkie M.M., Kluding P., Barohn R.J. Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes // *Neurol. Clin.* 2013. Vol. 31. № 2. P. 425–445.
10. Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic neuropathies // *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2014. Vol. 20 (5 Peripheral Nervous System Disorders). P. 1226–1240.
11. Said G., Baudoin D., Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy // *J. Neurol.* 2008. Vol. 255. № 11. P. 1693–1702.
12. Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G. et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. № 3. P. 578–585.
13. Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 639–653.
14. Пизова Н.В. Краниальные диабетические невропатии // *РМЖ.* 2017. № 24. С. 1750–1755.
15. Herman W.H., Pop-Busui R., Braffett B.H. et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications // *Diabet. Med.* 2012. Vol. 29. № 7. P. 937–944.
16. Bouhassira D., Attal N., Fermanian J. et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory // *Pain.* 2004. Vol. 108. № 3. P. 248–257.
17. Meijer J.W., Smit A.J., Sonderen E.V. et al. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 11. P. 962–965.
18. Krause S.J., Backonja M.M. Development of a neuropathic pain questionnaire // *Clin. J. Pain.* 2003. Vol. 19. № 5. P. 306–314.
19. Hu H., Li H., Zheng F.P. et al. A comparison of clinical effectiveness of different neuropathy scoring systems in screening asymptomatic diabetic peripheral neuropathy // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012. Vol. 51. № 1. P. 13–17.
20. Артемова Е.В., Галстян Г.Р., Атарщицкова Д.С. Конфокальная микроскопия роговицы – новый неинвазивный метод диагностики начальных проявлений повреждения периферической нервной системы при сахарном диабете // *Проблемы эндокринологии.* 2015. № 61 (2). С. 32–38.
21. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.
22. Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells // *Diabetes.* 1997. Vol. 46. № 9. P. 1481–1490.
23. Mitsui Y., Schmelzer J.D., Zollman P.J. et al. Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve // *J. Neurol. Sci.* 1999. Vol. 163. № 1. P. 11–16.
24. Cameron N.E., Jack A.M., Cotter M.A. Effect of alpha-lipoic acid on vascular responses and nociception in diabetic rats // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. Vol. 31. № 1. P. 125–135.
25. Haak E., Usadel K.H., Kusterer K. et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2000. Vol. 108. № 3. P. 168–174.
26. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // *Circulation.* 2005. Vol. 111. № 3. P. 343–348.



27. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
28. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 377–385.
29. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 2012. ID 456279.
30. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
31. Lee S.J., Jeong S.J., Lee Y.C. et al. Effects of high-dose  $\alpha$ -lipoic acid on heart rate variability of type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy in Korea // *Diabetes Metab. J.* 2017. Vol. 41. № 4. P. 275–283.
32. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy // *Pain Pract.* 2014. Vol. 14. № 2. P. 167–184.
33. Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I. et al. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy // *J. Int. Med. Res.* 2018. Vol. 46. № 5. P. 1779–1790.
34. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15. № 18. P. 2721–2731.
35. Ruessmann H.J., German Society of outpatient diabetes centres AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch tätiger Ärzte e.V). Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients // *J. Diabetes Complications*. 2009. Vol. 23. № 3. P. 174–177.
36. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2014. Vol. 129. № 3. P. e28–e292.
37. Banerjee C., Moon Y.P., Paik M.C. et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study // *Stroke*. 2012. Vol. 43. № 5. P. 1212–1217.
38. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9735. P. 112–123.
39. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып., 2017.
40. Butalia S., Leung A.A., Ghali W.A., Rabi D.M. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Cardiovasc. Diabetol.* 2011. Vol. 10. ID 25.
41. Verro P., Gorelick P.B., Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 4. P. 1358–1363.
42. Sharma A.K., Khanna D., Balakumar P. Low-dose dipyridamole treatment partially prevents diabetes mellitus-induced vascular endothelial and renal abnormalities in rats // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 172. № 2. P. 530–532.

## Management of Patients with Diabetes Mellitus and Related Complications: Diabetic Neuropathy and Cerebrovascular Disease

I.V. Misnikova

*Moscow Regional Research and Clinical Institute*

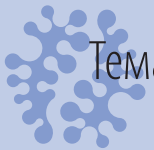
Contact person: Inna Vladimirovna Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

*In clinical practice, the need for early detection of diabetic neuropathy (DN) and cerebrovascular disorders is often underestimated. Often they are diagnosed a number of years after the occurrence, and in some cases are not diagnosed at all. As a result, significantly increases the risk of amputation of the lower extremities and acute cerebrovascular accident. Therefore, it is necessary to implement actively the algorithms for diagnosis, prevention and treatment of these complications in patients with diabetes mellitus (DM).*

*Among the reasons for the development of diabetic neuropathy metabolic and cardiovascular disorders are featured, occurring against the background of DM. Nerves are affected already at the stage of prediabetes. In this regard, the main components of the treatment of diabetic neuropathy are the optimization of glycemia, using drugs that affect the mechanisms of nerve damage in diabetes, as well as drugs that relieve pain, if any. The pathogenetic approach to the prevention and treatment of DN remains extremely relevant. Therefore, the important place in the treatment of such patients takes alpha-lipoic acid drugs. The efficacy of alpha lipoic acid in DN has been confirmed not only in randomized, double-blind placebo-controlled clinical trials, but also in several meta-analyses. The main mechanism of cerebrovascular diseases development in patients with DM is atherosclerosis. For the prevention and treatment of the brain vascular disorders dipyridamole is being widely used.*

**Key words:** *diabetic neuropathy, pathogenesis, early diagnosis, alpha lipoic acid, cerebrovascular disorders, dipyridamole*

Эндокринология



<sup>1</sup> Приволжский  
исследовательский  
медицинский  
университет,  
Нижний Новгород

<sup>2</sup> Наркологическая  
больница,  
Нижний Новгород

## Периферические и центральные эффекты сертралина у больных сахарным диабетом 2 типа: потенциал для снижения инсулинорезистентности

Ю.А. Сорокина<sup>1</sup>, А.В. Занозин<sup>2</sup>, Л.В. Ловцова<sup>1</sup>, О.В. Занозина<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Занозина, zwx2@mail.ru

*Нарушение серотонинергических процессов контроля гомеостаза глюкозы, а также пищевого поведения объединяет тревожно-депрессивные расстройства и метаболические нарушения, в частности ожирение и сахарный диабет 2 типа. Контроль за рационом питания, побочные эффекты проводимой терапии способны спровоцировать депрессивное расстройство, которое потребует фармакологической коррекции. Кроме того, такое может привести к снижению приверженности лечению имеющих патологий.*

*Сертралин может способствовать более эффективному контролю массы тела и поступления углеводов, что позволит достичь целевого уровня глюкозы в крови. Получены также данные о потенциальной возможности препарата снижать инсулинорезистентность, а также апоптоз бета-клеток поджелудочной железы.*

**Ключевые слова:** сертралин, депрессия, серотонин, сахарный диабет 2 типа, пищевое поведение, инсулинорезистентность

**В** настоящее время диагноз «сахарный диабет 2 типа» все чаще ставится пациентам более молодого возраста [1]. Такая ситуация может быть связана не только с уточнением нормативов показателей, усовершенствованием клиничко-лабораторной диагностики, но и с изменением ритма жизни, питания и других модифицируемых факторов. Последние годы получены новые данные о патогенезе СД 2 типа. Кроме того, изменилась сама концепция СД 2 типа. Ранее центральное место в развитии пато-

логии отводилось гипергликемии, сейчас – дисфункции бета-клеток поджелудочной железы. Нарушение секреторной функции коррелирует по принципу обратной связи со всеми остальными механизмами патогенеза [2].

Следовательно, точкой приложения фармакотерапии становятся секреция инсулина и глюкагона, пролиферация и апоптоз бета-клеток. Оптимальная стратегия заключается в применении минимально возможного количества препаратов, воздействующих на максимальное количество зве-

ньев патогенеза. В частности, применение инкретин-направленной терапии в комбинации с метформином позволяет эффективно воздействовать на 10 из 11 известных патогенетических механизмов.

Немаловажная роль в поддержании гомеостаза глюкозы принадлежит центральной и периферической нервной системе. Установлено, что из-за дисбиоза кишечника передача инкретинового сигнала от рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) нарушается. Это приводит к изменению функционирования нейронов слизистой оболочки кишечника. Микробиота кишечника регулирует обмен аминокислот, а также уровень нейротрансмиттеров (серотонина (5-НТ), оксида азота). Передача инкретинового сигнала опосредована оксидом азота, изменения в работе нейрональной синтазы оксида азота из-за недостатка аминокислот приводят к поломке оси «кишечник – центральная нервная система – бета-клетка» [3].

Достаточно большая доказательная база собрана о влиянии серотонинергических рецепторов на пищевое поведение, энергетический обмен и баланс гормонов. Пулы серотонина представлены в центральной и периферической нервной системе: серотонин не проникает через гематоэнцефалический барьер и играет роль



ауто- и паракринного регулятора [4]. Однако стоит отметить, что, воздействуя на разные подтипы рецепторов, серотонин реализует разнонаправленные эффекты (табл.) [5].

Таким образом, контроль энергетического обмена может быть осуществлен как через центральные, так и через периферические серотониновые рецепторы.

Серотонин также необходим для глюкозозависимой секреции инсулина. Поэтому потеря соответствующих рецепторов приводит к нарушению толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, что в конечном итоге может обусловить развитие СД 2 типа [5]. Стимулирование соответствующих рецепторов, наоборот, обеспечивает гомеостаз глюкозы и восстановление чувствительности к инсулину [6, 7].

Серотонинергическая регуляция гомеостаза глюкозы связана с циркадианным ритмом. Мелатонин участвует в суточной регуляции метаболизма. Патологические ритмы его секреции зафиксированы при многих заболеваниях центральной нервной системы, в том числе при тревожно-депрессивных расстройствах [8].

У пациентов с СД 2 типа может формироваться десинхронизация серотонинергических процессов, что приводит к нарушению ауто- и паракринной функции серотонина как регулятора гомеостаза глюкозы [9]. Данный факт подтверждается тем, что мелатонин совместно с серотонином может опосредовать функцию инсулина [10] и его применение уменьшает инсулинорезистентность [11].

Дисбаланс серотонинергических процессов регуляции гомеостаза на уровне центральной нервной системы, аутокринной и паракринной регуляции может объединять в единый конгломерат метаболические и психические нарушения. Так, J. Das-Munshi и соавт. (2007) выявили, что у больных СД тревожно-депрессивные нарушения встречаются практически в два раза чаще, чем в общей популяции. M. Collins

и соавт. (2009) отметили высокие показатели тревожности и депрессии у 71% пациентов с СД. При этом выраженную тревожность наблюдали у 32%, депрессию – у 22,4% [12].

Метаболический синдром, алиментарное ожирение часто сопутствуют СД 2 типа. Результаты исследований свидетельствуют о наличии дисфункции регулирующих пищевое поведение нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин, норадреналин, у пациентов с расстройствами пищевого поведения [13, 14]. Поэтому применение препаратов, влияющих на серотонинергическую систему, при алиментарном ожирении оправданно. Среди эффектов серотонина на пищевое поведение выделяют уменьшение тяги к жирам и быстрым углеводам с сохранением потребления полноценных белковых продуктов [15]. Это является дополнительным преимуществом у пациентов с СД 2 типа, так как известно, что белковая пища, богатая аминокислотами (рыба, красное мясо, но не жирное), стимулирует ответ инкретинов. При этом необходимо избегать стимуляции экспрессии глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, который у паци-

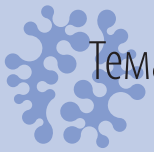
ентов с СД 2 типа вместо инсулинотропного вызывает липотропный эффект. В то время как белок, поступивший в организм при употреблении морепродуктов (в частности, тунца), – ГПП-1 и, следовательно, вызывает глюкозозависимую секрецию инсулина [16].

Из всех фармакологических классов препаратов, влияющих на систему моноаминов, особого внимания заслуживает группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), одним из представителей которой является сертралин. Данный препарат характеризуется слабым воздействием на обратный захват других нейромедиаторов (норадреналина и дофамина). Он не повышает адренергическую активность, не оказывает антихолинергического или седативного действия и не является психостимулятором [17]. Это один из наиболее хорошо переносимых антидепрессантов. Отсутствие симпатомиметической активности позволяет избежать состояний гипергликемии.

При приеме сертралина 5-НТ-рецепторы центра насыщения подвергаются стимуляции эндогенным серотонином, что приводит

#### Эффекты серотонинергических рецепторов

Рецептор	Где представлен	Эффект
5-НТ <sub>1В</sub>	Агути-связанный пептид и нейропептид гамма (рецепторы)	Снижение потребления пищи
5-НТ <sub>1D</sub>	Бета-клетки поджелудочной железы	Снижение пролиферации бета-клеток
5-НТ <sub>1F</sub>	Альфа-клетки поджелудочной железы	Снижение секреции глюкагона
5-НТ <sub>2A</sub>	Белая жировая ткань	Липогенез
5-НТ <sub>2В</sub>	Белая жировая ткань	Липолиз
	Бета-клетки поджелудочной железы	Пролиферация бета-клеток Секреция инсулина
	Печень	Глюконеогенез Торможение утилизации глюкозы печенью
5-НТ <sub>2C</sub>	Медиобазальные отделы гипоталамуса	Снижение потребления пищи
65-НТ <sub>3</sub>	Бурая жировая ткань	Термогенез
	Бета-клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина
5-НТ <sub>6</sub>	Паравентрикулярное ядро	Стимуляция потребления пищи
5-НТ <sub>7</sub>	Промежуточное ядро	Симпатическое влияние



Центральные и периферические эффекты сертралина у пациентов с СД 2 типа

к своевременному насыщению и предотвращает избыточное поступление калорий [18]. При проведении метаанализа было установлено, что при исходно избыточной массе тела у пациентов с диабетом после назначения СИОЗС, в том числе сертралина, стабильно и статистически значимо снижался индекс массы тела [19]. В то же время получены данные о повышении массы тела и аппетита у пациентов без метаболических нарушений (ожирения, метаболического синдрома и СД 2 типа) в анамнезе [20]. Кроме того, в эксперименте показано, что сертралин способен

улучшить морфологию и выживаемость островковых клеток при аллоксановом диабете, снизить уровень глюкозы плазмы и гликированного гемоглобина, а также повысить содержание С-пептида, скорректировать инсулинорезистентность [21].

У большинства пациентов, принимавших современные СИОЗС, в том числе сертралин, не отмечено клинически значимого увеличения массы тела [22]. Более того, сертралин совместно с аллостерическим модулятором 5-НТ<sub>2c</sub>-рецепторов оказывал мощный терапевтический эффект в отношении ожирения [23].

Необходимо отметить, что увеличение массы тела на фоне применения психотропных препаратов, в том числе сертралина, ассоциируется с полиморфизмом генов, ответственных за соответствующий фармакодинамический ответ на применение препаратов, и зачастую носит извращенный характер ввиду наследованной мутации [24].

Последнее время появились данные о высокой эффективности сертралина при хронических болевых синдромах. Это имеет принципиальное значение для фармакотерапии диабетической нейропатии, которая является частым осложнением СД [25].

Согласно результатам открытого рандомизированного клинического исследования, в отличие от плацебо применение сертралина в ка-

честве дополнительной терапии увеличивало период времени без депрессии [26].

Соблюдение диеты – одно из условий достижения целевого уровня глюкозы в крови [27]. В то же время ужесточение контроля за рационом питания пациентов с СД 2 типа способно спровоцировать депрессивное расстройство, которое в дальнейшем потребует фармакологической коррекции. Подальнее состояние пациента снижает приверженность терапии. Это в свою очередь может препятствовать достижению целевой гликемии и ухудшить состояние больного [28].

Коррекция образа жизни зачастую носит кардинальный характер, поэтому необходимо поддерживать эмоциональный статус пациента для предотвращения развития и прогрессирования тревожно-депрессивных расстройств [29].

Таким образом, применение сертралина при СД 2 типа может способствовать (рис.) [30]:

- снижению массы тела и потребления углеводов;
- улучшению секреции инсулина и снижению инсулинорезистентности;
- преодолению депрессии и повышению качества жизни пациентов;
- сохранению приверженности схемам лечения;
- повышению эффективности ряда препаратов, например метформина. ☺

## Литература

1. Atlas International Diabetes Federation, 8<sup>th</sup> edn., 2017 // [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).
2. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 2. P. 179–186.
3. Grasset E., Puel A., Charpentier J. et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism // *Cell Metab*. 2017. Vol. 25. № 5. P. 1075–1090.
4. Bennet H., Mollet I.G., Balhuizen A. et al. Serotonin (5-HT) receptor 2b activation augments glucose-stimulated insulin secretion in human and mouse islets of Langerhans // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. № 4. P. 744–754.
5. Wyler S.C., Lord C.C., Lee S. et al. Serotonergic control of metabolic homeostasis // *Front. Cell Neurosci*. 2017. Vol. 11. P. 277.
6. Almacá J., Molina J., Menegaz D. et al. Human beta cells produce and release serotonin to inhibit glucagon secretion from alpha cells // *Cell Rep*. 2016. Vol. 17. № 12. P. 3281–3291.
7. Zhou L., Sutton G.M., Rochford J.J. et al. Serotonin 2C receptor agonists improve type 2 diabetes via melanocortin-4 receptor signaling pathways // *Cell Metab*. 2007. Vol. 6. № 5. P. 398–405.
8. Арушанян Э.Б., Батулин В.А., Ованесов К.Б. Основы хрономедицины и хронофармакологии. Ставрополь: СтГМУ, 2016.
9. Karthikeyan R., Spence D.W., Brown G.M., Pandi-Perumal S.R. Are type 2 diabetes mellitus and depression part of a common clock genes network? // *J. Circadian Rhythms*. 2018. Vol. 16. P. 4.



10. Peschke E., Peschke D., Hammer T., Csernus V. Influence of melatonin and serotonin on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreatic islets in vitro // *J. Pineal Res.* 1997. Vol. 23. № 3. P. 156–163.
11. Cuesta S., Kireev R., García C. et al. Melatonin can improve insulin resistance and aging-induced pancreas alterations in senescence-accelerated prone male mice (SAMP8) // *Age (Dordr.)*. 2013. Vol. 35. № 3. P. 659–671.
12. Ковалев Ю.В., Зеленин К.А. Сахарный диабет и тревожные расстройства // *Медицинская психология в России*. 2011. № 5 (10) // [mprj.ru/archiv\\_global/2011\\_5\\_10/nomer/num10.php](http://mprj.ru/archiv_global/2011_5_10/nomer/num10.php).
13. McCuen-Wurst C., Ruggieri M., Allison K.C. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018. Vol. 1411. № 1. P. 96–105.
14. Vella S.C., Pai N.B. A narrative review of potential treatment strategies for food addiction // *Eat. Weight Disord.* 2017. Vol. 22. № 3. P. 387–393.
15. Vlaev I., Crockett M.J., Clark L. et al. Serotonin enhances the impact of health information on food choice // *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2017. Vol. 17. № 3. P. 542–553.
16. Seino Y., Kuwata H., Yabe D. Incretin-based drugs for type 2 diabetes: focus on East Asian perspectives // *J. Diabetes Investig.* 2016. Vol. 7. Suppl. 1. P. 102–109.
17. Клиническая фармакология. Национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
18. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., Варванина Г.Г. и др. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 7. С. 12–19.
19. Chiwanda L., Cordiner M., Thompson A.T., Shajahan P. Long-term antidepressant treatment in general practice: changes in body mass index // *BJPsych. Bull.* 2016. Vol. 40. № 6. P. 310–314.
20. Arterburn D., Sofer T., Boudreau D.M. et al. Long-term weight change after initiating second-generation antidepressants // *J. Clin. Med.* 2016. Vol. 5. № 4. P. E48.
21. Buko V., Zavodnik I., Lukivskaya O. et al. Cytoprotection of pancreatic  $\beta$ -cells and hypoglycemic effect of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: sertraline complex in alloxan-induced diabetic rats // *Chem. Biol. Interact.* 2016. Vol. 244. P. 105–112.
22. Blumenthal S.R., Castro V.M., Clements C.C. et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71. № 8. P. 889–896.
23. García-Cárceles J., Decara J.M., Vázquez-Villa H. et al. A positive allosteric modulator of the serotonin 5-HT<sub>2c</sub> receptor for obesity // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. № 23. P. 9575–9584.
24. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X. et al. Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr. Bull.* 2016. Vol. 42. № 6. P. 1418–1437.
25. Goodnick P.J., Mendosa L., Kumar A. et al. Sertraline in diabetic neuropathy: response and biology // *Psychosom. Med.* 2000. Vol. 62. № 3. P. 461–462.
26. Lustman P.J., Clouse R.E., Nix B.D. et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006. Vol. 63. № 5. P. 521–529.
27. Barrès R., Zierath J.R. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. Vol. 12. № 8. P. 441–451.
28. Schmitt A., Reimer A., Ehrmann D. et al. Reduction of depressive symptoms predicts improved glycaemic control: Secondary results from the DIAMOS study // *J. Diabetes Complications*. 2017. Vol. 31. № 11. P. 1608–1613.
29. Raffield L.M., Brenes G.A., Cox A.J. et al. Associations between anxiety and depression symptoms and cognitive testing and neuroimaging in type 2 diabetes // *J. Diabetes Complications*. 2016. Vol. 30. № 1. P. 143–149.
30. Сорокина Ю.А., Занозин А.В., Занозина О.В. Необходимость и возможность комбинации метформина и сертралина у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Медицинский альманах*. 2017. № 6 (51). С. 122–125.

### Peripheral and Central Effects of Sertraline in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Potential for Insulin Resistance Reduction

Yu.A. Sorokina<sup>1</sup>, A.V. Zanozin<sup>2</sup>, L.V. Lovtsova<sup>1</sup>, O.V. Zanozina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Privolshsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup> Narcological Hospital, Nizhny Novgorod

Contact person: Olga Vladimirovna Zanozina, [zwx2@mail.ru](mailto:zwx2@mail.ru)

*Disturbance of serotonergic processes of glucose homeostasis control, as well as eating behavior incorporates anxiety-depressive disorders and metabolic disorders, including obesity and type 2 diabetes. Dietary control, side effects of the chosen therapy can provoke a depressive disorder that will require pharmacological correction, and also reduces adherence to therapy, which prevents the achievement of target levels of glycaemia. In consistence with literature data, sertraline can help to better control weight and carbohydrate intake to achieve target glycaemia, improve the quality of life of patients, normalize eating behavior, and potentially reduce insulin resistance and apoptosis of pancreatic beta cells.*

**Key words:** sertraline, depression, serotonin, diabetes mellitus type 2, eating disorder, insulin resistance

Эндокринология



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Поликлиника № 2  
Управления делами  
Президента РФ

# Опыт внедрения TIRADS

С.В. Новосад<sup>1,2</sup>, Н.С. Мартиросян<sup>1</sup>, И.Г. Новичкова<sup>2</sup>, Н.А. Петунина<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Софья Владимировна Новосад, sophia.novosad@gmail.com

*Проведен анализ использования TIRADS в клинической практике. Представлена созданная система контроля за патологией щитовидной железы: протоколы ультразвукового исследования, статистические отчеты по выявленным категориям TIRADS, положительной и отрицательной динамике, способы реагирования в случае выявления угрожающей жизни патологии. Проведена оценка эффективности системы TIRADS, ее корреляции с системой Bethesda. Исследованы независимые факторы риска развития рака щитовидной железы, такие как пол, возраст, уровень тиреотропного гормона.*

**Ключевые слова:** система TIRADS, рак щитовидной железы, уровень тиреотропного гормона

## Введение

Узловой зоб является наиболее распространенным и изученным эндокринным заболеванием, однако возникают все новые вопросы по ведению таких пациентов. В частности, отмечается неуклонный рост заболеваемости дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) как среди взрослых, так и среди детей [1]. Некоторые авторы связывают данную тенденцию с доступностью визуализирующих методов обследования (ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии) и соответственно улучшением диагностики. Как следствие, эпидемия узловых образований,

а также повышение количества необоснованных оперативных вмешательств на щитовидной железе [2]. Однако нельзя исключать и истинный рост заболеваемости.

В настоящее время основными факторами, способствующими онкогенезу, считают неблагоприятную экологическую обстановку, увеличение количества медицинских обследований с использованием ионизирующего излучения (КТ, рентген, сцинтиграфия), распространение лучевых методов лечения, загрязнение окружающей среды токсическими веществами, обладающими канцерогенными свойствами [1, 3]. Свой вклад также вносят изменение образа жизни, ожирение. Уста-

новлено, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия повышают риск развития всех видов рака [4, 5].

В России в 2005–2015 гг. отмечено возрастание заболеваемости ДРЩЖ на 22,5%. Распространенность патологии среди лиц мужского пола увеличилась на 37,5%, женского пола – на 19,6%. Наибольший удельный вес приходится на возрастные группы от 15 до 19 лет (10,8%), от 20 до 24 лет (10,4%), от 25 до 29 лет (8,8%), от 30 до 34 лет (7,9%).

В настоящее время усилия специалистов направлены на установление причин повышения заболеваемости ДРЩЖ, улучшение диагностических методов, позволяющих выявлять злокачественные образования на ранних стадиях, создание систем стратификации риска, проведение профилактических мероприятий и своевременного лечения.

Использование УЗИ и его относительно низкая стоимость сыграли ключевую роль в повышении выявляемости рака щитовидной железы [6, 7]. В 2009 г. E. Horvath и соавт., взяв за основу принципы разработки BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System), создали TIRADS (Thyroid Image Reporting and Data System) [8]. Последняя представляет собой классификацию признаков, выявляемых при проведении УЗИ



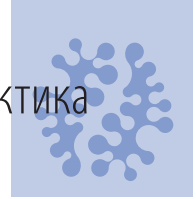


Таблица 1. Классификация TIRADS

Категория, риск	Признаки	Рекомендации
1 (отрицательная)	Различные варианты нормы по данным комплексной эхографии, исключая злокачественность Объем и структура щитовидной железы соответствуют возрасту, конституции и физиологическому состоянию пациента Отсутствуют как прямые, так и косвенные признаки патологических процессов диффузного и очагового характера	Динамическое плановое обследование в соответствии с возрастом Биопсия не предусмотрена
2 (доброкачественные образования), риск злокачественности < 2%	Простые кисты Коллоидные узлы Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита Изолированные макрокальцинаты Изоэхогенные узлы Стабильные изменения после перенесенных хирургических операций на щитовидной железе	Контрольное обследование каждые 12 месяцев Биопсия не предусмотрена
3 (вероятно доброкачественные образования), риск злокачественности – от 2 до 5%	Коллоидные узлы и минимальные признаки атипии Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита с образованием узлов Атипичные или сложные кисты, жидкостные образования с признаками воспаления Узлы овальной формы, с четкими границами, изоэхогенной и гиперэхогенной структуры К сомнительным также относятся узлы (очаговые изменения), у которых в короткие сроки (от шести до 12 месяцев) значительно изменились: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ размер (при увеличении объема более чем на 30–50%);</li> <li>■ ультразвуковые характеристики в серой шкале (кальцинаты, жидкостный компонент, деформация капсулы и т.д.);</li> <li>■ характеристики кровотока в цветодоплерографических режимах (появление неангиогенеза);</li> <li>■ цветовой паттерн в режиме компрессионной (качественной) эластографии;</li> <li>■ показатели эластичности более чем на 30–50% в сторону повышения при проведении эластографии</li> </ul> Узлы различной эхогенности, структуры, васкуляризации при сочетании (появлении) с патологически измененными лимфоузлами шеи (особенно яремными), не выявленные при эхографии ранее	Предпочтение отдается наблюдению с периодичностью каждые 6–12 месяцев По показаниям или по желанию пациента возможно проведение прицельной ТАБП под контролем эхографии. Если в результате динамического УЗИ появляется подозрение на наличие злокачественного процесса, случай может быть отнесен к категории 4. Если при контрольном УЗИ наблюдается положительная динамика или стабильность ультразвуковой картины, случай переводится в категорию 2. Если по результатам двух ТАБП под ультразвуковым контролем узел доброкачественный, ультразвуковое наблюдение в отношении риска развития рака не показано
4 (подозрение на злокачественное образование), риск злокачественности 4a (один признак) – от 5 до 10%, 4b (два признака) – от 10 до 20%, 4c (три-четыре признака) – от 10 до 80%	Образования, которые имеют от одного до четырех основных ультразвуковых признаков злокачественности: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ширина больше высоты;</li> <li>■ нечеткие, неровные границы;</li> <li>■ выраженная гипоехогенность;</li> <li>■ микрокальцинаты;</li> <li>■ высокая жесткость при эластосонографии</li> </ul> Коллоидные узлы с признаками злокачественности различной степени выраженности Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита с наличием узлов Атипичные или сложные кисты	Показана морфологическая верификация диагноза для определения гистологических и иммуногистохимических характеристик опухоли Необходима ультразвуковая оценка распространенности рака При получении доброкачественных или сомнительных результатов пункции и верификации образование относят к категории 3, ультразвуковой мониторинг через шесть месяцев
5 (высокое подозрение на рак щитовидной железы), риск злокачественности – 80%	Образования с вероятностью озлокачествления более 80% (более пяти ультразвуковых признаков злокачественности)	ТАБП под контролем эхографии
6 (гистологически подтвержденное злокачественное образование щитовидной железы)	Рак щитовидной железы	Морфологическое подтверждение опухоли на догоспитальном этапе перед началом специального лечения. Целью УЗИ наряду с нозологическим заключением (коллоидный узел, киста и т.д.), детализацией характера выявленных изменений является определение дальнейшей тактики – динамическое наблюдение с различными временными интервалами, решение вопроса о назначении разных видов биопсий и лечебной тактики



щитовидной железы, по степени риска злокачественности новообразования. TIRADS позволяет интерпретировать и протоколировать очаговую патологию щитовидной железы для выработки оптимальной тактики ведения пациентов [7]. Предпосылками создания данной системы стали [9]:

- ✓ быстрый рост заболеваемости;
- ✓ стремительное улучшение выявляемости очаговой патологии щитовидной железы благодаря увеличению количества диагностических методов и технологий визуализации, прежде всего УЗИ, появлению новейших технологий эхографии (цветокодированных режимов, трехмерной реконструкции, эластографии, контраст-усиленной ультразвуковой диагностики и т.д.);
- ✓ большое количество ошибок на всех этапах диагностического поиска;
- ✓ субъективность существующих критериев отбора пациентов для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБП);
- ✓ отсутствие преемственности специалистов, неверная или неполная интерпретация результатов УЗИ как врачами-диагностами, так и эндокринологами, хирургами;
- ✓ отсутствие стандартного подхода. В 2011 г. J.Y. Kwak и соавт. модифицировали TIRADS. Ее использование позволило значительно улучшить интерпретацию выявляемой патологии щитовидной железы и стандартизировать лечебно-диагностический алгоритм [9]. В 2017 г. Европейская тиреоидологическая ассоциация выпустила рекомендации по ультразвуковой стратификации риска развития рака щитовидной железы – EU-TIRADS. Аналогичные рекомендации выпустили Американская тиреоидологическая ассоциация (ACR-TIRADS, 2017) и Корейское общество радиационной тиреоидологии (K-TIRADS, 2016). На сегодняшний день в России TIRADS используется редко. Целью нашего исследования стала оценка эффективности использо-

вания TIRADS в рутинной клинической практике, а также изучение дополнительных факторов риска развития ДРЩЖ.

### Материал и методы

В исследование были включены пациенты (n = 6156), прикрепленные к ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, которым проводилось УЗИ щитовидной железы с января 2016 г. по март 2018 г.

Среди них женщин – 4545 (74%), мужчин – 1611 (26%). Минимальный возраст пациентов составлял 24 года, максимальный – 76 лет, средний – 53 года.

Все пациенты прошли стандартное эндокринологическое обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, включая визуально-пальпаторную оценку щитовидной железы. При наличии жалоб, характерных для патологии щитовидной железы, определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина, свободного трийодтиронина, антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулина и антител к рецепторам ТТГ. При подозрении на злокачественность проводили ТАБП с цитоморфологией пунктата. Гистологическое исследование удаленной тиреоидной ткани выполняли после тиреоидэктомии.

Сбор данных осуществляли с помощью программного обеспечения MCS 2000.

Для оптимизации работы врача-эндокринолога и улучшения контроля за узловыми образованиями щитовидной железы в ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ была внедрена система TIRADS.

Анализ ультразвукового изображения по TIRADS предполагает выделение определенных оценочных категорий (табл. 1).

Для более эффективного использования системы TIRADS была создана внутренняя система реагирования при выявлении категорий 4 и 5 TIRADS. Сформирован статистический отчет «Впервые выявленная жизнеопасная пато-

логия». Информация о пациенте и выявленной патологии автоматически поступала на рабочий компьютер заведующего отделением ультразвуковой диагностики, терапевтическим отделением, хирургическим отделением, а также врача-эндокринолога с пометкой «Срочно!». Указанные специалисты также имели доступ к электронной истории болезни пациента, протоколу УЗИ, результатам других инструментальных и лабораторных методов исследования, дневникам врачей.

Кроме того, были созданы три статистических отчета по выявленным категориям TIRADS, позволяющих отслеживать количество проведенных УЗИ, присвоение категорий, положительную и отрицательную динамику, переход пациента в другую категорию риска. Для удобства использования отчетов были созданы дополнительные фильтры. С их помощью можно было выбрать участок прикрепления пациента, лечащего врача, отслеживать и сопоставлять результаты лабораторных анализов (рис. 1–3).

### Результаты

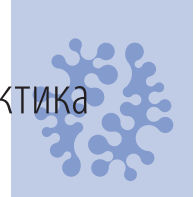
Было проведено 6156 УЗИ щитовидной железы. Уровень ТТГ определен у 3672 пациентов.

Распределение пациентов в зависимости от категории TIRADS представлено в табл. 2.

Распределение пациентов в разных категориях TIRADS в зависимости от пола представлено на рис. 4.

Средний уровень ТТГ у пациентов с TIRADS 1 составлял 1,79 мЕд/л, с TIRADS 2 – 2,12 мЕд/л, с TIRADS 3 – 2,08 мЕд/л, с TIRADS 4a – 1,59 мЕд/л, TIRADS 4b – 1,65 мЕд/л, TIRADS 4c – 0,94 мЕд/л, TIRADS 5 – 1,2 мЕд/л, TIRADS 6 – 3,8 мЕд/л.

В ходе исследования выявлена прямая связь между риском развития рака щитовидной железы и возрастом пациентов. Доля пациентов моложе 30 лет и старше 60 лет увеличивалась в категориях TIRADS с высоким риском развития рака щитовидной железы (рис. 5).



№ а/к	ФИО пациента	Пол	Дата рождения	Возраст, лет	Категория TIRADS	ТТГ, мЕд/л
800001	Иванов И.И.	Муж.	03.06.1973	44	2	3,6
800002	Петрова Т.И.	Жен.	04.03.1949	69	4а	4,8

Рис. 1. Фрагмент отчета по категориям TIRADS

№ а/к	ФИО пациента	Пол	Дата рождения	Возраст, лет	Дата предпоследнего определения категории TIRADS, актуальная категория	ТТГ, мЕд/л	Дата последнего определения категории TIRADS, актуальная категория	ТТГ, мЕд/л
1001	Сергеев С.С.	Муж.	19.07.1974	43	12.04.2016, категория 2	0,057	27.03.2017, категория 3	0,353
1002	Максимова Т.Н.	Жен.	10.07.1964	53	02.06.2016, категория 2	5,587	11.09.2017, категория 4b	3,671

Рис. 2. Фрагмент отчета об отрицательной динамике

№ а/к	ФИО пациента	Пол	Дата рождения	Возраст, лет	Дата предпоследнего определения категории TIRADS, актуальная категория	ТТГ, мЕд/л	Дата последнего определения категории TIRADS, актуальная категория	ТТГ, мЕд/л
1003	Волков Е.Н.	Муж.	26.02.1981	37	18.05.2017, категория 3	0,987	22.11.2017, категория 2	1,236
1004	Турьева О.П.	Жен.	18.12.1953	64	16.08.2017, категория 4а	3,897	03.03.2018, категория 2	2,492

Рис. 3. Фрагмент отчета о положительной динамике

Таблица 2. Распределение пациентов по категориям TIRADS

Количество пациентов	Категория TIRADS							
	1	2	3	4а	4b	4с	5	6
Абс. число	1159	4618	340	31	9	2	5	1
%	18	75	5,5	0,5	0,1	0,03	0,08	0,01

Эндокринология

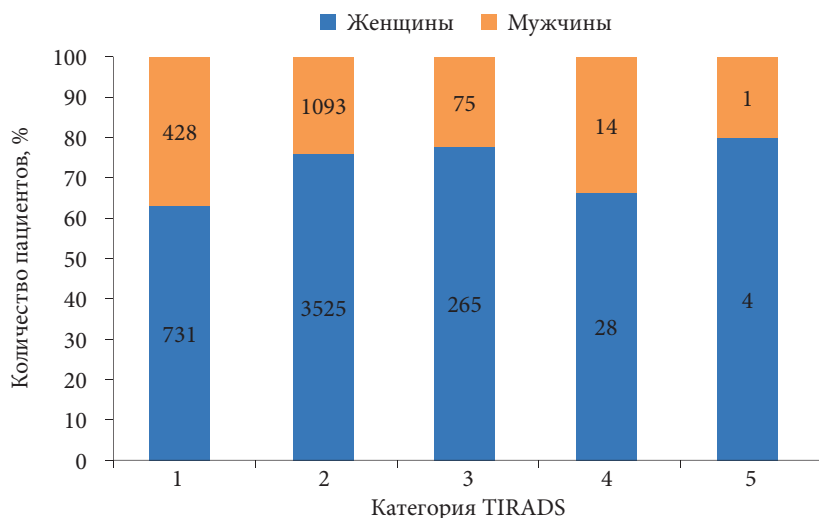


Рис. 4. Доля пациентов женского и мужского пола по категориям TIRADS

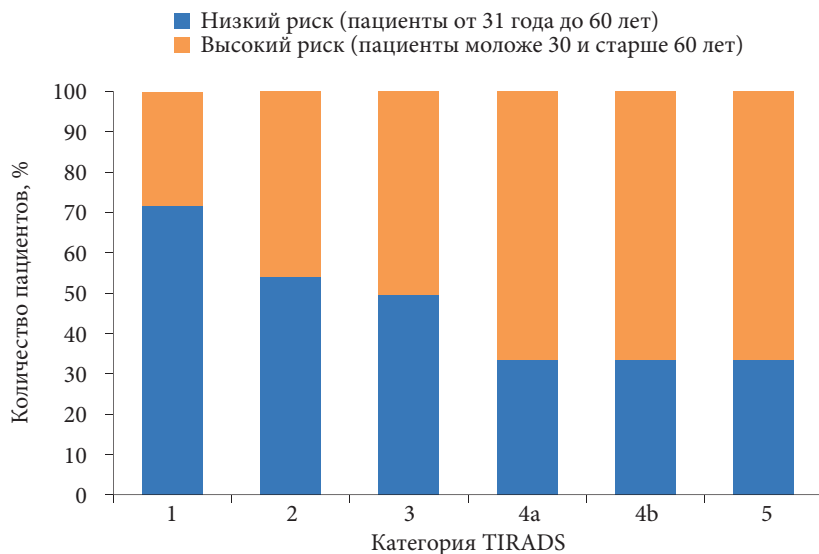


Рис. 5. Доля пациентов с низким и высоким риском развития рака щитовидной железы в разных категориях TIRADS

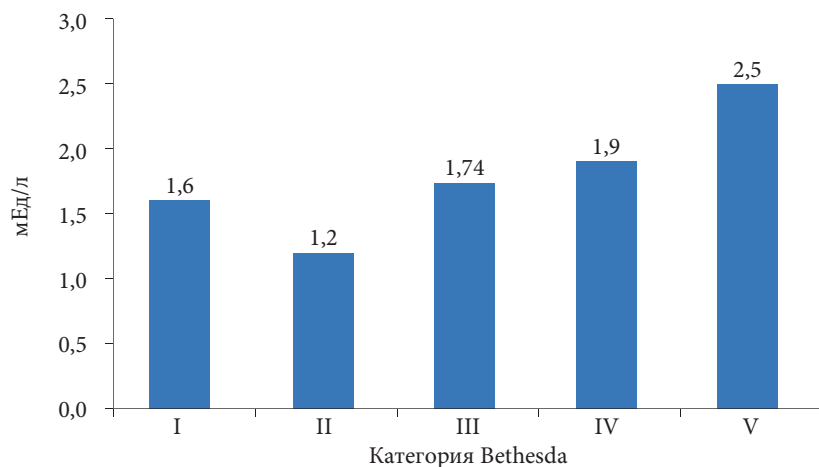


Рис. 6. Средний уровень ТТГ в разных категориях Bethesda

При проведении повторного УЗИ у 79 (1,2%) пациентов выявлена положительная динамика, поэтому они были переведены в категории с более низким риском развития рака щитовидной железы, преимущественно в категории 2 и 3.

У 55 (0,9%) пациентов выявлена отрицательная динамика, по результатам повторного УЗИ они были переведены в более высокую категорию TIRADS.

За период наблюдения 59 пациентам проведена ТАБП, пунктированы 88 узлов.

По результатам цитологического исследования у шести пациентов (один мужчина и пять женщин) выявлены признаки папиллярного рака, у восьми женщин – цитограмма фолликулярной аденомы. Проведено десять тиреоидэктомий. Четыре пациента с фолликулярными аденомами отказались от оперативного лечения и находились под наблюдением эндокринолога. Послеоперационное гистологическое исследование ткани узлов щитовидной железы подтвердило цитологический диагноз в 100% случаев.

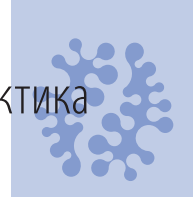
Показатель впервые выявленных злокачественных новообразований в 2016 г. составил 10,7 на 100 тыс. человек (8,1 в среднем по России и 7,28 по г. Москве), в 2017 г. – 28,8 на 100 тыс. человек, что значительно превышает среднее значение по России и подтверждает эффективность выбранной диагностической стратегии.

Выявлена также взаимосвязь между уровнем ТТГ и риском развития рака щитовидной железы. Более высокий уровень ТТГ ассоциировался с более высокими категориями риска – Bethesda IV и V.

### Выводы

Система TIRADS является эффективным методом диагностики и наблюдения за узловыми образованиями щитовидной железы в условиях поликлиники. Работа с классификацией TIRADS позволила:

- объективизировать УЗИ щитовидной железы – стандартизировать интерпретацию данных



исследования, оценить злокачественный потенциал узла по его эхографическим признакам, определить показания к биопсии, состояние регионарных лимфоузлов;

- обеспечить преемственность между врачами ультразвуковой диагностики, лучевой диагностики, эндокринологами, хирургами, как следствие, гарантировать своевременность лечебно-диагностических мероприятий;
- улучшить показатели выявляемости очаговой патологии щитовидной железы за счет увеличения количества ультразвуковых, эластографических исследований, уменьшения необоснованных повторных УЗИ и ТАБП щитовидной железы;
- выработать единую тактику обследования, ведения и лечения

пациентов с различной патологией щитовидной железы, определить объем хирургического вмешательства при верифицированных опухолях;

- разработать единую систему реагирования при выявлении категорий 4 и 5 TIRADS.

При соответствующем заполнении всех пунктов алгоритма протокола УЗИ в электронной истории болезни проводится массовая рассылка писем-уведомлений врачам-эндокринологам о новом случае выявленной патологии щитовидной железы с высокой категорией TIRADS, требующей дальнейших оперативных действий со стороны клинициста. Все сведения формируются в отчет «Впервые выявленная жизнеопасная патология». Среди недостатков следует отметить следующие:

- при присвоении категории TIRADS не предусмотрена оценка локализации и размеров узла, учитывается только эхографическая картина узловых образований;
- отсутствуют четкие рекомендации по дальнейшему наблюдению пациентов с категориями 4 и 5 TIRADS и по некоторым причинам (малые размеры узла, отказ пациента от проведения ТАБП) не проводится морфологическая верификация узла;
- следует учитывать, что, несмотря на объективизацию результатов УЗИ, метод остается операторзависимым. На присвоение категории, а также на оценку динамики и перевод пациента в другую категорию влияет квалификация врача, проводящего исследование. ❁

## Литература

1. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? // *Hormones* (Athens). 2010. Vol. 9. № 2. P. 103–108.
2. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors // *J. Cancer Epidemiol.* 2013. Vol. 2013. ID 965212.
3. Schonfeld S.J., Lee C., Berrington de Gonzalez A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2011. Vol. 23. № 4. P. 244–250.
4. Panagiotou G., Komninou D., Anagnostis P. et al. Association between lifestyle and anthropometric parameters and thyroid nodule features // *Endocrine*. 2017. Vol. 56. № 3. P. 560–567.
5. Kitahara C.M., McCullough M.L., Franceschi S. et al. Anthropometric factors and thyroid cancer risk by histological subtype: pooled analysis of 22 prospective studies // *Thyroid*. 2016. Vol. 26. № 2. P. 306–318.
6. Remonti L.R., Kramer C.K., Leitão C.B. et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Thyroid*. 2015. Vol. 25. № 5. P. 538–550.
7. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections // *Ultrasonography*. 2016. Vol. 35. № 1. P. 25–38.
8. Horvath E., Majlis S., Rossi R. et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 5. P. 1748–1751.
9. Kwak J.Y., Han K.H., Yoon J.H. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk // *Radiology*. 2011. Vol. 260. № 3. P. 892–899.

## TIRADS Introduction Experience

S.V. Novosad<sup>1,2</sup>, N.S. Martirosyan<sup>1</sup>, I.G. Novichkova<sup>2</sup>, N.A. Petunina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Polyclinic № 2 of the Administration of the RF President

Contact person: Sofya Vladimirovna Novosad, sophia.novosad@gmail.com

*The system of control over pathology of a thyroid gland, including differentiated thyroid cancer is presented, of civil servants: ultrasound examination protocols, statistical reports on identified TIRADS categories, positive and negative dynamics, way of response in the case detection of life-endangering pathology. Executed the effectiveness evaluation of the system TIRADS, its correlation with the Bethesda system. Investigated independent risk factors for thyroid cancer, such as sex, age, thyroid-stimulating hormone levels.*

**Key words:** TIRADS system, thyroid cancer, thyroid stimulating hormone level



Институт  
профессионального  
образования  
Первого Московского  
государственного  
медицинского  
университета  
им. И.М. Сеченова

Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии  
им. акад. В.И. Кулакова

# Влияние гормона Д на здоровье женщин

И.А. Аполихина, И.А. Куликов

Адрес для переписки: Инна Анатольевна Аполихина, apolikhina@inbox.ru

*Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы о роли витамина Д в регуляции здоровья и продлении молодости женщин.*

*Витамин Д способен выполнять функции прогестерона от лютеиновой фазы до гестации. Обе молекулы характеризуются синергизмом действия. Кальцитриол способствует росту эндометрия, поддерживает процесс имплантации и течение беременности через разные, но похожие пути, которые используются прогестероном.*

**Ключевые слова:** витамин Д, эргокальциферол, холекальциферол, кальцидол, кальцитриол, здоровье женщины, молодость

Витамин Д традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов. Известно, что он участвует в кальциево-фосфорном обмене и влияет на минеральную плотность костной ткани, поэтому широко применяется для профилактики и лечения рахита у детей, остеопороза у взрослых [1, 2]. Витамин Д не является классическим витамином, так как биологически неактивен. В результате двух последовательных реакций гидроксирования в печени и почках он превращается в 1,25-дигидроксивитамин Д<sub>3</sub> (кальцитриол – активная гормональная форма). Данная форма витамина Д оказывает различные биологические эффекты, взаимодействуя со специфическими рецепторами (Vitamin D Receptors – VDR), локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов, в связи с чем и получила название «Д-гормон» [3–5]. К неклассичес-

ким его эффектам относят торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза, стимуляцию продукции инсулина и кателицидинов (противомикробных пептидов), ингибирование продукции ренина, противовоспалительный, антибактериальный, противораковый, антигипертензивный и др. [6, 7]. Д-гормон является регулятором женской репродуктивной системы. Снижение его уровня ассоциируется с неэффективностью терапии эндометриоза и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодием, отрицательным результатом применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), невынашиванием беременности, развитием плацентарной недостаточности, преэклампсии, нарушением сократительной активности матки, увеличением риска незапланированного кесарева сечения, отрицательным влиянием на адаптацию новорожденного с после-

дующим развитием и увеличением заболеваемости в течение жизни [8–10].

Необходимо отметить, что стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью, ограничивает образование активной формы витамина [11].

Перечисленные ранее функции Д-гормона обусловлены способностью генерировать и модулировать биологические реакции в тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов [12, 13].

Рецептор витамина Д относится к семейству ядерных рецепторов, необходимых для реализации действия стероидных гормонов (тестостерона, эстрадиола, кортизола, алдостерона). Ретиноидный X-рецептор (RXR) – ядерный рецептор к витамину А является содружественным VDR. Образованный этими рецепторами комплекс «VDR – RXR» в присутствии активной формы витамина Д (1,25(OH)<sub>2</sub>D) связывается с соответствующим участком генома и запускает механизм транскрипции генов с последующей трансляцией соответствующих белковых молекул, что приводит к синтезу белков, определяющих течение метаболических процессов в клетках и тканях [3–5].

Выявление и изучение локуса ДНК, к которому прикрепляется комплекс «VDR – RXR» (ассоциированный с 1,25(OH)<sub>2</sub>D), позволило рас-



шифровать многие гены, имеющие отношение к реализации воздействия витамина Д. Одна часть генов активируется непосредственно и быстро, другая – опосредованно и в течение нескольких часов или суток. Установлено, что Д-гормон регулирует экспрессию около 3% генома человека (более тысячи генов, локализованных в разных хромосомах) [11].

На женскую репродуктивную систему Д-гормон воздействует опосредованно, через стимуляцию синтеза стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона), которые необходимы для правильного созревания фолликулов и эндометрия [2].

В настоящее время установлено, что витамин Д также влияет на течение ряда гинекологических заболеваний [1].

Согласно результатам крупного проспективного когортного исследования здоровья медицинских сестер – Nurses' Health Study II (США), включавшего 70 566 женщин, уровень 25(ОН)Д обратно коррелировал с частотой встречаемости эндометриоза. Так, у пациенток, у которых уровень 25(ОН)Д находился в верхнем квартиле, частота случаев выявления эндометриоза была на 24% меньше, чем у женщин, у которых уровень 25(ОН)Д находился в пределах нижнего квартиля (отношение риска 0,76 при 95%-ном доверительном интервале 0,60–0,97,  $p = 0,004$ ) [14].

Антипролиферативный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты витамина Д обусловлены влиянием на синтез воспалительных цитокинов – препятствует транскрипции ряда генов цитокинов, таких как интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа, или подавляет факторы транскрипции, участвующие в генерации цитокинов. Дефицит витамина Д вызывает системный воспалительный ответ, который является основной причиной развития эндометриоза.

Вследствие выраженного болевого синдрома при эндометриозе требуется прием нестероидных про-

тивовоспалительных препаратов (НПВП). Проведенное в 2012 г. исследование эффективности витамина Д у пациенток с первичной дисменореей показало, что он достоверно снижает выраженность боли после приема однократной дозы 300 000 МЕ ( $p < 0,001$ ). Таким образом, у пациенток с эндометриозом терапия препаратами витамина Д позволяет снизить дозу НПВП или вообще отказаться от них [13, 14].

Анализ результатов многочисленных исследований о влиянии дефицита витамина Д на дисфункцию тазового дна, проведенный H. Aydogmus и U.S. Demirdal (2018), показал, что дефицит данного витамина вызывает значительное снижение силы мышц тазового дна, однако достоверной корреляции между указанными состояниями не обнаружено [15].

Очень часто причиной ановуляции и женского бесплодия является СПКЯ. Согласно результатам последних исследований, дефицит витамина Д встречается у 67–85% пациенток с СПКЯ.

Витамин Д влияет на чувствительность тканей к инсулину посредством стимуляции экспрессии рецепторов инсулина в клетках и увеличения внеклеточного кальция, который необходим для инсулиноопосредованных внутриклеточных процессов в инсулинзависимых тканях. Кроме того, он находится в тесной взаимосвязи с половыми стероидами, которые также влияют на экспрессию генов инсулинового рецептора и его чувствительность. Дефицит витамина Д приводит к дефициту половых гормонов, что обуславливает нарушение соотношения жирозапасающих (пролактин, инсулин, кортизол) и жиросжигающих (гормон роста, катехоламины, половые гормоны, тиреоидные гормоны) факторов. Вследствие развития и прогрессирования ожирения уменьшаются уровень циркулирующего в крови 25(ОН)Д (за счет повышенного захвата жировой тканью) и скорость гидроксирования в печени (за счет жирового гепатоза) [16].

Терапевтический эффект коррекции дефицита витамина Д у пациенток с высоким риском объемных образований матки и бесплодием был подтвержден в исследованиях с участием как животных, так и людей [3].

Установлена связь между дефицитом витамина Д и риском невынашивания беременности у пациенток после ВРТ (экстракорпорального оплодотворения). Так, у женщин с уровнем 25(ОН)Д  $\geq 30$  нг/мл (75 нмоль/л) частота наступления беременности была значительно выше по сравнению с женщинами с недостаточностью такового – 52,5 против 34,7%,  $p < 0,001$  [10].

У женщин, участвовавших в программах ВРТ с переносом донорских яйцеклеток, уровень 25(ОН)Д  $> 30$  нг/мл (75 нмоль/л) ассоциировался с более высоким числом случаев наступления беременности, а также большим количеством рожденных детей – 31 против 59% пациенток с нормальным уровнем витамина Д. Результаты этого исследования продемонстрировали естественную фертильность как у бесплодных, так и фертильных женщин (доноров яйцеклеток). Витамин Д реализует свой эффект как на фертильность (посредством влияния на структуру и рецептивность эндометрия), так и на биологический материал (яйцеклетку) донора [3].

Витамин Д регулирует эндометриальную экспрессию гена HOXA10, с помощью разных молекулярных и цитокиновых механизмов участвует во взаимодействии эмбриона и эндометрия, улучшая имплантацию первого. Восполнение дефицита витамина Д является необходимым условием достижения и поддержания нормальной концентрации 25(ОН)Д в сыворотке крови. Измерение уровня 25(ОН)Д является обязательным условием как для подбора начальной дозы препаратов витамина группы Д, так и оценки достаточности его восполнения на фоне терапии [7].

Целью лечебной тактики при подтвержденном дефиците витамина Д является быстрая коррекция его уровня до целевых значений



(> 40 нг/мл) и дальнейшее его под-  
держание [7].

Токсичность витамина Д – редкое  
явление. Таковая связана со слу-  
чайным или намеренным упот-  
реблением чрезмерно больших  
количеств вещества. В исследова-

нии, проведенном R. Vieth и соавт.,  
продемонстрировано отсутствие  
токсичности после назначения хо-  
лекальциферола в дозе 28 000 МЕ/  
нед свыше шести месяцев [17].  
R. Heaney и соавт. установили, что  
прием препарата группы Д в дозе

5000 и 10 000 МЕ/сут в течение  
20 недель не вызывал гиперкаль-  
циемии ни у одного из участников  
исследования, что подтверждает  
рациональность максимально  
допустимой дозы для взрослых –  
10 000 МЕ/сут [11, 17].

## Литература

1. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 4. С. 28–36.
2. Мальцева Л.И., Полукеева А.С., Гарифуллова Ю.В. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин // Практическая медицина. 2015. № 1 (86). С. 26–31.
3. Reginatto M.W., Pizarro B.M., Antunes R.A. et al. Vitamin D receptor *TaqI* polymorphism is associated with reduced follicle number in women utilizing assisted reproductive technologies // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018. Vol. 9. ID 252.
4. Nagamani S., Kesavan C., Muthusamy K. et al. Atom-based and pharmacophore-based 3D – QSAR studies on vitamin D receptor (VDR) // Comb. Chem. High Throughput Screen. 2018. Vol. 21. № 5. P. 329–343.
5. Meyer V., Bornman L. Cdx-2 polymorphism in the vitamin D receptor gene (VDR) marks VDR expression in monocyte/macrophages through VDR promoter methylation // Immunogenetics. 2018. Vol. 70. № 8. P. 523–532.
6. Abdella N.A., Mojiminiyi O.A. Vitamin D-binding protein clearance ratio is significantly associated with glycemic status and diabetes complications in a predominantly vitamin D-deficient population // J. Diabetes Res. 2018. Vol. 2018. ID 6239158.
7. Carlberg C. Vitamin D genomics: from *in vitro* to *in vivo* // Front. Endocrinol. 2018. Vol. 9. ID 250.
8. Hewison M. The earlier the better: preconception vitamin D and protection against pregnancy loss // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. № 9. P. 680–681.
9. Strisciuglio C., Cenni S., Giugliano F.P. et al. The role of inflammation on vitamin D levels in a cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2018. Vol. 67. № 4. P. 501–506.
10. Mumford S.L., Garbose R.A., Kim K. et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. № 9. P. 725–732.
11. Umar M., Sastry K.S., Chouchane A.I. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19. № 6. pii: e1618.
12. Erben R.G. Physiological actions of fibroblast growth factor-23 // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018. Vol. 9. ID 267.
13. Eftekhari H., Hosseini S.R., Baboli H.P. et al. Association of interleukin-6 (rs1800796) but not transforming growth factor beta 1 (rs1800469) with serum calcium levels in osteoporotic patients // Gene. 2018. pii: S0378-1119(18)30629-2.
14. Beveridge L.A., Khan F., Struthers A.D. et al. Effect of vitamin D supplementation on markers of vascular function: a systematic review and individual participant meta-analysis // J. Am. Heart Assoc. 2018. Vol. 7. № 11. pii: e008273.
15. Aydogmus H., Demirdal U.S. Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in women // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018. Vol. 228. P. 48–52.
16. Jamilian M., Samimi M., Mirhosseini N. et al. The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome // J. Affect. Disord. 2018. Vol. 238. P. 32–38.
17. www.vitamindsociety.org/index.php.

## Influence of Hormone D on Women's Health

I.A. Apolikhina, I.A. Kulikov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Institute of Professional Education  
V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Inna Anatolyevna Apolikhina, apolikhina@inbox.ru

*Analyzed the data of domestic and foreign literature on the role of vitamin in the regulation of health and prolongation of women's youth.*

*Vitamin D is able to function as progesterone from the luteal phase to gestation. Both molecules are characterized by synergism of action. Calcitriol promotes endometrial growth, supports the implantation process and the course of pregnancy through different but similar pathways using by progesterone.*

**Key words:** vitamin D, ergocalciferol, cholecalciferol, calcidol, calcitriol, woman's health, youth



30 ноября,  
1–2 декабря 2018



# СЫГРАННЫЙ ОРКЕСТР СПЕЦИАЛИСТОВ – ГАРМОНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ

## КОНГРЕСС «PRO9» КОНГРЕСС БЕРЕМЕННЫХ 2018



Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

### Организаторы

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России

### Формат участия

Пленарное заседание, дискуссионные панели, экспертные диалоги. В рамках конгресса пройдет специализированная выставка, на которой ведущие компании-производители лекарств и медицинского оборудования представят свои последние разработки в области репродуктивного здоровья, акушерства и гинекологии.

### Основные темы

- Актуальные вопросы акушерско-гинекологической службы
- Маммология в репродукции
- Текущее состояние неонатологии и педиатрии
- Московская педиатрия – вчера, сегодня, завтра
- Приоритет – здоровье детей
- ЭКО. Проблема XXI века
- Анестезия и реанимация в неонатологии
- Пластическая хирургия и эстетическая косметология на стыке специальностей
- Неврология и эндокринология в фокусе акушерства и гинекологии
- Онкогинекология – особенности современной диагностики и терапии

РЕКЛАМА

Конгресс-оператор



+7 (495) 419-08-68  
info@kstinterforum.ru

# PRO9.RU

# 26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

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



8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



РНМОТ

ОБЩЕСТВО  
СПЕЦИАЛИСТОВ



КОНГРЕСС  
**СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
2018**



**МОСКВА 14-15.12.2018**

МВЦ «Крокус Конгресс Холл», метро «Мякинино»



**РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ  
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**



Реклама

**VI ВСЕРОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС**

# **«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»**

**МОСКВА • 10–11 декабря 2018**

**[www.event.cardioweb.ru](http://www.event.cardioweb.ru)**

**[www.gipertonik.ru](http://www.gipertonik.ru)**

**[rsh@gipertonik.ru](mailto:rsh@gipertonik.ru)**

# Интернет-магазин медицинской книги [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~


~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Реклама

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



Главное медицинское управление  
Управления делами  
Президента Российской Федерации  
ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами  
Президента Российской Федерации  
Российское общество скорой медицинской помощи

**15 ноября 2018**

**IV научно-практическая конференция**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СКОРОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Москва, Новый Арбат, 36,  
здание правительства Москвы

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

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

# Манинил®

Глибенкламид 1,75/3,5

**СБАЛАНСИРУЙ ДИАБЕТ!**

**Высокоэффективный  
доступный препарат<sup>1,2</sup>**

Высокотехнологичная  
микронизированная форма<sup>3</sup>

Доказанный кардиопротективный и  
антиаритмический эффект<sup>4</sup>

Достоверное снижение риска развития  
осложнений СД 2 типа<sup>5</sup>

1. Данные IMS 2014

2. UKPDS Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577 – 1588

3. О.И. Карпов, Микронизированный глибенкламид – модификация лекарственной формы и таблетки, нацеленная на результат. *РМЖ*, 2006

4. Kahn SE et al. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-2443; TM Davis et al. *Diabetes Care*. 1998, Vol 21, № 4 637-640

5. UKPDS33. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-5

Торговое патентованное название препарата: Манинил®. Международное непатентованное название препарата: глибенкламид. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины II поколения. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами, кроме производных сульфонилмочевины и глинидов. Способ применения и дозы. Доза препарата зависит от возраста, тяжести течения диабета, концентрации глюкозы в крови натощак и через 2 ч после еды. Начальная доза препарата Манинил® составляет 1,75–3,5 мг 1 раз в сутки. Если начальная доза не приводит к достижению адекватного метаболического контроля, дозу препарата Манинил® следует постепенно, под врачебным контролем повысить. Максимальная суточная доза препарата Манинил® – 10,5 мг в сутки. Препарат следует принимать перед едой, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Суточные дозы препарата до 3,5 мг следует принимать 1 раз в сутки – утром, непосредственно перед завтраком. Более высокие дозы делят на утренний и вечерний прием в соотношении 2:1. Противопоказания: повышенная чувствительность к глибенкламиду и/или другим компонентам, входящим в состав препарата; повышенная чувствительность к другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам, мочевым (диуретическим) средствам, содержащим в молекуле сульфонилмочевинную группу, и пробаществу; сахарный диабет 1 типа; диабетический ketoacidosis, диабетическая прекома и кома; состояние после резекции поджелудочной железы; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); декомпенсация углеводного обмена при инфекционных заболеваниях, ожогах, травмах или после больших хирургических операций, когда показано проведение инсулинотерапии; лейкопения; кишечная непроходимость, парез желудка; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и лактозы; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции щитовидной железы; лихорадочном синдроме; церебральном атеросклерозе; гипофункции передней доли гипофиза или коры надпочечников; хроническом алкоголизме; острой алкогольной интоксикации; состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии; в возрасте старше 70 лет. Побочное действие. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия, увеличение массы тела. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, чувство тяжести в желудке, отрыжка, рвота, абдоминальная диарея, «металлический» привкус во рту. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: временное повышение активности «печеночных ферментов», внутрипеченочный холестаз, гепатит. Нарушения со стороны иммунной системы: зуд, крапивница, пурпура, петехии, повышенная фотосенсибилизация, генерализованные аллергические реакции, аллергический васкулит, анафилактический шок. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, лейкопения, эритроцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. Прочие: нарушения зрения, расстройства accommodation, усиление диуреза, прекожная протенирия, гипонатриемия, дисульфирамолодобная реакция при приеме алкоголя. Перекрестная реакция на пробащину, производные сульфонилмочевины, сульфаниламиды, мочевые средства, содержащие в молекуле сульфонилмочевинную группу. Условия отпуска: по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата Манинил® 1,75 мг N1N012252/01-200813 и препарата Манинил® 3,5 мг N1N012253/01-021213. Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

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

# КОКАРНИТ

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

Трифосаденин	10 мг
Кокарбоксилаза (В <sub>1</sub> )	50 мг
Никотинамид (РР)	20 мг
Цианокобаламин (В <sub>12</sub> )	500 мкг



**Оригинальный метаболический комплекс для структурно-функциональной реабилитации и эффективного лечения полинейропатий, в т.ч. диабетической**

- СПОСОБСТВУЕТ РЕМИЕЛИНИЗАЦИИ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН
- ДОКАЗАННО УЛУЧШАЕТ НЕРВНУЮ ПРОВОДИМОСТЬ
- УМЕНЬШАЕТ СТЕПЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА
- ОКАЗЫВАЕТ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ, РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ И АНТИГИПОКСАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ
- СНИЖАЕТ СУБЪЕКТИВНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ
- УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ