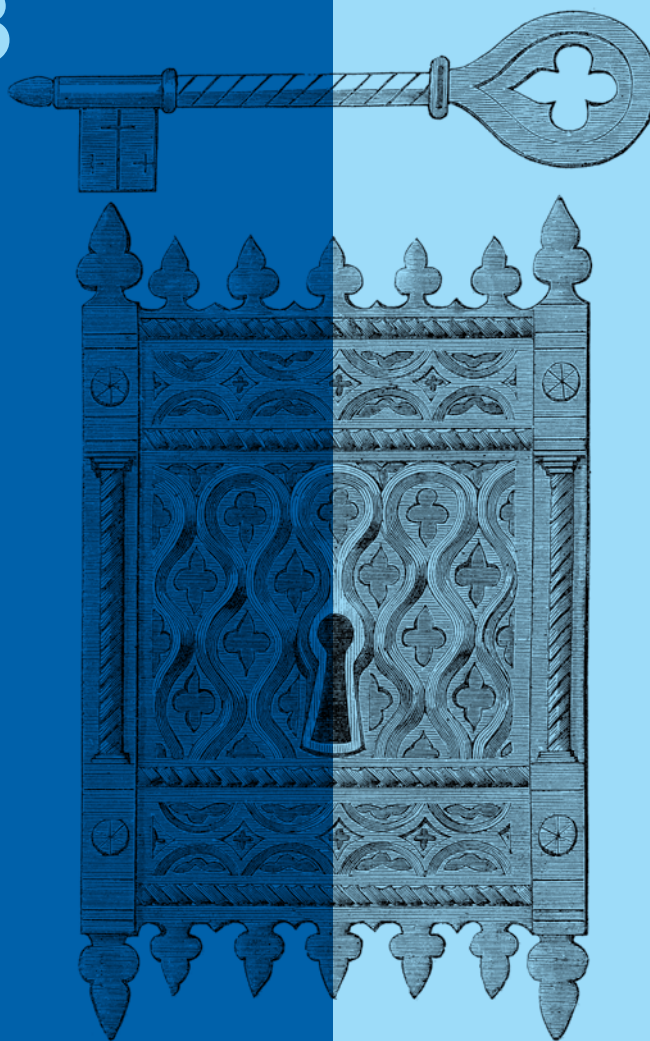


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 50 ТОМ 19
2023

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 6

Оптимальный метод диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом, а также пути ее коррекции

8

Эффект применения мелатонина в сочетании с модификацией образа жизни при ожирении на фоне десинхроноза

16

Основные критерии для старта медикаментозной терапии у пациентов с предиабетом и ожирением

36



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

метформин Сиофор®

500 мг · 850 мг · 1000 мг



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

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

**Благоприятно
воздействует
на липидный обмен¹**



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ^{1,2} ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ПРЕДИАБЕТЕ¹

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500, Сиофор® 850 и Сиофор® 1000.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск – М.: 2023

* В монотерапии. ** У пациентов с хронической болезнью почек или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска рекомендуется персонализированный подход.

Показания к применению (Сиофор® 500/850/1000): сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином; у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Взрослые. Монотерапия или в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами для перорального применения. Рекомендуемая начальная доза препаратов Сиофор® 500 и Сиофор® 850 составляет 2-3 таблетки в сутки, препарата Сиофор® 1000-1/2 таблетки в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 3-4 таблетки препарата Сиофор® 500, 2-3 таблетки препарата Сиофор® 850 мг или 2 таблетки препарата Сиофор® 1000. Максимальная суточная доза метформина составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Дети и подростки до 18 лет. Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. РЕКЛАМА.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.



Ознакомьтесь с полной информацией
о лекарственном препарате
Сиофор® 500/850/1000
ИСПОЛЬЗУЯ QR-КОД

Реклама

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»,
Россия, 123112, г. 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>

ДО 50% ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МОГУТ СТРАДАТЬ ОТ ФЕРМЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЖ¹

При СД 1 типа



30–50%

При СД 2 типа



20–30%

Пациенты с сахарным диабетом и ферментной недостаточностью ПЖ нуждаются в пожизненной ферментозаместительной терапии^{2,3}

Адекватная ФЗТ обеспечивает оптимальное усвоение пищи для полноценной жизнедеятельности пациентов^{2,3}



Полноценное усвоение жирорастворимых витаминов и микроэлементов^{2,3}



Устранение диспепсических симптомов, нормализация стула^{2,3}



Увеличение содержания витамина D в сыворотке крови для снижения повышенного риска переломов⁴

Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской гастроэнтерологической ассоциации^{2,3}

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

25 000 ЕД

На перекус/низкожировую пищу

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

40 000–50 000 ЕД

На основной прием пищи

ПЖ — поджелудочная железа, СД — сахарный диабет, ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

1. При сахарном диабете I типа вероятность возникновения ЭНПЖ составляет 30-50%, II типа — 20-30%. Capurso G. et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. Clin Exp Gastroenterol. 2019 Mar 21; 12: 129-139. 2. Клинические рекомендации «Хронический панкреатит», 2020 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером 273. 3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлбыстин А.В. с соавт. Рекомендации Российского гастроэнтерологического ассоциации по диагностике и лечению ЭНПЖ. РЭГК, 2018; 28(2): 72-100. 4. Ewald, N. et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. Diabetes Metab Res Rev 23, 386-391 (2007).

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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

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



Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 50.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 50.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клинические исследования

- М.Р. РАГИМОВ, Т.В. НИКОНОВА
Экзокринная недостаточность поджелудочной железы
при сахарном диабете: выбор оптимального метода
диагностики 8
- Ю.В. НЕЛАЕВА, О.Д. РЫМАР, А.А. НЕЛАЕВА,
И.М. ПЕТРОВ, А.А. ВОСТРИКОВА
Эффективность применения препарата мелатонина
в сочетании с модификацией образа жизни у лиц
с ожирением на фоне десинхроноза 16
- Д.Г. ГУСЕНБЕКОВА, А.С. АМЕТОВ, Т.В. ФИЛИППОВА
Влияние эмпаглифлозина на эпикардальный жир
у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением 26

Медицинский форум

- Когда начинать терапию предиабета 32
- Предиабет и ожирение: внимание врача
к главным критериям для старта терапии 36
- Пациент с диабетической полиневропатией:
не упустить время 40
- Аутоиммунные заболевания щитовидной железы
и сопутствующая патология:
трудности диагностики и лечения 44

Contents

Clinical Studies

- M.R. RAGIMOV, T.V. NIKONOVA
Exocrine Pancreatic Insufficiency
in Diabetes Mellitus:
Choosing the Optimal Diagnostic Method 8
- Ju.V. NELAEVA, O.D. RYMAR, A.A. NELAEVA,
I.M. PETROV, A.A. VOSTRIKOVA
The Effectiveness of the Use of Melatonin in Combination
with Lifestyle Modification in Obese Individuals Against
the Background of Desynchronosis 16
- D.G. GUSENBEKOVA, A.S. AMETOV, T.V. FILIPPOVA
Effect of Empagliflozin on Epicardial Fat in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity 26

Medical Forum

- When to Start Prediabetes Therapy 32
- Prediabetes and Obesity: Doctor's Attention
to the Main Criteria for Starting Therapy 36
- The Patient with Diabetic Polyneurapathy:
Not to Lose Time 40
- Autoimmune Diseases of Thyroid
and Accompanied Pathology:
Difficulties of Diagnosis and Treatment 44

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии^{*,2}
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 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 (α-липовой) 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.** Берлитион® 300 и Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) назначают внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг. Перед применением содержимое ампулы (24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться в течение около 6 ч. Курс лечения составляет 2-4 недели. Берлитион® 300 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) принимают внутрь, по 600 мг (соответствует 2 таблеткам препарата) 1 раз в сутки. Препарат принимают натощак, за 30 минут до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяется врачом. **Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога, рвота, боль в животе, диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: экзема. Со стороны обмена веществ: развитие гипогликемии (в связи с улучшением утилизации глюкозы), симптомы которой включают головокружение, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головную боль, расстройства зрения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница; системные аллергические реакции (вплоть до развития анафилактического шока)); аутоиммунный инсулиновый синдром у пациентов с сахарным диабетом, который характеризуется частыми гипогликемиями в условиях наличия аутоантител к инсулину. 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 25С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкции по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.
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., Kempner P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121.

* для в/в формы введения

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.

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-05-2022-v1-print Одобрено: сентябрь 2022

Реклама



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



¹ Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт
им. М.Ф. Владимирского

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр эндокринологии

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: выбор оптимального метода диагностики

М.Р. Рагимов, к.м.н.¹, Т.В. Никонова, д.м.н.²

Адрес для переписки: Магомедкерим Разинович Рагимов, tga.endocrine@gmail.com

Для цитирования: Рагимов М.Р., Никонова Т.В. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: выбор оптимального метода диагностики. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (50): 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-50-8-15

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) при сахарном диабете – общее название процесса мальабсорбции, вызванного неадекватной продукцией и сниженной активацией ферментов ацинарных клеток ПЖ, таких как амилаза, липаза и протеаза, необходимых для переваривания пищи. Экзокринная функция ПЖ может оцениваться с помощью прямых, непрямых и фекальных тестов. В большинстве исследований для оценки внешнесекреторной функции ПЖ использовали уровень панкреатической эластазы 1 (ПЭ-1). ЭНПЖ определяется при уровне фермента менее 200 мкг/г, а уровень ПЭ-1 менее 100 мкг/г требует особого внимания.

Цель исследования – изучить ассоциацию ЭНПЖ с сахарным диабетом и установить оптимальный метод ее диагностики.

Материал и методы. В исследование было включено 114 пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа, 59 – с СД 2 типа, 17 – с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA). Контрольную группу (КГ) составили 25 обследованных.

Лабораторное исследование включало определение ферментов ПЖ (ПЭ-1, амилазы панкреатической, липазы, альфа-амилазы, карбоангидразы 2, желчной соль-зависимой липазы, альфа-амилазы 2).

Результаты. ЭНПЖ, или внешнесекреторная недостаточность ПЖ, определяемая по уровню ПЭ-1 менее 200 мкг/г, статистически значимо чаще выявлялась при СД 1 типа и LADA, чем при СД 2 типа и в отсутствие диабета.

Группы СД 1 типа и LADA, СД 2 типа и КГ были сопоставимы по распространенности ЭНПЖ.

Выводы. При СД отмечается высокая встречаемость ЭНПЖ, а ПЭ-1 является одним из наиболее доступных и информативных ферментов для оценки внешнесекреторной функции ПЖ. Для коррекции ЭНПЖ показан панкреатин в минимикросферах в дозе 40 000–50 000 ЕД на основной прием пищи длительно или регулярными курсами.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 и 2 типов, ферменты поджелудочной железы, панкреатическая эластаза 1, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, латентный аутоиммунный диабет взрослых, панкреатин, минимикросферы

Введение

Поджелудочная железа (ПЖ) относится к железам смешанной секреции и выполняет одновременно эндо- и экзокринную функцию. Между экзокринной и эндокринной частями ПЖ существует тесное анатомо-физиологическое взаимодействие, поэтому нарушение функций одной из них всегда будет отражаться на функциях другой.

При сахарном диабете (СД) большинство исследований посвящены только эндокринному компоненту ПЖ. Работы о внешнесекреторной функции органа разнонаправленны и противоречивы.

Проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД в большинстве исследований обозначены как экзокринная недостаточность ПЖ (ЭНПЖ). Это общее название процесса мальабсорбции, вызванного



неадекватной продукцией и сниженной активацией ферментов ацинарных клеток ПЖ, таких как амилаза, липаза и протеаза, необходимых для переваривания пищи [1–3]. Экзокринная недостаточность ПЖ может быть первичной и вторичной. Первичная обусловлена нарушением или утратой функции самого органа, тогда как вторичная – нарушением условий работы ферментов в двенадцатиперстной кишке. При сахарном диабете чаще встречается первичная ЭНПЖ [4].

Экзокринная функция ПЖ может оцениваться с помощью прямых, непрямых и фекальных тестов. В большинстве исследований для определения внешнесекреторной функции ПЖ использовали уровень панкреатической эластазы 1 (ПЭ-1). Анализ уровня данного фермента имеет некоторые преимущества перед другими тестами ввиду отсутствия необходимости поддержания специальной диеты, а также высокой чувствительности при бессимптомных проявлениях патологии [5, 6]. Определение содержания ПЭ-1 возможно и без отмены ферментативной терапии вследствие специфичности по отношению к человеческой эластазе. В связи с этим данный анализ получил большее распространение в клинической практике [6–8]. Диагностируется ЭНПЖ при уровне ПЭ-1 менее 200 мкг/г. Особого внимания требует уровень ПЭ-1 менее 100 мкг/г. Результат может быть ложноаномальным при анализе водянистого кала, поэтому измерение должно проводиться на образце твердого или полутвердого кала.

Важно отметить, что в случае недоступности ПЭ-1 можно оценить нутритивный статус пациента. В него входят антропометрические показатели, клинические маркеры (абсолютное число лимфоцитов, концентрация гемоглобина), а также биохимические маркеры (общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин, железо, магний, цинк, жирорастворимые витамины, В₁₂, фолиевая кислота). В пользу ЭНПЖ может свидетельствовать наличие двух из трех составляющих: жалобы пациента/симптомы мальабсорбции, изменение нутритивных маркеров и снижение фекальной эластазы. Оценка нутритивного статуса также важна для контроля за эффективностью ферментозаместительной терапии [4].

При СД существует несколько возможных причин, способных объяснить возникновение ЭНПЖ, – отсутствие трофического действия инсулина и, возможно, глюкагона, а также соматостатина на ацинарные клетки, аутоиммунное повреждение островковых клеток, вызывающее разрушение как эндокринной, так и экзокринной ткани, жировая инфильтрация ткани ПЖ или снижение экзокринной секреции как осложнение диабетической нейропатии [1, 2].

Материал и методы

Всего в исследование было включено 190 пациентов с СД, из которых 114 – с СД 1 типа, 76 – с СД 2 типа. В соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999–2013 гг. диагнозы устанавливали по результатам лабораторных методов исследования и клинической картине.

В ходе предварительного обследования у 17 пациентов с изначальным диагнозом СД 2 типа были выявлены высокие уровни антител (АТ) к компонентам островковых клеток. Течение заболевания, в том числе на основании клинической картины, было идентифицировано как латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA). Согласно действующей классификации ВОЗ по СД, LADA не выделяется в отдельный тип диабета и многими исследователями расценивается как вариант течения аутоиммунного СД 1 типа. Пациенты с LADA (n = 17) не были исключены из исследования, поэтому была сформирована дополнительная группа – группа LADA. Контрольную группу (КГ) составили 25 здоровых добровольцев без ранее выявленных нарушений углеводного обмена.

Пациенты были разделены на группы с целью оценки зависимости и влияния длительности и возраста дебюта СД на структурно-функциональные изменения ПЖ (табл. 1 и 2).

Критерии соответствия

Критерии включения и исключения для лиц с СД 1 типа, LADA и СД 2 типа были одинаковыми.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 65 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 35 кг/м².

Критерии исключения:

- тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний ПЖ;
- онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе;
- период беременности и лактации;

Таблица 1. Количество пациентов в разных группах в зависимости от длительности СД

Длительность СД	Группа СД 1 типа (n = 114)		Группа LADA (n = 17)		Группа СД 2 типа (n = 59)	
	n	%	n	%	n	%
До года	20	18	5	29	13	22
1–5 лет	20	18	7	41	15	25
5–10 лет	17	15	5	29	14	24
10–15 лет	16	14	–	–	10	17
15–20 лет	18	16	–	–	7	12
Более 20 лет	23	20	–	–	–	–

Таблица 2. Количество пациентов в разных группах в зависимости от возраста дебюта СД

Возраст на момент дебюта СД	Группа СД 1 типа (n = 114)		Группа LADA (n = 17)		Группа СД 2 типа (n = 59)	
	n	%	n	%	n	%
1–10 лет	27	24	–	–	–	–
11–20 лет	28	25	–	–	–	–
21–30 лет	29	25	–	–	–	–
31–40 лет	30	26	3	18	31	53
41–50 лет	–	–	6	35	20	34
51–60 лет	–	–	7	41	8	14
61–70 лет	–	–	1	6	–	–



- наличие в диагнозе гастроинтестинальной формы автономной диабетической нейропатии.

Критерии включения и исключения для лиц контрольной группы были следующие.

Критерии включения:

- отсутствие ранее известных нарушений углеводного обмена;
- возраст от 18 до 65 лет;
- ИМТ от 18 до 35 кг/м².

Критерии исключения:

- тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний ПЖ;
- онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе;
- период беременности и лактации;
- уровень АТ к компонентам островковых клеток (АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8), тирозинфосфатазе (IA-2), глутаматдекарбоксилазе (GAD), поверхностным антигенам (ICA)) выше референсного интервала;
- выявленные нарушения углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) более 6,0% или значения глюкозы венозной крови более 6,1 ммоль/л).

Определение антропометрических показателей

Для всех пациентов проведены оценка антропометрических показателей (рост и масса тела) утром натощак, а также сбор данных о длительности и возрасте дебюта диабета.

Рост измеряли с точностью до 0,1 см, массу тела – с точностью до 0,1 кг. Индекс массы тела рассчитывали по соотношению массы тела, выраженной в килограммах, к квадратному значению роста, выраженному в метрах (кг/м²). Расчет площади поверхности тела (ППТ) осуществлялся по формуле Мостеллера.

Оценка уровня ферментов поджелудочной железы

Лабораторное исследование включало определение уровня ферментов ПЖ (ПЭ-1, амилазы панкреатической (АП), липазы, альфа-амилазы (А-А), карбоангидразы 2 (КА-2), желчной соль-зависимой липазы (ЖСЗЛ), альфа-амилазы 2 (А-А-2)). Взятие образцов проводилось из кубитальной вены строго утром натощак. За весь период работы оборудование, методики и производители реагентов не менялись.

Определение уровня ПЭ-1 осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием поликлональных антител, распознающих эпитопы эластазы (Bioserv Diagnostics GmbH, Германия). Уровни АП, А-А и липазы измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott, США). Уровни А-А-2, КА-2, ЖСЗЛ определяли с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Cloud-Close Corp (Китай).

В норме уровень ПЭ-1 должен составлять не менее 200 мкг/г кала. При легкой степени панкреатической недостаточности наблюдаются значения в диапазоне от 100 до 200 мкг/г, при тяжелой – менее 100 мкг/г. Референсные значения для АП составили 9–53 Ед/л, липазы – 13–60 Ед/л, А-А – 25–125 Ед/л.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ STATISTICA (StatSoft inc., США, версия 13.0) и вебсайта VassarStats (vassarstats.net). Распределение количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1; Q3]). Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Частота распределения признаков оценивалась с помощью точного теста Фишера, хи-квадрат Пирсона и теста Фримана – Холтона. Для расчета доверительного интервала (ДИ) применялся метод Уилсона. Сравнение по количественным признакам проводили с использованием критериев Краскела – Уоллиса с тремя группами сравнения и более и U-теста Манна – Уитни для сравнения двух групп. С целью оценки межгрупповых различий применялся критерий Данна. Для установления корреляционной связи проводился ранговый корреляционный анализ Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, а значения p в диапазоне между вычисленными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. Применялись post-hoc-тесты.

Результаты

Лица мужского пола преобладали в группах СД 1 типа и СД 2 типа, а женского – в группах LADA и КГ (табл. 3). Статистически значимые различия по возрасту, ИМТ и ППТ выявлены между пациентами с СД 1 типа, LADA, СД 2 типа и относительно здоровыми лицами, а также по возрасту дебюта СД 1 типа, LADA и СД 2 типа.

Пациенты с LADA были статистически значимо старше, чем больные СД 1 и 2 типов, а также лица в КГ. Кроме того, страдающие СД 2 типа оказались статистически значимо старше, чем лица с СД 1 типа и относительно здоровые лица. При сравнении возраста в группе СД 1 типа и КГ статистически значимых различий не обнаружено.

Дебют СД 1 типа приходился на более ранний возраст по сравнению с возрастом дебюта СД 2 типа и LADA. При сравнении возраста дебюта СД 2 типа и LADA статистически значимых различий выявлено не было.

Установлено, что ИМТ у пациентов с СД 2 типа был статистически значимо больше, чем у больных СД 1 типа, LADA и лиц КГ.

Показано, что ППТ у пациентов с СД 2 типа была статистически значимо больше, чем у лиц с СД 1 типа, LADA и КГ. При сравнении значений ИМТ и ППТ при СД 1 типа, LADA и у относительно здоровых лиц статистически значимых различий не обнаружено.

Исследуемые группы были сопоставимы по уровням ЖСЗЛ, КА-2, А-А-2, липазы и А-А (табл. 4). В ходе проведенного анализа выявлены статистически значимые различия значений ПЭ-1 и АП при СД 1 типа, LADA, СД 2 типа и в отсутствие указанной патологии. Значения ПЭ-1 и АП в КГ были статистически значимо выше, чем таковые в группах СД 1 типа, LADA



Таблица 3. Общая характеристика обследованных пациентов и относительно здоровых лиц

Показатель	Группа СД 1 типа (n = 114)	Группа LADA (n = 17)	Группа СД 2 типа (n = 59)	Контрольная группа (n = 25)	p, ANOVA K-W, p, d-тест
	1	2	3	4	
Мужчины, n (%)	59 (52%)	5 (29%)	31 (53%)	8 (32%)	–
Возраст, лет	30,6 [26,4; 36,4]	59,1 [52,7; 62,6] ^{1,3,4}	47,8 [42,8; 53,6] ^{1,4}	28,8 [26,7; 38,4]	< 0,001 1–2: < 0,001 1–3: < 0,001 2–3: 0,006 2–4: < 0,001 3–4: < 0,001
Возраст дебюта СД, лет	19,5 [12; 26]	48 [41; 57] ¹	40 [37; 44] ¹	–	0,0012 1–2: < 0,001 1–3: < 0,001
ИМТ, кг/м ²	22,95 [20,9; 25,4]	23,4 [21,0; 26,8]	28,8 [26,6; 30,2] ^{1,2,3}	23,2 [21,4; 25,8]	< 0,001 1–3: < 0,001 2–3: 0,001 3–4: < 0,001
ППТ, м ²	1,78 [1,66; 1,90]	1,78 [1,61; 1,88]	1,98 [1,89; 2,00] ^{1,2,3}	1,74 [1,68; 1,92]	< 0,001 1–3: < 0,001 2–3: < 0,001 3–4: < 0,001

¹ Данный показатель статистически значимо больше, чем при СД 1 типа (критерий Данна).

² Данный показатель статистически значимо больше, чем при LADA (критерий Данна).

³ Данный показатель статистически значимо больше, чем при СД 2 типа (критерий Данна).

⁴ Данный показатель статистически значимо больше, чем в КГ (критерий Данна).

Примечание: применен критерий Краскела – Уоллиса, а для множественных сравнений – критерий Данна, после применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/4 = 0,0125$, результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий.

Таблица 4. Анализ уровня ферментов поджелудочной железы

Показатель	Группа СД 1 типа (n = 114)	Группа LADA (n = 17)	Группа СД 2 типа (n = 59)	Контрольная группа (n = 25)	p, ANOVA K-W, p, d-тест
	1	2	3	4	
ПЭ-1, мкг/г	232,7 [189,4; 289,3]	204,7 [180,6; 298,4]	254,3 [231,8; 300,5]	345,6 [290,8; 384,6] ^{1,2,3}	< 0,001 1–4: 0,001 2–4: < 0,001 3–4: 0,001
ЖСЗЛ, нг/мл	0,33 [0,22; 0,49]	0,40 [0,20; 0,46]	0,34 [0,23; 0,49]	0,22 [0,17; 0,35]	0,156
КА-2, нг/мл	221 [91; 432]	188,5 [71,0; 1295,5]	313 [143,5; 760,5]	267,5 [172; 446]	0,090
А-А-2, нг/мл	77,4 [25,1; 181,6]	120,1 [44,0; 303,15]	54,5 [47,5; 169,0]	57,9 [23,7; 161,0]	0,068
АП, Ед/л	18,2 [13,0; 27,4]	19,1 [15,5; 26,4]	21,5 [11,9; 32,7]	32,3 [23,5; 41,0] ^{1,3}	< 0,001 1–4: < 0,001 2–4: 0,003 3–4: 0,026
Липаза, Ед/л	30,7 [19,4; 40,5]	27,9 [20,6; 34,1]	32,1 [22,4; 43,2]	36,2 [25,7; 48,2]	0,071
А-А, Ед/л	56,1 [40,4; 77,7]	43,8 [35,1; 68,9]	56,4 [41,8; 72,2]	67,6 [49,2; 81,3]	0,469

¹ Данный показатель статистически значимо больше, чем при СД 1 типа (критерий Данна).

² Данный показатель статистически значимо больше, чем при LADA (критерий Данна).

³ Данный показатель статистически значимо больше, чем при СД 2 типа (критерий Данна).

Примечание: после применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/7 = 0,0071$, результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий.



Таблица 5. Частота встречаемости внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Показатель	Группа СД 1 типа (n = 114)		Группа LADA (n = 17)		Группа СД 2 типа (n = 59)		Контрольная группа (n = 25)		p, ТКФ ₂ p, ТКФ
	1		2		3		4		
	%	n	%	n	%	n	%	n	
	40	46	41	7	17	10	0	0	
ЭНПЖ (ПЭ-1 < 200 мкг/г)	95% ДИ 31–50	95% ДИ 19–67	95% ДИ 9–29	95% ДИ 0–17	< 0,001 1–3: 0,001 1–4: < 0,001 2–3: 0,041 2–4: < 0,001				

Примечание: применен тест Фримана – Холтона (ТКФ₂), применен точный критерий Фишера (ТКФ), результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий.

Таблица 6. Значения лабораторных показателей при наличии и отсутствии ЭНПЖ у пациентов с СД 1 типа

Показатель	ПЭ-1 > 200 мкг/г (n = 68)	ПЭ-1 < 200 мкг/г (n = 46)	p, M-W U-тест
АП, Ед/л	18,2 [13,8; 28,3]	17,2 [10,0; 25,1]	0,192
А-А, Ед/л	57,2 [39,8; 81,5]	49,3 [45,6; 76,4]	0,613
Липаза, Ед/л	32,5 [20,7; 40,5]	30,7 [18,5; 40,0]	0,605
ЖСЗЛ, нг/мл	0,32 [0,22; 0,48]	0,35 [0,23; 0,52]	0,592
КА-2, нг/мл	225 [91; 382]	216 [84; 446]	0,820
А-А-2, нг/мл	102,5 [31,2; 181,6]	46,9 [22,6; 207,4]	0,203

Примечание: после применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/6 = 0,083$.

Таблица 7. Зависимость уровня ферментов поджелудочной железы от длительности СД

Показатель	Длительность					
	СД 1 типа (n = 114)		СД 2 типа (n = 59)		LADA (n = 17)	
	r	p	r	p	r	p
ПЭ-1	-0,261	0,019	-0,226	НЗ	-0,192	НЗ
КА-2	-0,248	0,024	-0,219	НЗ	-0,020	НЗ
ЖСЗЛ	0,155	НЗ	-0,061	НЗ	-0,562	НЗ
А-А-2	-0,120	НЗ	0,054	НЗ	-0,041	НЗ
АП	-0,246	0,010	-0,090	НЗ	0,058	НЗ
Липаза	0,120	НЗ	0,129	НЗ	0,130	НЗ
А-А	0,059	НЗ	-0,123	НЗ	-0,076	НЗ

Примечание: r – коэффициент корреляции, НЗ – не значимо, проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена, после применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/7 = 0,0071$, значения r в диапазоне от 0,0071 до 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция, значения r более 0,05 не приведены в таблице.

Таблица 8. Анализ различий уровней ПЭ-1, КА-2 и АП в зависимости от длительности СД 1 типа

Показатель	До года (n = 20)	1–5 лет (n = 20)	5–10 лет (n = 17)	10–15 лет (n = 16)	15–20 лет (n = 18)	Более 20 лет (n = 23)	p, ANOVA K-W, p, d-тест
ПЭ-1, мкг/г	284,9 [220,0; 310,0]	219,0 [196,9; 322,3]	217,0 [190,3; 280,7]	211,0 [189,3; 248,5]	240,5 [192,3; 270,1]	207,8 [141,5; 270,8]	0,156
КА-2, нг/мл	458 [184; 893]	221 [174; 410]	238 [70; 330]	335 [132; 683]	122,5 [56,0; 950,0]	169 [74; 248]	0,515
АП, Ед/л	18,2 [15,9; 28,8]	22,4 [17,0; 40,3]	21,8 [13,5; 28,1]	14,7 [10,3; 29,0]	14,6 [12,6; 19,4]	16,4 [11,4; 21,2]	0,240

Примечание: применен критерий Краскела – Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна, после применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/3 = 0,017$.

и СД 2 типа. Статистически значимых различий по уровню ПЭ-1 и АП между группами СД 1 типа, LADA и СД 2 типа не установлено.

При анализе данных обнаружено, что ЭНПЖ, или внешнесекреторная недостаточность ПЖ, определяемая по уровню ПЭ-1 менее 200 мкг/г, статистически значимо чаще встречалась при СД 1 типа и LADA, чем при СД 2 типа и в отсутствие диабета (табл. 5). Группы СД 1 типа, LADA и СД 2 типа, а также КГ были сопоставимы по распространенности ЭНПЖ.

У пациентов с СД 1 типа при ПЭ-1 более или менее 200 мкг/г не выявлено статистически значимых различий уровней других ферментов ПЖ (табл. 6).

Проведенный с целью оценки влияния длительности течения СД на уровень ферментов ПЖ корреляционный анализ показал отсутствие статистически значимой связи, однако наблюдалась статистическая тенденция к корреляции между уровнями ПЭ-1, КА-2, АП и длительностью СД 1 типа (табл. 7).

С учетом выявленной статистической тенденции был проведен межгрупповой анализ данных показателей в зависимости от длительности заболевания, однако статистически значимых различий получено не было (табл. 8).

При СД 1 типа выявлена статистическая тенденция к корреляционной связи между уровнями АП и липазы и возрастом дебюта заболевания (табл. 9).

Уровень АП при возрасте дебюта СД 1 типа от года до десяти лет был статистически значимо ниже, чем при дебюте заболевания с 21 года до 30 лет (табл. 10).

Обсуждение

Причиной отсутствия общего систематизированного подхода к диагностике экзокринной функции ПЖ при СД является недостаточный объем проведенных в нашей стране исследований, посвященных данной проблеме. Подобная ситуация складывается и во всем мире. Так, проведен ряд исследований внешнесекреторной функции ПЖ при СД, однако они разнонаправлены и их результаты противоречивы. Не до конца определены критерии оценки структурных и функциональных изменений экзокринной части ПЖ.

По большей части обследование пациентов с СД ограничивалось определением нескольких ферментов ПЖ и проведением ультразвукового исследования. Однако клиническая симптоматика развивается лишь при снижении экзокринной функции более чем



на 90%. Зачастую недостаточное усвоение питательных веществ, вызванное снижением функции ПЖ, может быть причиной нарушения углеводного обмена, а именно развития эпизодов гипогликемии.

За последние пять – семь лет большое количество исследователей по всему миру обращают внимание на проблему нарушения экзокринной функции ПЖ при СД. В большинстве научных трудов термин ЭНПЖ применяется к ситуации, сопровождающейся снижением уровня панкреатической (фекальной) эластазы 1 менее 200 мкг/г кала. Уровень ПЭ-1 более 200 мкг/г исключает ЭНПЖ при СД с высоким отрицательным прогностическим значением, однако уровень менее указанного порога связан с ложноположительными показателями вплоть до 11% случаев [2, 5, 9, 10]. Установлено, что распространенность ЭНПЖ у пациентов с СД 1 типа варьируется от 25 до 59%, при этом у 11–30% уровень ПЭ-1 составляет менее 100 мкг/г, что свидетельствует о выраженной степени внешнесекреторной недостаточности [2, 5, 11–13].

В нашем исследовании снижение значения ПЭ-1 менее 200 мкг/г выявлено у 40% пациентов с СД 1 типа, у 41% – с LADA, у 17% – с СД 2 типа. В КГ нарушений экзокринной функции ПЖ не обнаружено. Уровни ПЭ-1 и АП в группах СД 1 типа, LADA и СД 2 типа также были ниже, чем в КГ, но сопоставимыми между первыми тремя. Однако уровни ЖСЗЛ, КА-2, А-А-2, липазы и А-А при СД были аналогичны таковым в отсутствие диабета.

Последствиями внешнесекреторной недостаточности ПЖ являются нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), дефицит кальция, фолиевой кислоты, магния, тиамина и цинка, а также более высокая частота эпизодов постпрандиальной гипогликемии по сравнению с пациентами без ЭНПЖ [14, 15].

В целом связь между экзокринной функцией ПЖ и СД 1 типа остается неясной. Распространенность внешнесекреторной недостаточности ПЖ, определяемая прямыми или косвенными функциональными пробами, действительно выше у пациентов с СД 1 типа, чем у относительно здоровых лиц. Однако изменения со стороны экзокринной части ПЖ могут предшествовать возникновению СД 1 типа. Это позволяет предположить, что экзокринная и эндокринная дисфункции могут иметь сходный патогенез [2, 16, 17].

Ацинарные клетки содержат гранулы зимогена, в которых хранятся несколько проферментов, таких как протеазы, липазы и амилазы. После расщепления и попадания в проток поджелудочной железы они достигают двенадцатиперстной кишки в активной форме. Существует мнение, что у пациентов с СД 1 типа нарушен данный физиологический процесс [18]. В одном из исследований сообщалось о связи между ЭНПЖ при СД и изменением состава и разнообразия кишечной микробиоты. Так, *Prevotella* и *Bacteroides* чаще обнаруживались у больных со сниженной экзокринной функцией ПЖ

Таблица 9. Корреляционный анализ зависимости уровня ферментов поджелудочной железы от возраста дебюта СД

Показатель	Возраст дебюта					
	СД 1 типа (n = 114)		LADA (n = 17)		СД 2 типа (n = 59)	
	r	p	r	p	r	p
ПЭ-1	0,219	НЗ	-0,332	НЗ	-0,227	НЗ
ЖСЗЛ	-0,071	НЗ	0,211	НЗ	0,147	НЗ
А-А-2	-0,124	НЗ	-0,228	НЗ	0,156	НЗ
АП	0,373	0,025	0,003	НЗ	-0,072	НЗ
Липаза	0,336	0,016	-0,231	НЗ	-0,119	НЗ
А-А	0,014	НЗ	-0,046	НЗ	-0,131	НЗ

Примечание: r – коэффициент корреляции, НЗ – не значимо, проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена, после применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/6 = 0,083$, значения p в диапазоне от 0,0083 до 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция, значения p более 0,05 не приведены в таблице.

Таблица 10. Анализ уровней АП и липазы в зависимости от возраста дебюта СД 1 типа

Показатель	1–10 лет (n = 27)	11–20 лет (n = 28)	21–30 лет (n = 29)	31 год и старше (n = 30)	p, ANOVA K-W, p, d-тест
	1	2	3	4	
АП, Ед/л	13,2 [10,7; 19,4]	18,5 [15,0; 29,4]	23,5 [16,4; 30,4] ¹	17,1 [12,6; 21,8]	0,007 1–3: 0,007
Липаза, Ед/л	28,1 [20,4; 42,5]	36,4 [19,6; 43,1]	28,4 [19,0; 40,5]	29,9 [18,5; 40,1]	0,890

¹ Данный показатель статистически значимо больше, чем в группе с длительностью СД 1 типа от одного года до десяти лет (критерий Данна).

Примечание: применен критерий Краскела – Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна, после применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/4 = 0,0125$, значения p в диапазоне от 0,0125 до 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция, результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий.

в сочетании с СД [19]. Гипотеза о том, что внешнесекреторная недостаточность ПЖ является результатом осложнения микроангиопатии, исследуется с 1960-х гг. [20]. Ряд симптомов, связанных со снижением экзокринной функции ПЖ, схож с проявлениями гастроинтестинальной формы автономной диабетической нейропатии. Такие симптомы, как ощущение переполнения желудка после приемов пищи, тошнота, чередование диареи и запоров, ночная диарея, зачастую могут иметь место и при внешнесекреторной недостаточности ПЖ. ЭНПЖ может быть как причиной, так и следствием диабетической нейропатии [11, 21]. В других работах описана связь между ангиопатиями и наличием ЭНПЖ, определяемой по уровню ПЭ-1 [21, 23].

Корреляция внешнесекреторной недостаточности ПЖ с длительностью СД как подтверждается [24, 25], так и опровергается [26, 27]. Мнение зарубежных авторов также противоречиво в отношении корреляции между значениями ИМТ и ЭНПЖ [2, 25, 27]. Нами отмечена тенденция к обратной корреляции уровней ПЭ-1, КА-2, АП с длительностью СД 1 типа, однако при сравнении данных показателей в группах



в зависимости от длительности заболевания статистически значимых различий не получено. В ходе исследования зафиксирована тенденция к снижению уровней АП и липазы с увеличением возраста дебюта СД 1 типа. Уровень АП у пациентов с дебютом СД 1 типа в возрасте до десяти лет был меньше, чем у лиц с дебютом заболевания после 20 лет.

Снижение экзокринной функции ПЖ при СД примерно в два – четыре раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, что, по мнению зарубежных ученых, может быть обусловлено более частым употреблением алкоголя среди мужской когорты и, как следствие, развитием субклинического хронического панкреатита [13, 24, 25]. Однако существует мнение об отсутствии корреляции между развитием внешнесекреторной недостаточности ПЖ и полом пациентов [27]. Некоторые авторы не связывают употребление алкоголя и табака с развитием экзокринной дисфункции у пациентов с СД 1 типа [12, 27].

Необходимость определения при СД нарушений экзокринного компонента ПЖ, для которых наличие сопутствующей клинической симптоматики считается редким и нехарактерным признаком, является задачей не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов, диабетологов. Данная необходимость – отражение сложной связи между эндокринными и экзокринными нарушениями, затрагивающими поджелудочную железу и, безусловно, влияющими друг на друга, ведь до конца еще непонятно, какое из этих нарушений является первичным.

Сегодня для коррекции ЭНПЖ показан панкреатин в минимикросферах, менее 2 мм, в дозе 40 000–50 000 ЕД на основной прием пищи и в дозе 10 000–25 000 ЕД на перекус. Длительность терапии определяется типом панкреатической недостаточности. Так, при первичной ЭНПЖ, что наиболее характерно при СД 1 и 2 типов, показана пожизненная терапия минимикросферами панкреатина, при вторичной ЭНПЖ, которая, как правило, отмечает-

ся при СД 2 типа, – терапия регулярными курсами от 30 дней. В сложных, неоднозначных ситуациях возможна эмпирическая ферментозаместительная терапия на срок четыре – шесть недель. Ответ на терапию будет являться дополнительным подтверждением диагноза. В этот период будет возможность облегчить состояние пациента и провести всю необходимую диагностику ЭНПЖ. Контроль терапии осуществляется каждые шесть месяцев с оценкой клинической картины и нутритивных маркеров. Денситометрия проводится один раз в год.

Выводы

На сегодняшний день ПЭ-1 является одним из наиболее доступных и информативных ферментов для определения внешнесекреторной функции ПЖ. При сахарном диабете особое внимание следует обращать на экзокринную функцию ПЖ ввиду возможности развития эпизодов гипогликемии после приемов пищи.

Сниженная экзокринная функция поджелудочной железы отмечается не только при длительном течении СД, но и при его стаже менее года. Выявлена также тенденция к более низким значениям ферментов ПЖ у пациентов с дебютом СД 1 типа в более раннем возрасте. При LADA и СД 2 типа аналогичной корреляции не прослеживается. ❁

Источник финансирования

Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда № 17-75-30035

«Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Литература

1. Рагимов М.Р., Никонова Т.В., Марченко Е.В. и др. Клинический случай экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентки с сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2023; 26 (1): 93–97.
2. Alexandre-Heymann L., Mallone R., Boitard C., et al. Structure and function of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2019; 20 (2): 129–149.
3. Cade J.E., Hanison J. The pancreas. Anaesth. Intensive Care Med. 2017; 18 (10): 527–531.
4. Шестакова М.В., Маев И.В., Аметов А.С. и др. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа. Сахарный диабет. 2023; 26 (2): 215–224.
5. Radlinger B., Ramoser G., Kaser S. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes. Curr. Diab. Rep. 2020; 20 (6): 18.
6. Piciocchi M., Capurso G., Archibugi L., et al. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. Int. J. Endocrinol. 2015; 2015: 595649.
7. Phillips M.E., Hopper A.D., Leeds J.S., et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. BMJ Open Gastroenterol. 2021; 8 (1): e000643.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобистин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (2): 72–100.
9. Tod J., Fine D. Fecal elastase: a useful test for pancreatic insufficiency? Dig. Dis. Sci. 2010; 55 (10): 2709–2711.



10. Forsmark C.E. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.* 2018; 16 (3): 306–315.
11. Shivaprasad C., Pulikkal A.A., Kumar K.M.P. Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetics of Indian origin. *Pancreatol.* 2015; 15 (6): 616–619.
12. Bolado F., Prieto-Martínez C., Ruiz-Clavijo D., et al. 918 low levels of pancreatic elastase-1 may not reflect exocrine pancreatic insufficiency in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2015; 148 (4): S-174.
13. Vanga R.R., Tansel A., Sidiq S., et al. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16 (8): 1220–1228.e4.
14. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – breaking the myths. *BMC Med.* 2017; 15 (1): 29.
15. Perbtani Y., Forsmark C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res.* 2019; 8: F1000.
16. Hardt P.D., Ewald N., Bröckling K., et al. Distinct autoantibodies against exocrine pancreatic antigens in European patients with type 1 diabetes mellitus and nonalcoholic chronic pancreatitis. *JOP.* 2008; 9 (6): 683–689.
17. Yamada E., Hiraoka T., Miyazaki T., et al. Diabetes as first manifestation of autoimmune pancreatitis. *Am. J. Med. Sci.* 2017; 353 (5): 498–499.
18. Li X., Campbell-Thompson M., Wasserfall C.H., et al. Serum trypsinogen levels in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40 (4): 577–582.
19. Frost T., Kacprowski M., Rühlemann F., et al. Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity. *Gastroenterology.* 2019; 156 (4): 1010–1015.
20. Lazarus S.S., Volk B.W. Pancreas in maturity-onset diabetes. Pathogenetic considerations. *Arch. Pathol.* 1961; 71: 44–59.
21. Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R., et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med. J. Aust.* 2010; 193 (8): 461–467.
22. Altay M. Which factors determine exocrine pancreatic dysfunction in diabetes mellitus? *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (22): 2699–2705.
23. Larger E., Philippe M.F., Barbot-Trystram L., et al. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabet. Med.* 2012; 29 (8): 1047–1054.
24. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (42): 7258–7266.
25. Rathmann W., Haastert B., Icks A., et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001; 36 (10): 1056–1061.
26. Kangra R.N., Ignjatovic S.D., Dragasevic M.M., et al. Pancreatic elastase levels in feces as a marker of exocrine pancreatic function in patients with diabetes mellitus. *Lab. Med.* 2016; 47 (2): 140–148.
27. Cavalot F., Bonomo K., Perna P., et al. Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual beta-cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2004; 27 (8): 2052–2054.

Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: Choosing the Optimal Diagnostic Method

M.R. Ragimov, PhD¹, T.V. Nikonova, MD, PhD²

¹ *Moscow Regional Research and Clinical Institute*

² *National Medical Research Center for Endocrinology*

Contact person: Magomedkerim R. Ragimov, tga.endocrine@gmail.com

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in diabetes mellitus is the general name for the malabsorption process caused by inadequate production and reduced activation of pancreatic acinar enzymes, such as amylase, lipase and protease, necessary for the digestion of meal. Exocrine pancreatic function can be assessed mainly using invasive, non-invasive and fecal tests. Most studies have used pancreatic elastase-1 (PE-1) levels to assess pancreatic exocrine function. EPI is determined when the enzyme level is less than 200 µg/g, and the level of PE-1 is less than 100 µg/g requires special attention.

Objective – to study the association between EPI and diabetes mellitus and to find EPI optimal diagnostic instruments.

Material and methods. The study included 114 patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), 59 with type 2 diabetes mellitus (T2DM), 17 with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). The control group (CG) consisted of 25 subjects. Laboratory examination included the determination of: pancreatic enzymes (PE-1, pancreatic amylase, lipase, alpha-amylase, carbonic anhydrase-2, bile salt-dependent lipase, alpha-amylase-2).

Results. EPI, or exocrine pancreatic insufficiency, defined by the level of PE-1 less than 200 µg/g, was statistically significantly more often detected in T1DM and LADA than in T2DM and in the CG. Groups DM1 and LADA, DM2 and CG were comparable to each other in terms of the prevalence of EPI.

Conclusions. In diabetes, there is a high prevalence of EPI, and PE-1 is one of the most accessible and informative enzymes for determining the exocrine function of the pancreas.

Keywords: type 1 and 2 diabetes mellitus, pancreatic enzymes, pancreatic elastase 1, exocrine pancreatic insufficiency, latent autoimmune diabetes of adult, pancreatin, minimicrospheres



¹ Тюменский
государственный
медицинский
университет

² Научно-
исследовательский
институт терапии
и профилактической
медицины – филиал
Федерального
исследовательского
центра
Института
цитологии и генетики
Сибирского отделения
Российской
академии наук

Эффективность применения препарата мелатонина в сочетании с модификацией образа жизни у лиц с ожирением на фоне десинхроноза

Ю.В. Нелаева, к.м.н.¹, О.Д. Рымар, д.м.н.², А.А. Нелаева, д.м.н., проф.¹,
И.М. Петров, д.м.н., проф.¹, А.А. Вострикова¹

Адрес для переписки: Юлия Валерьевна Нелаева, khasanova76@mail.ru

Для цитирования: Нелаева Ю.В., Рымар О.Д., Нелаева А.А. и др. Эффективность применения препарата мелатонина в сочетании с модификацией образа жизни у лиц с ожирением на фоне десинхроноза. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (50): 16–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-50-16-24

Цель – оценить эффект применения препарата мелатонина в сочетании с модификацией образа жизни у пациентов с ожирением на фоне десинхроноза.

Материал и методы. В исследование включены 80 пациентов с десинхронозом, идентичные по возрасту – $53,61 \pm 2,57$ (доверительный интервал (ДИ) 52,33–54,89) года, индексу массы тела – $31,48 \pm 0,80$ (ДИ 31,08–31,88) кг/м², окружности талии – $94,72 \pm 8,03$ (ДИ 90,73–98,71) см. С использованием метода конвертов больные рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения 2018 г. в обеих группах проводилась модификация образа жизни. Помимо этого в первой группе ($n = 40$) осуществлялась коррекция препаратом мелатонина (Мелаксен®) в дозе 3 мг в течение трех месяцев. Режим применения – по одной таблетке в день в 22:00.

Результаты. По истечении 12 недель на фоне модификации образа жизни в сочетании с применением препарата мелатонина (Мелаксен®) у 85% исследуемых повысилась эффективность сна, характеризующаяся увеличением его продолжительности с $6,5 \pm 0,25$ до $7,5 \pm 0,25$ часа, более ранним пробуждением – в среднем на 30 минут раньше, сокращением латентности сна на 15 ± 10 минут, изменением времени приема пищи – смещением завтрака и ужина на более ранние часы, что сократило объем и калорийность пищи в вечернее время и привело к достоверному снижению массы тела (индекс массы тела – $28,54 \pm 0,82$ (28,13–28,96) кг/м² ($p < 0,05$)) и окружности талии – $86,11 \pm 8,77$ (81,75–90,47) см ($p < 0,05$).

Заключение. Коррекция десинхроноза препаратом мелатонина Мелаксен® в сочетании с модификацией образа жизни позволяет достичь положительных результатов в виде улучшения параметров сна и снижения массы тела. Это обосновывает возможность его применения у лиц с ожирением в профилактических и лечебных целях.

Ключевые слова: ожирение, хронотип, циркадианный ритм, десинхроноз, хронобиотик

Введение

В течение последних десятилетий неуклонно растет численность лиц с избыточной массой тела. Согласно отчету Всемирной федерации по борьбе с ожирением 2023 г., при сохраняющейся тенденции к 2035 г. у 51% населения будет иметь место избыток веса или ожирение [1]. По данным Росстата, в настоящее время более чем у 28 млн (24,1%) взрослого населения России индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м² [2]. Статистические прогнозы неутешительны, так как множество исследований подтверждают связь ожирения

с отягощенным течением хронических заболеваний. Пациенты с ожирением подвержены высокому кардио-метаболическому риску и смерти от злокачественных новообразований [3, 4]. Очевидно, что необходимы дальнейший поиск современных способов коррекции избыточной массы тела и разработка новых эффективных методов профилактики ожирения.

Одним из неблагоприятных факторов метаболического риска является нарушение качества сна, приводящее к изменению основного циркадианного ритма «сон – бодрствование», в котором ключевым хронобиоти-



ком является гормон мелатонин. Несмотря на то что открытие мелатонина произошло в 50-х гг. прошлого века, изучение механизмов его действия на организм продолжается. Так, известны эффекты препарата экзогенного синтетического мелатонина в онкологической, кардиологической, эндокринологической и неврологической практике [5]. Положительное воздействие мелатонина при многих хронических заболеваниях обусловлено его антиоксидантным, антистрессовым, иммуномодулирующим, липидокорректирующим и вегетостабилизирующим свойствами. Отсутствие или уменьшение амплитуды колебаний мелатонина может привести к аритмичности часовых генов.

В настоящее время рассогласование биологических ритмов определяется как десинхроноз. Современные исследования подтверждают связь десинхроноза с развитием инсулинорезистентности, прогрессированием нарушений углеводного и липидного обменов, усугублением эндотелиальной дисфункции и развитием оксидативного стресса [6, 7].

Доказана ассоциация циркадианной системы с регуляцией энергетического баланса и пищевого поведения [8]. По данным ряда авторов, ритм приема пищи контролируется циркадианными часами и синхронизирован с циклом «сон – бодрствование», а гипомелатонинемия провоцирует повышение аппетита, нарушение пищевого поведения по типу компульсивного переедания или синдрома ночной еды [9, 10].

Изучение хронобиологической составляющей у лиц с ожирением представляет особый интерес, так как позволит разработать новые методы коррекции данного состояния. Модификация образа жизни при десинхронозе облегчит путь пациента к снижению массы тела, в то же время нормализация циркадианных ритмов повысит эффективность сна, изменит пищевое поведение и обеспечит приверженность к соблюдению рекомендаций по диете.

Установлено, что введение экзогенного мелатонина является безопасным для человека и не сопровождается развитием нежелательных реакций [11]. Однако на сегодняшний день полученные в отношении клинического применения мелатонина данные не являются окончательными и требуют дальнейшего развития.

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности применения препарата мелатонина в сочетании с модификацией образа жизни у лиц с ожирением на фоне десинхроноза.

Материал и методы

Открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Общая продолжительность исследования составила 12 недель.

В исследование включены 80 человек с ожирением первой степени (ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м²) и десинхронозом, не принимавших снотворных средств и не работавших посменно (в ночное время).

Локальный этический комитет при ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России на основании анализа предоставленной

документации, а также оценки квалификации исследователя и возможностей базы проведения исследования принял положительное решение относительно возможности его проведения (протокол № 117 от 21.11.2023).

От пациентов получено письменное согласие на участие в исследовании.

Согласно данным теста Хорна – Остберга, 70% больных относили себя к промежуточному хронотипу (42–58 баллов, время засыпания – 22:45–0:45, время пробуждения – 6:30–8:30), 15% – к умеренно утреннему (59–69 баллов, время засыпания – 21:30–22:45, время пробуждения – 5:00–6:30), 15% – к умеренно вечернему хронотипу (31–41 балл, время засыпания – 0:45–2:00, время пробуждения – 8:30–10:00). Не были выявлены лица с определенно утренним (70–86 баллов, время засыпания – 21:00–21:30, время пробуждения – 4:00–5:00) и определенно вечерним (16–30 баллов, время засыпания – 2:00–3:00, время пробуждения – 10:00–11:30) хронотипами. Однако анкетирование показало, что фактическое время отхода ко сну и пробуждения у 80% респондентов было более поздним, чем интервал, характерный для указанных хронотипов, – 00:00 ± 0:30 и 7:30 ± 0:30 соответственно. При этом средняя продолжительность сна составляла 6,5 ± 0,25 часа, а необходимое время для засыпания и пробуждения – 15 ± 5 минут. Несоответствие между синхронизацией внутренних биологических часов (хронотипом) и фактическим временем засыпания и пробуждения свидетельствует о рассогласованности циркадианных ритмов (внутренней десинхронизации) [12].

Десинхроноз ритма «сон – бодрствование» подтверждали с помощью Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index – PQSI). Так, в течение последнего месяца до начала исследования более 80% пациентов характеризовали свой сон как неудовлетворительный, отмечая ночные пробуждения и отсутствие бодрости в течение дня (табл. 1).

Оценка циркадианных ритмов гликемии и температуры тела проводилась с помощью косинор-анализа с использованием показателей статистического срединного ритма (Midline Estimating Statistic of Rhythm – MESOR), амплитуды (максимальной величины отклонения показателя в обе стороны от MESOR) и акрофазы (времени максимального значения показателей в периоде), которые являются золотым стандартом определения энергетического обмена и функционирования эндокринной системы (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2023615126 «Прогнозирование риска раз-

Таблица 1. Субъективная оценка качества сна по PQSI за последний месяц у 80 обследованных, %

Вопрос	Количество пациентов
Пользование будильником	95
Ночные пробуждения	65
Пользование ванной комнатой ночью	25
Пробуждение от чувства жара/холода	20
Пробуждение от сновидений	30
Неудовлетворительная оценка качества сна	80
Бодрость за рулем/в течение дня после сна	35



Примечание: ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ХНИЗ – хроническое неинфекционное заболевание.

Рис. 1. Дизайн исследования

вития сахарного диабета 2 типа у лиц с ожирением» от 10.03.2023, авторы – Ю.В. Нелаева и др.).

Критерием включения в исследование служило снижение указанных выше параметров. Средняя амплитуда суточного ритма гликемии составляла $0,64 \pm 0,16$ (доверительный интервал (ДИ) $0,56-0,72$) ммоль/л, амплитуда суточного ритма температуры тела – $0,41$ (ДИ $0,34-0,49$) °С.

С помощью метода конвертов пациенты были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. В первой группе ($n = 40$) проводилась коррекция препаратом мелатонина (Мелаксен®) в дозе 3 мг/сут (по одной таблетке), принимаемым в 22:00, в сочетании с модификацией образа жизни, во второй ($n = 40$) – только модификация образа жизни (рис. 1).

Рекомендации по модификации образа жизни включали персонализированный подбор диеты с учетом энергетических затрат для снижения массы тела на 5–7% от исходной.

Показатели основного обмена рассчитывали по формуле Миффлина – Сан Жеора. Расход энергии определялся по коэффициенту физической активности 1,4, что, согласно методическим рекомендациям, соответствует очень низкой физической активности [13]. Уменьшение рациона на 20% от общих суточных затрат осуществлялось за счет ограничения употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров. Рацион был сбалансирован по белкам (15%), жирам (30%) и углеводам (55%), а также рассчитан процент жирных кислот (насыщенные жирные кислоты (НЖК) и мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК) – по 10% от суточной калорийности, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) – не менее 8%), ограничено употребление добавленных сахаров – не более 10% моно- и дисахаридов суммарно, определено количество пищевых волокон – не менее 10 г на 1000 калорий в сутки или не менее 400 г овощей и фруктов в сутки.

На основании рекомендаций экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2018 г. были предложены аэробные физические нагрузки средней интенсивности не менее трех раз в неделю суммарной продолжительностью не менее 150 минут. Оптимальный режим нагрузки контролировался частотой сердечных сокращений, составляющей 60–75% от максимальной. Анкетирование, лабораторные и инструментальные методы обследования проводились до и после коррекции.

Для оценки ритма «сон – бодрствование» использовали тест Хорна – Остберга (Morningness-Eveningness Questionnaire – MEQ), Мюнхенский хронотипический опросник (Munich Chronotype Questionnaire – MCTQ), Питтсбургский индекс качества сна за последний месяц. Физическая активность оценивалась по Международному опроснику по физической активности (International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ).

Оценка пищевого поведения и состава рациона проводилась по дневникам питания с расчетом суточной калорийности (методические рекомендации 2.3.1.0253-21 [13]).

Для расчета ИМТ анализировали такие антропометрические показатели, как окружность талии (ОТ), рост и масса тела.

С целью оценки циркадианных ритмов температуры и гликемии их измерение проводилось пациентами в домашних условиях в установленное в течение одного дня время (08:00, 11:00, 14:00, 17:00, 20:00, 23:00, 03:00 и 08:00). Предварительно больные прошли обучение. Для определения гликемии применялся соответствующий требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015 в части пункта 6.3 «Точность системы» глюкометр Сателлит Экспресс (Россия), термометр системы тела – ртутный термометр AMRUS (TVY-120, США).

Дополнительно для подтверждения изменений циркадианного паттерна «сон – бодрствование» и оценки среднего времени сна применяли актиграфию. На семь дней на запястье недоминантной руки были установлены часы-актиметр (модель AT0503 версии ActStudio 1.0.13). Полученные с их помощью данные обрабатывались автоматически. После загрузки в расчетную программу проводился визуальный анализ актиграммы [14].

У всех обследуемых после подробных рекомендаций по подготовке к сдаче материала для определения концентрации эндогенного мелатонина проводили забор образцов слюны в течение одних суток в 20:00 и 3:00. Оценка уровня мелатонина проводилась с помощью прибора Sunrise Bio-Rad.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ SPSS версии 17.0 с применением библиотеки статистических функций. Описательная статистика в работе представлена в виде $Me (Q1-Q3)$ в случае не гауссовского распределения и $M \pm SD (95\% ДИ)$ для значений, подчиняющихся законам нормального распределения. Гипотеза о нормальности распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных



двух независимых выборок в случае распределения, отличного от нормального, был применен U-критерий Манна – Уитни, в случае нормального распределения – t-критерий Стьюдента. При сравнении динамики значений переменных внутри одной группы – критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проведен с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Средний возраст пациентов в обеих группах составил $53,61 \pm 2,57$ (ДИ 52,33–54,89) года, ИМТ – $31,48 \pm 0,80$ (ДИ 31,08–31,88) кг/м², что соответствовало ожирению первой степени по классификации ВОЗ 1997 г., ОТ – $94,72 \pm 8,03$ (ДИ 90,73–98,71) см.

Через 12 недель в первой группе на фоне применения препарата мелатонина (Мелаксен®) отмечалась тенденция к смещению среднего времени отхода ко сну и пробуждения в среднем на один час раньше – $23:00 \pm 0:30$ и $6:30 \pm 0:30$ соответственно, сокращение времени, необходимого для засыпания и подъема, – с 15 до 5 минут. Одновременно с этим у 85% пациентов на фоне применения препарата мелатонина (Мелаксен®) увеличилась продолжительность сна на один час – с 6,5 до 7,5 часа. Согласно данным PSQI, улучшились субъективные характеристики сна: сократились длительность засыпания и количество времени, необходимого для подъема, уменьшилось количество ночных пробуждений, отсутствовали тревожные сновидения (табл. 2).

После коррекции состояния также отмечалась положительная динамика хронопараметров гликемии и температуры. В первой группе зафиксировано достоверное снижение MESOR гликемии до $4,54$ (4,42–4,88) ммоль/л с одновременным увеличением амплитуды до $0,99 \pm 0,18$ (ДИ 0,90–1,07) ммоль/л, что прямо свидетельствовало о включении естественных механизмов адаптации и опосредованно о снижении резистентности к инсулину за счет нормализации средней концентрации глюкозы в крови (табл. 3).

В первой группе в отличие от второй группы определялся достоверный сдвиг акрофазы гликемии на вечернее время – с $9,29 \pm 4,01$ на $16,0 \pm 5,05$ часа ($p < 0,001$). Во второй группе данный показатель изменился следующим образом – с $9,33 \pm 3,39$ на $12,17 \pm 5,59$ часа ($p < 0,001$). Это подтверждает положительный эффект препарата на нормализацию циркадианного ритма углеводного обмена, так как в норме в связи с развитием физиологической резистентности к инсулину в вечернее время акрофаза гликемии соответствует интервалу 16–20 часов [15].

Статистически значимые различия получены и при оценке суточного ритма температуры тела по всем изучаемым хронобиологическим показателям. Достоверное снижение MESOR температуры тела в первой группе в отличие от второй группы – $36,10$ (36,07–36,10) против $36,28$ (36,22–36,40) °C – может свидетельствовать об увеличении теплообмена и нормализации рассеивания тепла (табл. 4).

В первой группе в связи с активацией адаптивных механизмов на фоне приема препарата мелатонина (Мелаксен®) также установлены достоверное увеличение амплитуды

Таблица 2. Субъективная оценка качества сна по PQSI после коррекции состояния у пациентов первой и второй групп, %

Вопрос	Первая группа (n = 40)	Вторая группа (n = 40)
Пользование будильником	60	85
Ночные пробуждения	10	40
Пользование ванной комнатой ночью	15	15
Пробуждение от чувства жара/холода	5	25
Пробуждение от сновидений	0	15
Неудовлетворительная оценка качества сна	10	60
Бодрость за рулем/в течение дня после сна	55	40

Таблица 3. Хронобиологические параметры гликемии у пациентов первой и второй групп

Показатель	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
MESOR гликемии, ммоль/л	5,06 (4,72–5,23)	4,54* (4,42–4,88)	5,06 (4,54–5,28)	4,92 (4,51–5,22)
Амплитуда гликемии, ммоль/л	$0,64 \pm 0,16$ (ДИ 0,56–0,72)	$0,99 \pm 0,18^*$ (ДИ 0,90–1,07)	$0,60 \pm 0,19$ (ДИ 0,34–0,84)	$0,86 \pm 0,17$ (ДИ 0,53–0,91)
Акрофаза гликемии, часы	$9,29 \pm 4,01$	$16,00 \pm 5,05^*$	$9,33 \pm 3,39$	$12,17 \pm 5,59$

* Достоверность различий ($p < 0,001$) до и после лечения.

Таблица 4. Хронобиологические параметры температуры у пациентов первой и второй групп

Показатель	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
MESOR температуры, °C	36,24 (36,22–36,40)	36,10* (36,07–36,10)	36,28 (36,22–36,40)	36,28 (36,22–36,40)
Амплитуда температуры, °C	0,41 (0,34–0,49)	0,60* (0,48–0,68)	0,41 (0,34–0,49)	0,41 (0,34–0,49)
Акрофаза температуры, часы	$15,27 \pm 3,50$	$17,28 \pm 2,11^*$	$16,24 \pm 5,26$	$15,36 \pm 4,05$

* Достоверность различий ($p < 0,001$) до и после лечения.

ды температуры ($0,60$ (0,48–0,68) °C) и сдвиг акрофазы на более поздние часы (с $15,27 \pm 3,50$ на $17,28 \pm 2,11$ часа ($p < 0,001$)). Во второй группе амплитуда температуры увеличилась на $0,41$ (0,34–0,49) °C, акрофаза сдвинулась с $16,24 \pm 5,26$ на $15,36 \pm 4,05$ часа ($p < 0,001$).

Данные субъективной оценки качества сна были подтверждены результатами актиграфии. У 85% пациентов первой группы регистрировалось улучшение эффективности сна и его характеристик: сокращение латентности сна, уменьшение двигательной активности во время сна, что позволило обеспечить состояние бодрствования в течение дня.

Одновременно с этим в первой группе отмечены значимое повышение MESOR температуры кожи запястья ($32,19$ против $31,75$ °C во второй группе), которое является обратно пропорциональным температуре тела,



измеряемой в подмышечной впадине, и отражает усиление рассеивания тепла на фоне приема препарата мелатонина, а также смещение акрофазы температуры кожи запястья на более ранние часы, что подтвердило данные классической термометрии (рис. 2).

Способ измерения с помощью актиметров, названный суточным индексом функции, используется как альтернативный метод оценки циркадианных ритмов. Температурный ритм является результатом дисбаланса между парасимпатическим (расширение сосудов) и симпатическим (сужение сосудов) воздействием на периферические сосуды кожи

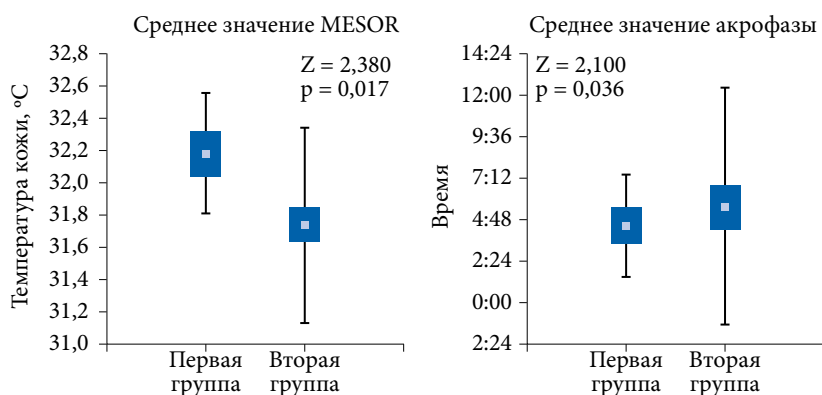


Рис. 2. Средние значения суточного ритма (MESOR, акрофаза) температуры кожи запястья в исследуемых группах после коррекции препаратом мелатонина (Мелаксен®)

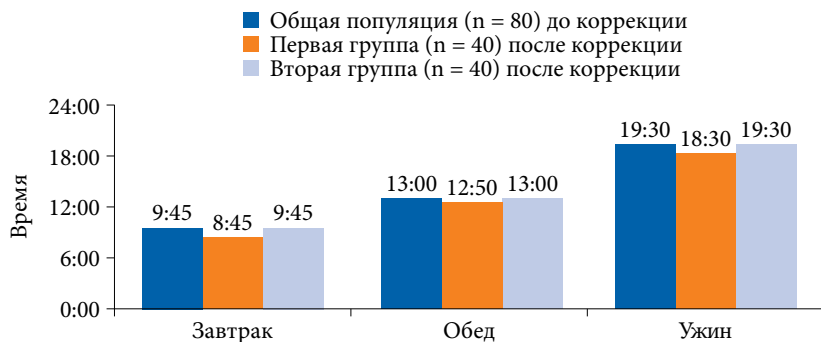


Рис. 3. Фактическое время приема пищи в исследуемых группах до и после коррекции препаратом мелатонина (Мелаксен®)

Таблица 5. Показатели расхода и потребления энергии у пациентов первой и второй групп, ккал/сут

Показатель	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Потребление пищи	2259,89 ± 268,24 (ДИ 2126,50–2393,29)	1684,28 ± 180,96* (ДИ 1594,29–1774,27)	2295,33 ± 611,25 (ДИ 1991,37–2599,30)	1782,78 ± 177,56 (ДИ 1694,48–1871,08)
Величина основного обмена	1554,62 ± 133,32 (ДИ 1488,32–1620,92)	1476,73 ± 119,38* (ДИ 1417,36–1536,09)	1648,17 ± 187,14 (ДИ 1555,10–1741,23)	1603,10 ± 174,87 (ДИ 1516,11–1690,04)
Расход энергии	2176,47 ± 186,65 (ДИ 2083,65–2269,29)	2067,42 ± 167,13* (ДИ 1984,31–2150,53)	2307,43 ± 261,99 (ДИ 2177,15–2437,72)	2244,31 ± 244,83 (ДИ 2122,56–2366,05)

* Достоверность различий (p < 0,001) до и после лечения.

и управляется супрахиазматическим ядром гипоталамуса. Следовательно, температура кожи запястья повышается в периоды отдыха, связанные со сном, и уменьшается в периоды активности пропорционально уровню пробуждения [16].

Компактность актиграфа и возможность его использования во время повседневной деятельности позволяют не только измерять характеристики сна и амплитудно-фазовые показатели температуры, но и точно обозначать время отхода ко сну, пробуждения, а также приема пищи. Для этого необходимо нажать кнопки событий на приборе. При оценке этих данных выявлено, что после коррекции смещением цикла «сон – бодрствование» сопровождалось смещением диапазона времени приема пищи. Так, у 85% пациентов первой группы среднее время завтрака сместилось с 9:45 ± 0:30 на 8:45 ± 0:30, ужина – с 19:30 ± 0:30 на 18:30 ± 0:30 (рис. 3).

Анализ записей в дневниках питания показал, что через 12 недель в обеих группах достигнуто целевое потребление калорий – до 1782,78 ± 177,56 в сутки. Несмотря на снижение массы тела пациентов за счет увеличения физической активности до умеренного уровня, расход энергии в обеих группах, превышающий 2000 ккал/сут, удалось сохранить. Особо следует отметить дефицит калорий и расход энергии в группах сравнения, что должно способствовать одинаковому темпу снижения веса (табл. 5).

В первой группе зафиксировано смещение калорийности суточного рациона и объема пищи (72%) на первую половину дня (рис. 4). Установлено, что сдвиг времени приема пищи на более ранние часы и изменение ее калорийности способствуют эффективному снижению массы тела, увеличению чувствительности к инсулину и нормализации аппетита [17].

Одновременно выявлено перераспределение макронутриентного состава пищи. Так, в первой группе на фоне уменьшения суточной калорийности на 20% достоверно сократилось потребление углеводов (193,50 ± 37,28 (ДИ 174,96–212,04) г/сут) и жиров (67,98 ± 19,25 (ДИ 58,40–77,55) г/сут) по сравнению со второй группой (227,11 ± 25,67 (ДИ 214,35–239,88) и 73,56 ± 5,63 (ДИ 70,58–76,35) г/сут соответственно). В обеих группах в связи с преимущественным употреблением овощей и других продуктов растительного происхождения отмечалась тенденция к повышению употребления пищевых волокон и сокращению – добавленных сахаров. Соблюдение рекомендаций по сокращению жиров в рационе способствовало изменению пищевых предпочтений в пользу продуктов с повышенным содержанием белка. Одновременно с этим выявлен рост потребления жирных кислот, что может свидетельствовать о сохранении в рационе животных жиров и увеличении употребления растительных масел, орехов, морепродуктов. Особенностью рациона пациентов первой группы стало увеличение потребления дисахаридов, несмотря на сокращение моносахаридов. Это могло быть связано с предпочтением кисломолочной продукции и более высоким средним потреблением белка, чем во второй группе (табл. 6).



Таблица 6. Макронутриентный состав суточного рациона пациентов первой и второй групп, г

Показатель	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Белки	71,07 ± 19,28 (ДИ 61,49–80,66)	81,56 ± 16,06 (ДИ 73,57–89,54)	69,78 ± 6,58 (ДИ 66,50–73,05)	77,83 ± 12,87 (ДИ 71,43–84,23)
Жиры	77,78 ± 25,97 (ДИ 64,86–90,69)	67,98 ± 19,25* (ДИ 58,40–77,55)	80,17 ± 4,11 (ДИ 70,13–82,21)	73,56 ± 5,63 (ДИ 70,58–76,35)
НЖК	11,08 ± 6,36 (ДИ 7,91–14,24)	15,83 ± 6,35 (ДИ 12,67–18,99)	11,69 ± 2,23 (ДИ 10,58–12,81)	17,11 ± 3,56 (ДИ 15,34–18,88)
МНЖК	8,07 ± 8,07 (ДИ 4,06–12,08)	15,40 ± 7,79 (ДИ 11,53–19,28)	5,86 ± 0,60 (ДИ 5,56–6,16)	15,00 ± 4,26 (ДИ 12,88–17,12)
ПНЖК	4,97 ± 4,27 (ДИ 2,85–7,10)	7,55 ± 4,67* (ДИ 5,23–9,87)	9,00 ± 4,98 (ДИ 6,52–11,48)	13,28 ± 4,91 (ДИ 10,84–15,72)
Углеводы	247,67 ± 57,93 (ДИ 218,86–276,48)	193,50 ± 37,28* (ДИ 174,96–212,04)	244,72 ± 2,93 (ДИ 243,27–246,18)	227,11 ± 25,67 (ДИ 214,35–239,88)
Моносахариды	49,33 ± 23,75 (ДИ 37,52–61,14)	40,12 ± 37,47 (ДИ 21,49–58,76)	44,83 ± 1,66 (ДИ 44,0–45,66)	28,61 ± 17,79 (ДИ 19,76–37,46)
Дисахариды	33,39 ± 27,66 (ДИ 19,63–47,14)	36,44 ± 17,65* (ДИ 27,67–45,22)	37,09 ± 1,28 (ДИ 36,40–37,73)	25,61 ± 6,66 (ДИ 22,30–28,92)
Пищевые волокна	11,02 ± 4,19 (ДИ 8,93–13,10)	15,89 ± 9,51 (ДИ 11,16–20,62)	9,94 ± 0,61 (ДИ 9,64–10,25)	15,89 ± 3,63 (ДИ 14,09–17,70)

* Достоверность различий ($p < 0,001$) до и после лечения.

Согласно результатам анкетирования, у 90% больных до коррекции состояния имела место гиподинамия – суммарное количество баллов по IPAQ менее 14.

Повышение физической активности было одной из ключевых составляющих модификации образа жизни.

После 12 недель соблюдения рекомендаций у 95% пациентов обеих групп удалось достичь повышения физической активности до умеренного уровня – более 14 баллов по IPAQ.

Д.А. Каменский и соавт. установили, что дозированная ежедневная физическая нагрузка способна существенно повлиять на работу сердечно-сосудистой системы, укрепить костно-мышечную систему, снизить уровень стресса. Необходимо отметить, что недостаточная физическая активность обуславливает развитие инсулинорезистентности и метаболического синдрома [18].

Важнейшим показателем коррекции десинхроноза является суточный профиль секреции мелатонина. В 1975 г. был доказан циркадианный ритм его синтеза с преобладанием в ночные часы (максимальный пик – с 2:00 до 4:00). Уровень мелатонина в слюне составляет 25–30% от плазменного уровня. В нашем исследовании после 12 недель коррекции отмечалось достоверное увеличение концентрации мелатонина в образцах слюны в 3:00: в первой группе – с 6,27 (2,78–14,13) до 20,38 (8,16–40,68) пг/мл, во второй – с 6,27 (2,79–10,67) до 8,70 (5,46–14,11) пг/мл ($p < 0,01$) (рис. 5).

Очевидны также значительные индивидуальные различия величины изменений в оба момента времени. Это установлено для реакции на свет, но не при приеме мелатонина.

Кроме того, повышение концентрации мелатонина в слюне в вечернее время способствовало снижению концентрации глюкозы в крови в 3:00 ($r = -0,489$; $p = 0,034$) и натошак ($r = -0,489$; $p = 0,034$). Согласно данным ряда авторов, подъем уровня глюкозы в крови

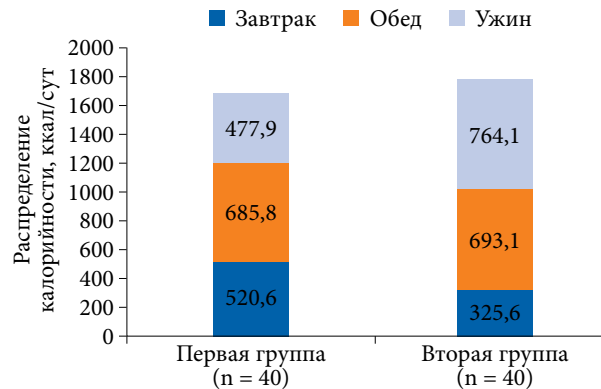


Рис. 4. Распределение калорийности суточного рациона в исследуемых группах после коррекции препаратом мелатонина (Мелаксен®)

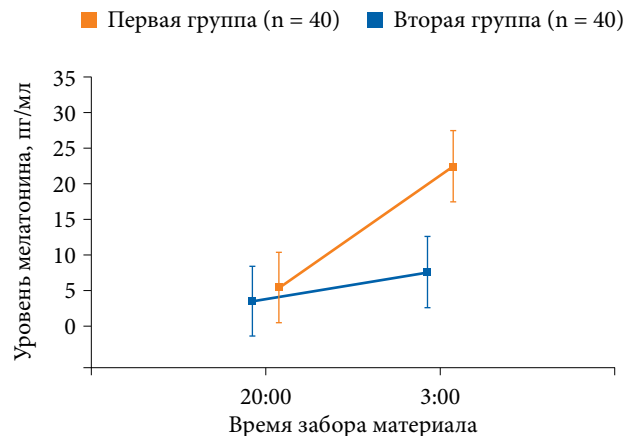


Рис. 5. Сравнительная характеристика концентрации мелатонина в слюне в исследуемых группах после коррекции препаратом мелатонина (Мелаксен®)



совпадает с пробуждением в связи с включением гипоталамо-печеночной связи и активацией гликогенолиза. Так, в связи с нормализацией ритма «сон – бодрствование» и увеличением продолжительности сна в первой группе акрофаза гликемии сместилась на более позднее время ($r = 0,612$; $p = 0,005$).

Коррекция десинхроноза восстанавливает эндогенный ритм гликемии, чувствительность к инсулину в мышцах, клетках печени и поджелудочной железы [19]. В нашем исследовании на фоне применения препарата мелатонина (Мелаксен®) и повышения его концентрации в 3:00 зафиксировано снижение MESOR гликемии ($r = 0,511$; $p = 0,025$).

Подтверждением нормализации основного обмена при приеме мелатонина также стало улучшение процессов теплопродукции, что подтверждается связью между концентрацией мелатонина и амплитудой температуры ($r = 0,521$; $p = 0,022$), снижением утренней температуры и гликемии натощак ($r = 0,461$; $p = 0,037$), утренней температурой и физиологическим повышением гликемии в послеобеденное время ($r = -0,500$; $p = 0,029$), амплитудой температуры и гликемией перед сном ($r = -0,480$; $p = 0,038$). В то же время восстановлению терморегуляции способствовало качество сна. Так, вследствие улучшения пробуждения у пациентов первой группы увеличивалась амплитуда температуры тела ($r = 0,624$; $p = 0,0001$).

По истечении 12 недель эффективность снижения веса на фоне модификации образа жизни в первой группе была в 1,9 раза выше, чем во второй группе. ИМТ достоверно уменьшился на 9,3% в первой группе, на 4,8% во второй – с $31,48 \pm 0,80$ (ДИ 31,08–31,88) до $28,54 \pm 0,82$ (28,13–28,96) и с $31,04 \pm 1,17$ (ДИ 30,46–31,63) до $29,56 \pm 1,09$ (29,02–30,10) кг/м² соответственно ($p < 0,05$).

Индикатором изменений основного обмена на фоне коррекции препаратом мелатонина (Мелаксен®) явилась связь между уменьшением ОТ и снижением MESOR температуры тела ($r = 0,5$; $p = 0,001$), величиной основного обмена и амплитудой суточного ритма базальной температуры тела ($r = 0,6$; $p < 0,0001$). В результате коррекции десинхроноза существенно уменьшилась ОТ: в первой группе – на 9,1% (с $94,72 \pm 8,03$ (90,73–98,71) до $86,11 \pm 8,77$ (81,75–90,47) см), во второй – на 3,9% (с $95,94 \pm 5,06$ (93,43–98,46) до $92,17 \pm 5,38$ (89,49–94,84) см).

Обсуждение

Широкий спектр хронобиотических эффектов мелатонина реализуется на всех этапах энергетического обмена. Благодаря своим свойствам и механизму действия мелатонин регулирует клеточный метаболизм практически в каждом типе клеток. Секретция мелатонина преимущественно осуществляется в мелатонинпродуцирующих клетках пинеальной железы и зрительной системы (центральное звено). Однако клетки, продуцирующие мелатонин, обнаружены и в других органах, в частности в печени и почках, а также в надпочечниках, и могут достигать далеко расположенных клеток-мишеней с помощью кровотока. Таким образом, мелатонин обладает не только центральным, но и периферическим действием.

Мелатонин влияет на экспрессию циркадианных генов, контролирует колебания циркадианного ритма в кардиомиоцитах, фибробластах кожи, гладкомышечных клетках миоэпителия, ооцитах, клетках коры надпочечников и др. [20]. В ряде работ описана способность экзогенного мелатонина увеличивать количество бурой жировой ткани при нехватке эндогенного мелатонина (у перенесших пинеалэктомию или радионуклидную терапию области эпифиза), что может обосновывать преимущество его использования при ожирении [21]. Препарат мелатонина (Мелаксен®) обладает антиоксидантной активностью, так как способен не только связывать гидроксил, супероксид аниона, пероксид водорода, синглетный кислород, периксинитрит и оксид азота, но и действовать внутри ядра, стимулируя другие антиоксидантные системы [22]. Известны положительные эффекты мелатонина на стабилизацию циркадианных ритмов артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры, уменьшение образования амилоидных бляшек, улучшение многоуровневой межклеточной синхронизации, замедление канцерогенеза [23–25].

Значимым фактором сохранения естественной секреции мелатонина является соблюдение режима сна. Поэтому оценка эффективности и качества сна чрезвычайно важна в практике врачей разных специальностей. Изменение цикла «сон – бодрствование», световое загрязнение способствуют десинхронизации внутренних часов с природными циклами.

Согласно мнению экспертов Американской ассоциации медицины сна, нормой для взрослых является качественный сон не менее семи часов в сутки. Сокращение продолжительности сна приводит к сокращению дневной активности и потреблению большего количества калорий в течение дня. При циркадианном сдвиге сна происходит перераспределение суточного потребления калорий на вторую половину дня, что способствует набору массы тела [26].

С учетом связи сна с высокой заболеваемостью и смертностью проблема хронического недосыпания изучается во многих странах. На сегодняшний день известно, что короткая продолжительность сна связана с развитием ожирения, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и риском смерти [27]. В ряде исследований показано отрицательное влияние большей (более девяти часов) продолжительности сна на резистентность к инсулину [28].

Таким образом, сон – не пустая трата времени. Для поддержания здоровья ему следует уделять такое же внимание, как питанию и физической активности.

В нашем исследовании на фоне приема препарата мелатонина (Мелаксен®) продолжительность сна в среднем увеличилась до 7,5 часа в сутки, что привело к смещению интервала пробуждения и засыпания на более физиологический (в среднем на час раньше). Обнаружено, что пациенты, принимавшие мелатонин (препарат Мелаксен®), в течение дня чувствовали себя более бодрыми, что повышало приверженность рекомендациям по диете и физической активности. В первой группе коррекция десинхроноза нормализовала пищевое поведение, повлияла на количество и состав потребляемой пищи.



Отмечено достоверное снижение потребления жиров и углеводов, а также увеличение потребления пищевых волокон и белка. Это подтверждалось связью между амплитудой гликемии и белком ($r = 0,437$; $p = 0,01$), акрофазой температуры и пищевыми волокнами ($r = -0,650$; $p = 0,012$), углеводами и температурой тела в вечернее время ($r = -0,535$; $p = 0,018$). В результате повышения эффективности сна у 85% пациентов первой группы объем потребляемых калорий в вечерние часы сократился на 37,5% в отличие от больных второй группы.

Помимо регуляции цикла «сон – бодрствование» и пищевого поведения мелатонин осуществляет динамический гомеостаз терморегуляции и гликемии. Циркадианные ритмы рассматриваются как универсальный критерий общего функционального состояния и адаптационных способностей, а их амплитудно-фазовая структура – как самостоятельная характеристика.

Изменение хронопараметров температуры тела и гликемии позволяет выявить нарушение обменных процессов на самой ранней стадии. Так, в обеих группах обнаружены корреляции между температурой тела и хронотипами: умеренно утренним ($r = 0,5$; $p < 0,0001$) и умеренно вечерним ($r = 0,5$; $p < 0,0001$). Связи, выявленные между температурой тела и гликемией ($r = 0,461$; $p = 0,037$), уровнем мелатонина и гликемией в 3:00 ($r = -0,489$; $p = 0,034$), уровнем мелатонина и гликемией натошак ($r = -0,489$; $p = 0,034$), свидетельствуют об уязвимости лиц с десинхронозом, организующих свой режим жизни вне хронотипа, в отношении развития инсулинорезистентности.

Полученные данные свидетельствуют о возможности коррекции циркадианных ритмов температуры и гликемии в целях ранней профилактики нарушений углеводного обмена.

Результаты измерений температуры тела и кожи запястья были сопоставимы, что подтвердило перспективу исполь-

зования классической термометрии в качестве доступного и воспроизводимого метода выявления десинхроноза. При современной трактовке здорового образа жизни редко упоминается хронобиологическая составляющая. Однако изучение связи циркадианных ритмов, режима сна и хронотипа с различными аспектами образа жизни (режимом дня, питанием, физической активностью и др.) у пациентов с ожирением открывает новые возможности в клинической практике.

С позиции хрономедицины персонифицированный подход и разработка методов ранней профилактики позволят снизить риск прогрессирования метаболически нездорового ожирения. Применение препарата мелатонина (Мелаксен®) безопасно, эффективно и перспективно для коррекции десинхроноза, а также его профилактики у пациентов с ожирением.

Заключение

Организованный с учетом индивидуальных особенностей хронотипа режим сна и бодрствования, а также питания может не только обеспечить лучшую адаптацию организма к современному ритму жизни, но и стать одним из ключевых модифицируемых факторов профилактики развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, что позволит повысить качество и продолжительность жизни населения. Препарат мелатонина (Мелаксен®), наряду с нормализацией цикла «сон – бодрствование» и модификацией образа жизни (коррекцией питания и физической активности), является безопасным и эффективным средством для профилактики и лечения ожирения. ☼

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Литература

1. Lobstein T., Jackson-Leach R., Powis J., et al. World Obesity Atlas. World Obesity Federation, 2023: 176–232.
2. Управление статистики уровня жизни и обследований домашних хозяйств Федеральной службы государственной статистики (Росстат). Итоги выборочного наблюдения рациона питания населения. 2018: 29–32.
3. Миклишанская С.В., Мазур Н.А. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (2): 125–131.
4. Салухов В.В., Кадин Д.В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. Медицинский совет. 2019; 4: 94–102.
5. Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Пятин В.Ф. и др. Мелатонин – известные и новые области клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2017; 117 (4-2): 74–78.
6. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г. и др. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (2): 112–124.
7. Нелаева Ю.В., Рымар О.Д., Петров И.М. и др. Роль индивидуальной организации суточных ритмов в формировании нарушений углеводного обмена. Сахарный диабет. 2023; 26 (3): 224–235.
8. Шилова А.В., Ананьева Н.И., Сафонова Н.Ю., Лукина Л.В. Мелатонин в регуляции жизнедеятельности человека и его роль в развитии патологии. Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2023; 57 (2): 20–29.
9. Елиашевич С.О., Нуньес Араухо Д.Д., Драпкина О.М. Пищевое поведение: нарушения и способы их оценки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (8): 80–86.
10. Венгржиновская О.И., Фадеева М.И. Ассоциация циркадианной дизритмии с возникновением метаболических расстройств. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021; 4-2: 75–80.
11. Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Клинические аспекты применения препаратов мелатонина. Медицинский совет. 2021; 10: 80–84.



12. Пронина Т.С. Циркадианный ритм температуры тела как характеристика «биологического статуса организма». Обзор. Новые исследования. 2020; 63 (3): 115–131.
13. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.).
14. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Медведева Е.А., Свиричев Ю.В. Метод актиграфии для оценки характеристик сна и ритма сон – бодрствование. Профилактическая медицина. 2019; 22 (2): 95–100.
15. Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Циркадный ритм углеводного обмена в норме и при патологии. Acta biomedica scientifica. 2023; 8 (2): 124–137.
16. Щербина Н.В. Обзор методов исследования физиологических показателей, используемых в системах с биологической обратной связью. Эргодизайн. 2023; 1 (19): 81–89.
17. Jakubowicz D., Barnea M., Wainstein J., Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. Obesity (Silver Spring). 2013; 21 (12): 2504–2512.
18. Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., et al. Pathophysiology of physical inactivity-dependent insulin resistance: a theoretical mechanistic review emphasizing clinical evidence. J. Diabetes Res. 2021; 2021: 7796727.
19. Stenvers D.J., Scheer F.A.J.L., Schrauwen P. Circadian clocks and insulin resistance. Nat. Rev. Endocrinol. 2019; 15 (2): 75–89.
20. Жигулина В.В. Многообразие физиологических и биологических эффектов мелатонина. International Journal. 2022; 5 (4): 106–111.
21. Halpern V., Mancini M.C., Bueno C., et al. Melatonin increases brown adipose tissue volume and activity in patients with melatonin deficiency: a proof-of-concept study. Diabetes. 2019; 68 (5): 947–952.
22. Губин Д.Г. Многообразие физиологических эффектов мелатонина. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 11 (часть 6): 1048–1053.
23. Драпкина О.М., Концевая А.В., Будневский А.В. и др. Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (8): 2892.
24. Абсаламова З., Абувова Д., Мамурова М., Касимов А. Воздействие мелатонина при болезни Альцгеймера (литературный обзор). Евразийский журнал академических исследований. 2023; 3 (6 часть 3): 178–188.
25. Еременко И.И., Пономарев В.Е., Поликарпова С.Б. и др. Роль и терапевтический потенциал мелатонина в онкологической практике. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2022; 26 (1): 44–54.
26. Li X., Sun Z. Circadian clock and temporal meal pattern. Med. Rev. (Berl.). 2022; 3 (1): 85–101.
27. Charut J.-P., Dutil C., Sampasa-Kanyinga H. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? Nat. Sci. Sleep. 2018; 10: 421–430.
28. Джериева И.С., Бровкина С.С., Комурджянц М.С. и др. Депривация сна как фактор риска развития сахарного диабета и сердечной недостаточности. Главный врач Юга России. 2022; 4 (85): 58–60.

The Effectiveness of the Use of Melatonin in Combination with Lifestyle Modification in Obese Individuals Against the Background of Desynchronosis

Ju.V. Nelaeva, PhD¹, O.D. Rymar, MD, PhD², A.A. Nelaeva, MD, PhD, Prof.¹, I.M. Petrov, MD, PhD, Prof.¹, A.A. Vostrikova¹

¹ Tyumen State Medical University

² Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Contact person: Julija V. Nelaeva, khasanova76@mail.ru

Aim – to study the effect of using melatonin in combination with lifestyle modification in obese patients with desynchronosis.

Material and methods. The study included 80 people with desynchronosis, identical in age – 3.61 ± 2.57 (CI 52.33–54.89) years, BMI – 31.48 ± 0.80 (CI 31.08–31.88) kg/m², waist circumference – 94.72 ± 8.03 (CI 90.73–98.71) cm. Using the envelope method, patients were randomized into two groups in a 1:1 ratio. Both groups underwent lifestyle modification (in accordance with WHO recommendations, 2018). In group 1 (n = 40), correction was carried out with melatonin (Melaxen®) 3 mg (1 tablet per day at 22:00) for 3 months.

Results. After 12 weeks of the study, against the background of lifestyle modification with the use of melatonin, an improvement in sleep efficiency was found in 85% of the subjects, characterized by an increase in sleep duration from 6.5 ± 0.25 to 7.5 ± 0.25 hours, and earlier awakening – on average 30 minutes earlier, reducing sleep latency by 15 ± 10 minutes, changing meal times (breakfast and dinner to earlier hours), which reduced the volume and calorie content of food in the evening and led to a significant weight loss body (BMI – 28.54 ± 0.82 (28.13–28.96) kg/m² (p < 0.05)) and a decrease in waist circumference – 86.11 ± 8.77 (81.75–90.47) cm (p < 0.05).

Conclusion. Correction of desynchronosis with the melatonin drug Melaxen® in combination with lifestyle modification allows one to achieve positive results in improving sleep parameters and reducing body weight, which justifies the possibility of its use in obese individuals for preventive and therapeutic purposes.

Keywords: obesity, chronotype, circadian rhythm, desynchronosis, chronobiotic

27–29 МАРТА 2024 ГОДА

XXX

ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ



Председатели конгресса:



заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, профессор, д.м.н.,
директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, заведующий кафедрой
акушерства, гинекологии, перинатологии и
репродуктологии ФППОВ Первого Московского
государственного медицинского университета
им. И.М. Сеченова

Г.Т. Сухих



заслуженный деятель науки РФ,
профессор, д.м.н.,
руководитель научно-поликлинического
отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им.
В.И. Кулакова» Минздрава России,
президент Международной общественной
организации «Ассоциация по патологии
шейки матки и кольпоскопии»,
Российского общества по контрацепции

В.Н. Прилепская



Организаторы конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»



Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (ул. Академика Опарина, д. 4)



Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте
www.medievent.ru

По вопросам спонсорского участия:

Ранская Светлана

e-mail: svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

Скибин Николай

e-mail: reg@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Аккредитация СМИ:

Пронина Ирина

e-mail: pr@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59

Реклама



Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ ИВЕНТ» | Тел.: +7 (495) 721-88-66 | E-mail: mail@medievent.ru





Влияние эмпаглифлозина на эпикардальный жир у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Д.Г. Гусенбекова, к.м.н., А.С. Аметов, д.м.н., проф., Т.В. Филиппова

Адрес для переписки: Динара Гаджимагомедовна Гусенбекова, drdinara@yandex.ru

Для цитирования: Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С., Филиппова Т.В. Влияние эмпаглифлозина на эпикардальный жир у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (50): 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-50-26-30

Цель исследования – оценить влияние эмпаглифлозина на толщину эпикардального жира у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов, 35 женщин и 25 мужчин, с сахарным диабетом 2 типа, ожирением разной степени тяжести. У 15 пациентов в анамнезе имело место атеросклеротическое заболевание, у 14 из них – острый инфаркт миокарда, у одного – острое нарушение мозгового кровообращения, у оставшихся 45 – артериальная гипертензия.

С целью интенсификации лечения к уже принимаемым пероральным сахароснижающим препаратам был добавлен ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут.

Исходно и через год лечения наряду с рутинными лабораторными показателями оценивали уровень гликированного гемоглобина, липидный профиль, а также антропометрические данные (массу тела, индекс массы тела, окружность талии), результаты эхокардиографии с определением толщины эпикардального жира и биоимпедансометрии.

Результаты. Через 12 месяцев терапии эмпаглифлозином у пациентов отмечалось достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,77% (0,63–1,29%; $p < 0,05$) – с 8,12 до 7,35% (4,7–13,7%; $p < 0,05$). Улучшение показателей углеводного обмена сопровождалось статистически значимым снижением массы тела с 97 (70–152) до 91 (33–150) кг ($p < 0,005$), толщины эпикардального жира с 10,0 (4,0–33,1) до 8,5 (4,0–13,3) мм ($p < 0,001$), количества жировой ткани с 49,7 (23,9–90,7) до 39,7 (26,5–68,1) кг ($p = 0,06$) по данным биоимпедансометрии, систолического артериального давления с 133,3 (100,0–160,0) до 126,09 (125,00–150,00) мм рт. ст.

Заключение. Добавление ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 эмпаглифлозина к проводившейся сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением привело к достоверному улучшению показателей углеводного и липидного обменов, уменьшению количества жира, в том числе эпикардального, и систолического артериального давления.

Полученные результаты свидетельствуют о кардиопротективном эффекте эмпаглифлозина, что, несомненно, способно улучшить прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, эпикардальный жир, эмпаглифлозин



Введение

Ожирение ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом считается, что в их развитии более важную роль играет именно висцеральное, органоспецифическое, ожирение.

Эпикардиальный жир (ЭЖ) – уникальное депо жировой ткани, расположенное между миокардом и перикардом, характеризующееся высоким метаболизмом жирных кислот и экспрессией термогенных генов. Эпикардиальный жир и находящийся под ним миокард имеют общую микроциркуляцию, что предполагает взаимодействие между этими двумя тканями.

В физиологических условиях эпикардиальный жир оказывает защитное влияние и поддерживает нормальное функционирование сердца [1]. Важно отметить, что митохондрии бурой жировой ткани содержат большое количество белка UCP1, вырабатывающего тепло в ответ на воздействие холода. Установлено, что в ЭЖ экспрессия UCP1 и родственных ему генов выше, чем в других депо жировой ткани, в частности в животе, бедрах и подкожной клетчатке. При этом ЭЖ функционирует аналогично бурой жировой ткани, вырабатывая тепло для защиты миокарда и коронарных артерий от переохлаждения [2]. Усиленный метаболизм жиров в ЭЖ поддерживает запасы энергии в миокарде, особенно в период высокой потребности [3]. Кроме того, расположенный близко к коронарным артериям, в атриовентрикулярной или межжелудочковой борозде, эпикардиальный жир благодаря эластичности обеспечивает механическую защиту коронарных артерий от чрезмерной деформации, вызванной пульсацией артерий и сокращением миокарда [3, 4].

Механизм влияния эпикардиального жира на функцию сердечно-сосудистой системы остается предметом активных исследований.

Установлено, что увеличение эпикардиального жира приводит к дополнительной нагрузке на сердце и, как следствие, к гипертрофии левого желудочка [5].

Анатомическая близость с миокардом, а также высокая провоспалительная и проаритмогенная активность эпикардиального жира способствуют развитию ассоциированных с ожирением сердечно-сосудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность [6].

У пациентов с ишемической болезнью сердца увеличение толщины ЭЖ ассоциировано с развитием воспаления и формированием холестериновых бляшек за счет ряда механизмов, в том числе секреции провоспалительных цитокинов.

Таким образом, ЭЖ является маркером сердечно-сосудистого риска и потенциальной терапевтической мишенью у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением.

В исследованиях было показано влияние на ЭЖ таких групп препаратов, как тиазолидиндионы, агонисты рецепторов глюконогоподобного пептида 1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 и статины [3].

В последнее время возрастает интерес к способности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) улучшать сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа. Однако механизмы их кардиопротективного действия изучены недостаточно.

Согласно полученным данным, у больных СД 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 риск возникновения сердечной недостаточности снижался на 30–35%. Кроме того, в исследовании дапаглифлозина DAPA-HF и исследовании эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced отмечалась их эффективность у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, но без сахарного диабета [7].

Установлено также, что назначение эмпаглифлозина пациентам с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца приводило к снижению массы левого желудочка [8].

Известно, что при сердечной недостаточности такие факторы, как ЭЖ, внеклеточный объем жидкости, жесткость аорты, усугубляют гемодинамические изменения и ухудшают кардиологический прогноз. Глюкозурический эффект ингибиторов НГЛТ-2 способствует достижению отрицательного энергетического баланса, в результате чего меняется соотношение глюкогона и инсулина в сторону первого и усиливается липолиз. Эти изменения могут уменьшать количество жира в организме и прово-спалительных адипокинов, негативно влияющих на кардиомиоциты. Сокращение уровня провоспалительных адипокинов также может снизить интерстициальный фиброз и жесткость аорты и в результате нагрузку на левый желудочек. Кроме того, липолиз ЭЖ способствует переносу энергетических субстратов (свободных жирных кислот и кетоновых тел) в миокард, что благотворно влияет на его энергетический метаболизм.

Помимо глюкозурического эффекта ингибиторы НГЛТ-2 обладают натрийуретическими свойствами. Натрийуретическое и осмотическое действие препаратов данной группы обуславливает снижение объема плазмы примерно на 7% [9]. Кроме того, длительный натрийурез уменьшает жесткость аорты. Таким образом, многие кардиопротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 могут быть связаны с их натрийуретическим действием.

Изучалось также влияние ингибиторов НГЛТ-2 на висцеральный жир. В одном из рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с СД 2 типа эмпаглифлозин по сравнению с плацебо способствовал быстрому снижению количества жира в печени, но не влиял на ЭЖ [10].

В другом исследовании добавление эмпаглифлозина в схему лечения пациентов с сердечной недостаточ-



ностью со сниженной фракцией выброса без сахарного диабета ассоциировалось с достоверным уменьшением толщины ЭЖ, подкожного жира, жесткости аорты и уровня маркеров воспаления [11]. Полученные результаты указывают на высокий потенциал ингибиторов в данной популяции, при этом независимо от уровня гликемии.

Влияние эмпаглифлозина на толщину эпикардиального жира у больных СД 2 типа остается недостаточно изученным.

Целью нашего исследования стала оценка влияния эмпаглифлозина на толщину эпикардиального жира у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Изменение оцениваемых показателей на фоне лечения эмпаглифлозином

Показатели	Исходно			Через год			P
	mediana	min	max	mediana	min	max	
Вес, кг	97	70	152	91	33	150	0,000001
ИМТ, кг/м ²	34,0	26,1	52,9	33,1	22,2	52,1	0,000004
ОТ, см	113	89	146	109	86	144	0,000027
ОБ, см	117,0	33,2	146,0	114,0	93,0	14,03	0,000223
НbA1c, %	8,12	5,60	11,30	7,35	4,70	13,70	0,000000
ОХ, ммоль/л	4,99	2,85	8,39	4,67	2,60	9,60	0,008771
ЛПНП, ммоль/л	2,81	0,99	5,01	2,28	0,84	6,11	0,000634
ТГ, ммоль/л	1,38	0,75	5,19	1,36	0,68	4,25	0,34
САД, мм рт. ст.	133,3	100,0	160,0	126,09	125,0	150,0	0,02
ДАД, мм рт. ст.	80,0	60,0	110,0	80,0	55,0	110,0	0,12
ЭЖ, мм	10,00	4,00	33,10	8,55	4,00	13,30	0,000004
Жировая масса, кг	49,7	23,9	90,7	39,7	26,5	68,1	0,06

Примечание: ОБ – окружность бедер; ТГ – триглицериды.

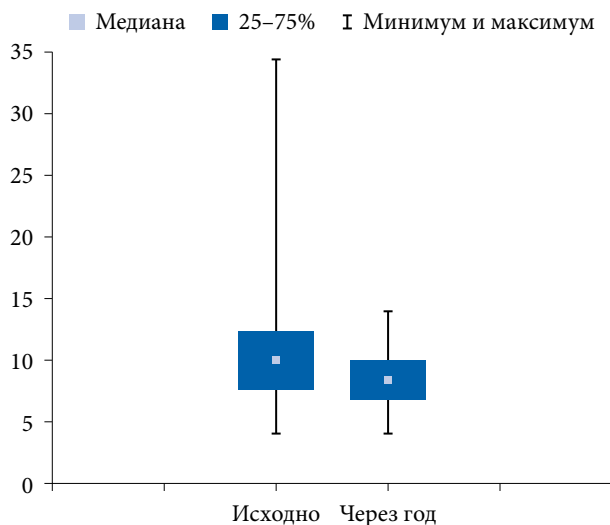


Рис. 1. Динамика толщины ЭЖ, мм

Материал и методы

Исследование проведено в условиях реальной клинической практики на базе Московской городской поликлиники № 219.

В исследовании приняли участие 60 пациентов, из них 35 женщин и 25 мужчин, с сахарным диабетом 2 типа, ожирением разной степени тяжести. У 15 пациентов в анамнезе было атеросклеротическое заболевание (у 14 – острый инфаркт миокарда, у одного – острое нарушение мозгового кровообращения), у оставшихся 45 – артериальная гипертензия.

Средний возраст пациентов составил 61 (38–73) год. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 3 от 22.03.2022).

Все больные получали пероральные сахароснижающие препараты. С целью интенсификации терапии был добавлен эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут.

Исходно и через год лечения эмпаглифлозином наряду с рутинными лабораторными показателями оценивали уровень гликированного гемоглобина (НbA1c), липидный профиль, антропометрические данные (массу тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)). Проводили также эхокардиографию (ЭхоКГ) с определением толщины эпикардиального жира и биоимпедансометрию с использованием аппарата «Медасс».

Результаты

Динамика исследуемых показателей представлена в таблице.

Через 12 месяцев терапии у пациентов достоверно снизился уровень НbA1c – с 8,12 до 7,35% (4,7–13,7%; $p < 0,05$). Улучшение показателей углеводного обмена сопровождалось статистически значимым уменьшением массы тела – с 97 (70–152) до 91 (33–150) кг ($p < 0,005$), ОТ – с 113 (89–146) до 109 (86–144) см, толщины эпикардиального жира – с 10,0 (4,0–33,1) до 8,55 (4,0–13,3) мм ($p < 0,001$).

Липидный профиль является одним из показателей метаболического здоровья. На фоне проводившейся терапии уровень общего холестерина (ОХ) снизился с 4,99 (2,85–8,39) до 4,67 (2,6–9,6) ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – с 2,81 (0,99–5,01) до 2,28 (0,84–6,11) ммоль/л. Кроме того, зафиксировано достоверное снижение систолического артериального давления (САД) с 133,3 (100,0–160,0) до 126,09 (125,00–150,00) мм рт. ст.

Согласно данным биоимпедансометрии, количество жировой ткани уменьшилось с 49,7 (23,9–90,7) до 39,7 (26,5–68,1) кг ($p = 0,06$), однако изменение не достигло статистической значимости.

Динамика толщины ЭЖ представлена на рис. 1.



Исходно отмечалась положительная корреляция между систолическим и диастолическим артериальным давлением (ДАД), а также толщиной ЭЖ.

Корреляционный анализ выявил наличие связи между значениями САД и толщиной ЭЖ ($r = 0,51$; $p < 0,05$), а также между значениями ДАД и толщиной ЭЖ ($r = 0,34$; $p < 0,05$). При этом более высокие показатели САД и ДАД ассоциировались с большей толщиной ЭЖ (рис. 2).

Таким образом, интенсификация сахароснижающей терапии с помощью эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут привела к достоверному уменьшению уровня гликированного гемоглобина, а также толщины эпикардального жира, массы тела, окружности талии – суррогатного маркера висцерального ожирения, улучшению липидного профиля, в частности уровня ОХ и ЛПНП. Кроме того, достоверно уменьшилось САД. Важно отметить, что снижение массы тела происходило за счет уменьшения количества жира без снижения скелетно-мышечной массы, что было доказано с помощью биоимпедансометрии.

Обсуждение

Нами изучено влияние эмпаглифлозина, препарата из группы ингибиторов НГЛТ-2, на показатели углеводного и жирового обменов, антропометрические данные, жировую ткань у пациентов с СД 2 типа и ожирением, не достигших целевой гликемии на фоне предшествующей сахароснижающей терапии.

Не только в процессе, но даже через год терапии отмечалось достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина.

Улучшение показателей гликемического контроля происходило на фоне снижения массы тела, количества жира в организме, в том числе эпикардального, что подтверждалось данными ЭхоКГ и биоимпедансометрии.

Через 12 месяцев достоверно уменьшилось количество эпикардального жира.

В настоящее время точного ответа, какая именно толщина ЭЖ ассоциируется с патологией сердечно-сосудистой системы, пока нет. У здоровых лиц толщина ЭЖ в среднем составляет 5 мм, у пациентов с метаболическим синдромом – не менее 6 мм. В нашем исследовании снижение массы тела происходило за счет жировой ткани, при этом скелетно-мышечная масса не уменьшалась, что подтверждалось данными биоимпедансометрии.

В исследовании также отмечалось достоверное уменьшение уровня ОХ и ЛПНП. Улучшение показателей липидного профиля, вероятно, также связано с уменьшением количества жира в организме, массы тела.

Важным результатом работы стало снижение цифр САД. Полученная корреляционная связь между тол-

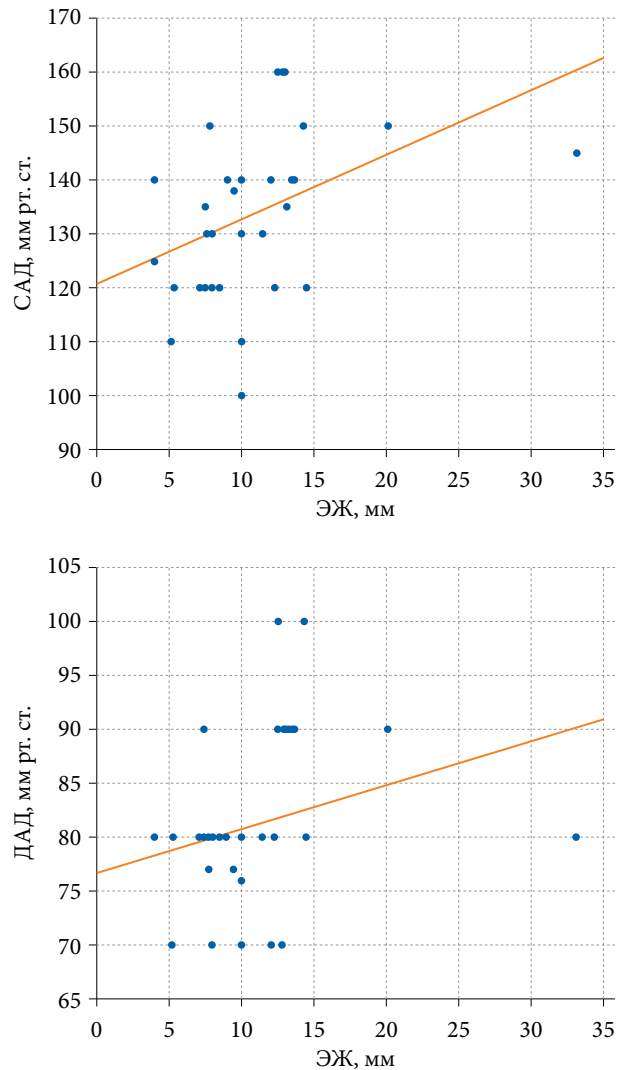


Рис. 2. Корреляция значений САД, ДАД и ЭЖ

щиной ЭЖ и показателями артериального давления может свидетельствовать о взаимном влиянии этих факторов.

Заключение

Интенсификация сахароснижающей терапии ингибитором НГЛТ-2 эмпаглифлозином у пациентов с СД 2 типа и ожирением через год способствовала достоверному улучшению углеводного и липидного обменов, уменьшению количества жира в организме, в том числе эпикардального, систолического артериального давления.

Положительная динамика исследуемых показателей может обуславливать кардиопротективный эффект препарата и улучшение прогноза у больных СД 2 типа и ожирением. 🌟

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.



Литература

1. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17 (4): 625.
2. Sacks H., Fain J., Holman B., et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (9): 3611–3615.
3. Wu Y., Zhang A., Hamilton D., Deng T. Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2017; 13 (1): 20–24.
4. Prati F., Arbustini E., Labellarte A., et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (4): 329–336.
5. Iacobellis G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2023; 78: 27–33.
6. Iacobellis G., Ribaldo M., Zappaterreno A., et al. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (8): 1084–1087.
7. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2016; 27: 13–18.
8. Mullens W., Martens P. Empagliflozin-induced changes in epicardial fat: the centerpiece for myocardial protection? *JACC Heart Fail.* 2021; 9 (8): 590–593.
9. Verma S., Mazer C., Yan A., et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART cardioliNK-6 randomized clinical trial. *Circulation.* 2019; 140 (21): 1693–1702.
10. Mullens W., Martens P., Forouzan O., et al. Effects of dapagliflozin on congestion assessed by remote pulmonary artery pressure monitoring. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (5): 2071–2073.
11. Gaborit B., Ancel P., Abdullah A., et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20 (1): 57.

Effect of Empagliflozin on Epicardial Fat in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity

D.G. Gusenbekova, PhD, A.S. Ametov, MD, PhD, Prof., T.V. Filippova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Dinara G. Gusenbekova, drdinara@yandex.ru

Purpose of the study – to evaluate the effect of a hypoglycemic drug empagliflozin on epicardial fat thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity.

Material and methods. The study included 60 patients, 35 women and 25 men, with type 2 diabetes mellitus and obesity of varying severity. 15 patients had a history of atherosclerotic disease (14 patients had a history of myocardial infarction, 1 patient had a history of stroke), all the rest had arterial hypertension.

To current therapy with oral hypoglycemic agents, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin was added with drugs for intensification at a dose of 10 mg once a day.

At baseline and one year later, along with routine laboratory parameters, we assessed the level of glycated hemoglobin, lipid profile, anthropometric indicators (body weight, body mass index, and waist circumference), and echocardiography with determination of epicardial fat thickness, and bioimpedance measurements.

Results. After 12 months of therapy, patients showed a significant decrease in the level of glycated hemoglobin by 0.77% (0.63–1.29%; $p < 0.05$) – from 8.12 to 7.35% (4.7–13.7%; $p < 0.05$). Improved performance carbohydrate metabolism was accompanied by a statistically significant decrease in body weight from 97 (70–152) to 91 (33–150) kg ($p < 0.005$), epicardial fat thickness from 10.0 (4.0–33.1) to 8.55 (4.0–13.3) mm ($p < 0.001$) and the amount of adipose tissue from 49.7 (23.9–90.7) to 39.7 (26.5–68.1) kg ($p < 0.05$) according to bioimpedance measurements, decrease in SBP from 133.3 (100.0–160.0) to 126.09 (125.00–150.00) mm Hg.

Conclusion. The addition of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin to the ongoing hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes and obesity led to a significant improvement in carbohydrate and lipid metabolism, a decrease in the amount of body fat, including epicardial, and systolic blood pressure.

The results obtained indicate the potential cardioprotective effect of empagliflozin, which, undoubtedly, can improve the prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity.

Keywords: diabetes mellitus, obesity, epicardial fat, empagliflozin

VII Междисциплинарная научная конференция Московского региона 14–15 февраля 2024
Москва

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное*

Место проведения:
Москва, пр-т Академика Сахарова, 12
Сайт трансляции: gastromedforum.ru

 **GASTROMEDFORUM**
Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru



Реклама



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации



Когда начинать терапию предиабета

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что ожирение и предиабет являются междисциплинарной задачей, требующей раннего выявления и своевременно начатых профилактических мероприятий, которые могут значительно снизить риск развития сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Актуальным подходам к ведению пациентов с ожирением и предиабетом был посвящен доклад Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова. Выступление профессора состоялось в рамках научно-практической конференции «Общими усилиями в борьбе с эндокринной патологией» (Москва, 9 июня 2023 г.).



Ожирение не является косметической проблемой. Это серьезное заболевание, которое ассоциировано с большим количеством других патологических нарушений. Так, оно является фактором риска нарушения углеводного обмена и нормального соотношения липидов в крови. Избыточный вес связан с поражением позвоночника и суставов нижних конечностей, тромбозом, подагрой, артрозом, бесплодием, развитием сердечно-сосудистых заболеваний, желчнокаменной болезни, неалкогольной жировой болезни печени и онкологических заболеваний. Ожирение также приводит к нарушению функции дыхания, вплоть до формирования синдрома обструктивного апноэ во сне. Ключевое звено развития многочисленных осложнений ожирения – инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, а инсулин помимо сахароснижающего обладает выраженным антилипидным воздействием, препятствующим распаду жира.

Наблюдаемая на сегодняшний день эпидемия ожирения прежде всего обусловлена изменением образа жизни – снижением физической активности и чрезмерными пищевыми потребностями. Согласно оценкам экспертов, только 12% взрослого населения являются здоровыми с учетом пяти основных параметров метаболического здоровья, включающих окружность талии, уровень глюкозы, артериального давления, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности. У 88% имеют место те или иные изменения указанных параметров, приводящие к развитию метаболического синдрома. Метаболический синдром есть не что иное, как синдром инсулинорезистентности, или синдром X. Инсулинорезистентность, лежащая в основе развития метаболического синдрома, характеризуется компенсаторной гиперинсулинемией, что приводит к развитию гипергликемии, полифагии и ожирения. Метаболический синдром в значительной степени повышает

риск развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа и ряда других заболеваний. Если на данный момент времени последствия сахарного диабета достаточно хорошо изучены, то последствия предиабета оценены недостаточно, хотя уже существуют его четкие диагностические критерии¹. Предиабет – довольно распространенное нарушение углеводного обмена. Согласно данным национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, примерно у 20% россиян имеет место предиабет. Медико-социальная значимость предиабета обусловлена негативным влиянием на показатели заболеваемости сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистой патологией. Совет экспертов рассматривает предиабет как междисциплинарную проблему. Его диагностикой и профилактикой развития связанных с ним патологий должны заниматься терапевты, эндокринологи, кардиологи. В отношении предиабета настороженность также должны проявлять онкологи, урологи и репродуктологи. Известно, что инсулин



Научно-практическая конференция «Общими усилиями в борьбе с эндокринной патологией»

является мощным анаболиком, оказывающим пролиферативный эффект на ткани простаты. Настороженность урологов в плане предиабета может улучшить прогноз у таких пациентов. При нарушении репродуктивной функции у пациенток с синдромом поликистозных яичников и ожирением гинекологи и репродуктологи также должны инициировать поиск предиабета.

В ряде исследований была продемонстрирована связь предиабета с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Так, в американском исследовании с участием 15 792 лиц среднего возраста с предиабетом из четырех регионов США, наблюдение за которыми осуществлялось в течение 15 лет, было показано, что в данной популяции относительный риск (ОР) развития сахарного диабета 2 типа повышался в 4,5 раза, ишемической болезни сердца – в 1,9 раза, ишемического инсульта – в 2,2 раза, смерти – в 1,6 раза².

Метаанализ результатов 127 исследований более чем с 10 млн участников и периодом наблюдения 9,8 года продемонстрировал, что предиабет ассоциирован с риском смерти от всех причин (ОР 1,13 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,10–1,17), развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом (ОР 1,15 (95% ДИ 1,11–1,18)), ишемической болезни сердца (ОР 1,16 (95% ДИ 1,11–1,21)) и инсульта (ОР 1,14 (95% ДИ 1,08–1,20)) в частности³. Был сделан вывод,

что скрининг и терапия предиабета могут способствовать первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2019 г., алгоритм скрининга и диагностики предиабета предусматривает определение уровня глюкозы плазмы натощак или гликированного гемоглобина (HbA1c) либо проведение глюкозотолерантного теста через два часа после нагрузки глюкозой. Диагноз «предиабет» устанавливается при уровне глюкозы плазмы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л или уровне HbA1c от 6,0 до 6,4% либо при уровне глюкозы в крови от 7,8 до 11,0 ммоль/л.

Своевременно начатые профилактические мероприятия могут кардинальным образом изменить судьбу лиц с предиабетом. Так, в ряде исследований была показана возможность профилактики развития сахарного диабета 2 типа с помощью модификации образа жизни (диеты, физических нагрузок) и фармакотерапии. Безусловно, мероприятия по модификации образа жизни эффективны, однако они ассоциированы с низкой приверженностью большинства пациентов, особенно при их проведении в течение длительного периода времени. Поэтому диагноз «предиабет» является показанием к активному медикаментозному лечению.

В руководствах Американской диабетической ассоциации, Международной федерации диабета и Российской ассоциации

эндокринологов 2017 г. уже подчеркивалась необходимость использования лекарственной терапии у лиц с предиабетом при недостижении целей с помощью изменения образа жизни. Препаратом первой линии для профилактики развития сахарного диабета 2 типа признан метформин.

Метформин (Сиофор®) разрывает порочный круг предиабета, снижая выработку глюкозы печенью и повышая чувствительность тканей к инсулину⁴.

Метформин главным образом действует в печени, мышцах, жировой ткани и кишечнике. Метформин через активацию аденозинмонофосфатпротеинкиназы (АМРК) улучшает митохондриальную функцию клеток печени и мышц, ингибирует липолиз жировой ткани, подавляет глюконеогенез, гликогенолиз, окисление жирных кислот. Как следствие, повышаются чувствительность к инсулину в печени, мышечной и жировой тканях, захват глюкозы клетками печени и мышц. Метформин увеличивает секрецию глюкагоноподобного пептида 1 в кишечнике, тем самым способствуя снижению аппетита и улучшению метаболизма глюкозы.

Установлено, что метформин способен селективно снижать массу висцерального жира у пациентов с избыточным весом⁵.

Метаанализ результатов трех рандомизированных контролируемых исследований показал, что метформин эффективен в профилак-

¹ Gribble F.M. Metabolism: a nigher power for insulin. Nature. 2005; 434 (7036): 965–966.

² Selvin E., Steffes M.W., Zhu H., et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N. Engl. J. Med. 2010; 362 (9): 800–811.

³ Cai X., Zhang Y., Li M., et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. BMJ. 2020; 370: m2297.

⁴ Drummen M., Dorenbos E., Vreugdenhil A.C.E., et al. Insulin resistance, weight, and behavioral variables as determinants of brain reactivity to food cues: a Prevention of Diabetes through Lifestyle Intervention and Population Studies in Europe and around the World – a PREVIEW study. Am. J. Clin. Nutr. 2019; 109 (2): 315–321.

⁵ Kurukulasuriya R., Banerji M., Chaiken R., Lebovitz H. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 1999; 48: A315.



тике развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом⁶. При этом данный эффект отмечался на фоне как высоких (850 мг два раза в день), так и низких (250 мг два-три раза в день) доз, а также не зависел от этнической принадлежности больных. Установлено также, что в медикаментозном лечении в течение трехлетнего периода нуждаются от семи до 14 пациентов с предиабетом. Это может иметь большое значение на популяционном уровне.

В двойном слепом рандомизированном исследовании оценивалось сахароснижающее действие разных доз метформина⁷. В ходе исследования отмечено дозозависимое снижение уровня как глюкозы плазмы натощак, так и HbA1c при применении от 500 до 2000 мг/сут. В этой связи доза метформина, равная 2000 мг/сут, была признана оптимальной для контроля гликемии. Важно, что при назначении метформина в дозах более 1000 мг/сут не было четкой дозозависимой ассоциации ни с частотой возникновения желудочно-кишечных нежелательных явлений, ни с частотой отмены препарата.

По мнению спикера, титрация дозы метформина является главным условием хорошей переносимости терапии.

Сердечно-сосудистые заболевания считаются основной причиной смерти больных СД 2 типа.

Опубликованные в последние несколько лет работы демонстрируют благоприятное влияние метформина на сердечно-сосудистую систему^{8,9}.

В исследовании N. Apostolova и соавт. было показано, что метформин, снижая липотоксичность, глюкозотоксичность и инсулинорезистентность, подавлял экспрессию белка, связывающего регуляторный элемент стерола. Это предотвращало пролиферацию и миграцию аномальных гладкомышечных клеток сосудов⁸.

Метаанализ результатов 40 исследований, проведенный Y. Han и соавт., продемонстрировал, что применение метформина значительно снижало риск летальных исходов и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца⁹. Метформин уменьшал риск смерти от всех причин на 33%, сердечно-сосудистой смерти – на 19%, развития сердечно-сосудистых событий – на 17%.

I. Zhou и соавт. при проведении метаанализа результатов 28 исследований по оценке влияния метформина на артериальное давление у 4113 лиц без сахарного диабета 2 типа выявили, что его применение у пациентов с предиабетом способствовало снижению систолического артериального давления на 5 мм рт. ст., у пациентов с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²) – на 3 мм рт. ст.¹⁰

В исследовании S. Wu и соавт. оценивалось влияние метформина на эндотелиальную функцию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа¹¹. Терапия данным препаратом ассоциировалась со значимым улучшением эндотелиальной функции, а именно с повышением вазодилатации и содержания оксида азота, снижением концентрации эндотелина I.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MET-REMODEL пациентам с предиабетом и/или инсулинорезистентностью метформин назначался в дозе 2000 мг/сут¹². У лиц с предиабетом без сопутствующей артериальной гипертензии метформин в отличие от плацебо статистически достоверно ($p = 0,005$) снижал гипертрофию желудочка.

Как было отмечено ранее, метформин относится к числу активаторов АМРК – ключевого регулятора клеточного метаболизма. Активация АМРК приводит к угнетению клеточной пролиферации. Кроме того, она способна влиять на гипергликемию, а также на инсулинорезистентность и, соответственно, снижать продукцию инсулина¹³. В этом заключаются механизмы онкопротективного действия метформина.

Эффекты метформина подтверждают целесообразность его назначения при предиабете. ☼

⁶ Lily M., Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55 (4): 363–369.

⁷ Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M., et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am. J. Med.* 1997; 103 (6): 491–497.

⁸ Apostolova N., Iannantuoni F., Gruevska A., et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol.* 2020; 34: 101517.

⁹ Han Y., Xie H., Liu Y., et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18 (1): 96.

¹⁰ Zhou L., Liu H., Wen X., et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* 2017; 35 (1): 18–26.

¹¹ Wu S., Li X., Zhang H. Effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7 (5): 1349–1353.

¹² Mohan M., Al-Talabany S., McKinnie A., et al. Metformin regresses left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus – the met-remodel trial. *Heart.* 2018; 104 (Suppl. 6): A1–A118. Abstr. A6.

¹³ Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin. Sci. (Lond.).* 2012; 122 (6): 253–270.



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





Предиабет и ожирение: внимание врача к главным критериям для старта терапии

Очередная сессия Школы эндокринологов профессора А.М. Мкртумяна состоялась 21 сентября 2023 г. Основатель и бессменный научный руководитель школы – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, член правления Московской городской ассоциации эндокринологов

Ашот Мусаелович МКРТУМЯН. Целью созданной им школы является повышение профессионального уровня врачей разных специальностей, совершенствование их знаний в области диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

На XXIII сессии школы актуальным вопросам диагностики и лечения предиабета и ожирения был посвящен доклад д.м.н., профессора кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заведующей эндокринологическим отделением, врача-эндокринолога городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы Татьяны Николаевны МАРКОВОЙ.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центров по контролю и профилактике заболеваний, ожирение является пятой по значимости причиной смерти. К сожалению, в последние годы наблюдается общемировая тенденция к увеличению распространенности ожирения во всех возрастных группах¹. В настоящее время в России ожирением страдает 30% населения, в США – 36%. Однако лидерами по частоте встречаемости ожирения являются страны Азиатско-Тихоокеанского региона, такие как Науру, Острова Кука, Палау и др. В этих странах ожирением страдает 50–60% населения.

Ожирение – основной фактор риска развития сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно результатам российского эпидемиологического перекрестного исследования по оценке распространенности ожирения и СД 2 типа среди взрослого населения РФ (26 620 человек), избыточная масса тела выявлена

у 35,01% обследованных², у 30,9% респондентов имело место ожирение – индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и более. При ожирении встречаемость СД 2 типа составляла 11,9%, тогда как при нормальной массе тела – 1,0%. Нарушения углеводного обмена – СД или предиабет отмечены у каждого второго пациента с ожирением, причем у 10% из них имел место сахарный диабет, у 35% – предиабет. В целом в исследовании был сделан вывод, что в России среди взрослого населения (от 20 до 79 лет) 19,3% имеют предиабет, 5,4% – сахарный диабет. Важным аспектом исследования стал факт того, что у 54,0% сахарный диабет был выявлен впервые³.

В рамках исследования также были определены наиболее значимые факторы риска развития СД 2 типа:

- возраст старше 45 лет;
- избыточная масса тела и ожирение (ИМТ 25 кг/м² и более);
- отягощенный семейный анамнез в отношении СД 2 типа (родители или сибсы).

«Единственным модифицируемым фактором риска развития СД 2 типа является избыточная масса тела или ожирение», – подчеркнула эксперт. При комбинации указанных выше факторов риск развития СД 2 типа повышается на 20%.

В связи с этим в новых Алгоритмах специализированной помощи больным СД 2 типа, представленных на Национальном конгрессе эндокринологов в мае 2023 г., выделен раздел, посвященный профилактике развития СД 2 типа, в котором регламентирован порядок скрининга населения на предиабет, указаны основные диагностические тесты предиабета⁴.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в соответствии с критериями диагностики предиабета выделяют нарушенную гликемию натощак и/или толерантность к глюкозе. Выявление этих нарушений служит показанием для более тщательного наблюдения пациентов, проведения скрининговых тестов и оценки факторов риска раз-

¹ <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/most-obese-countries>.

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

³ Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19 (2): 104–112.

⁴ Cai X., Zhang Y., Li M., et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370: m2297.



XXIII Школа эндокринологов профессора А.М. Мкртумяна

вития СД 2 типа (возраст, семейный анамнез, наличие избыточной массы тела, сердечно-сосудистых заболеваний, синдрома поликистозных яичников, гестационного диабета, дислипидемии, артериальной гипертензии и др.). Ну а выявленный предиабет требует медикаментозной коррекции. На сегодняшний день для обнаружения ранних нарушений углеводного обмена проводят анализ уровня глюкозы плазмы натощак, или пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы, или анализ уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Диагноз «предиабет» устанавливается при уровне HbA1c от 6,0 до 6,4%. Для подтверждения диагноза рекомендовано выполнение ПГТТ или определение уровня глюкозы плазмы натощак. Согласно рекомендациям экспертов Американской диабетической ассоциации, нормальным считается уровень HbA1c менее 5,7%⁵, тогда как в российских рекомендациях – менее 6,0%. Показатели в пределах 5,7–6,4% трактуются как предиабет, свыше 6,5% – как СД 2 типа⁵. Основанием для расширения критериев диагностики предиабета стали данные о высокой прогностической ценности HbA1c в определении риска развития СД 2 типа, что было продемонстрировано при проведении метаанализа результатов 16 исследований, включавших в общей сложности 44 203 участника. Так, у пациентов с уровнем HbA1c 5,0–5,5% риск возникновения СД 2 типа увеличивался в два раза по сравнению с лицами с уровнем HbA1c менее 5,0%. При уровне HbA1c 5,5–6,0% риск развития СД 2 типа повышался в пять раз. Наибольшим он был у пациентов с уровнем HbA1c 6,0–6,5% – в 20 раз выше, чем у лиц с уровнем HbA1c менее 5,0%⁶. В связи с вышеизложенным интерес может представлять предло-

жение группы исследователей, высказанное в 2022 г.: целесообразно снижение диагностического порога СД 2 типа, поскольку микро- и макрососудистые осложнения формируются уже на стадии предиабета⁷. При уровне HbA1c более 5,7% диагноз СД 2 типа устанавливается, минуя стадию предиабета. Это необходимо для своевременного назначения медикаментозной терапии. Безусловно, вопросы о снижении критериев диагностики диабета требуют дальнейшего обсуждения. На сегодня общепринятым подходом к диагностике избыточной массы тела и ожирения является расчет индекса массы тела на основании измерения массы тела и роста. Однако такой упрощенный подход имеет ряд недостатков, включая тот факт, что не учитываются клинические характеристики ожирения. В проекте рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов 2022 г. предложено выделять стадии ожирения, которые определяются в зависимости от антропометрических и клинических данных. Так, ИМТ ≥ 30 кг/м² в отсутствие осложнений, связанных с ожирением, считают нулевой стадией ожирения. Первая стадия диагностируется уже при ИМТ ≥ 25 кг/м² и наличии одного или нескольких осложнений средней тяжести, вторая стадия – при ИМТ ≥ 25 кг/м² и наличии одного или нескольких тяжелых осложнений, связанных с ожирением. К ассоциированным с ожирением заболеваниям относятся сердечно-сосудистые заболевания, предиабет, СД 2 типа, синдром обструктивного апноэ сна и др. Определение стадии ожирения позволяет выделить группы риска и своевременно назначить им медикаментозную терапию в целях профилактики развития осложнений, даже при избыточной массе тела.

Уменьшению риска развития СД 2 типа может способствовать изменение образа жизни, в частности соблюдение диеты и повышение физической активности. Снижение массы тела и регулярные физические упражнения позволяют уменьшить инсулинорезистентность и, как следствие, риск развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании по профилактике развития СД 2 типа, проведенном J. Tuomilehto и соавт., установлено, что сокращение дневного потребления жиров, увеличение количества клетчатки, а также на 30% физической активности позволили снизить массу тела на 5%⁸. Влияние интенсивного управления массой тела на достижение ремиссии СД 2 типа в рамках оказания обычной первичной медицинской помощи оценивали М.Е. Lean и соавт.⁹ Пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией разделили на группы наблюдения и контроля. В группе наблюдения были отменены противодиабетические и гипотензивные препараты. В течение года пациенты этой группы находились на низкокалорийной диете и получали ежедневные физические нагрузки. Через 12 месяцев у 46% была достигнута ремиссия СД 2 типа. Таким образом, интенсивное снижение массы тела способствовало достижению ремиссии СД 2 типа у каждого второго больного. Данные реальной практики и результаты исследований свидетельствуют, что большинство пациентов с метаболическим синдромом не следуют рекомендациям по изменению образа жизни. Многим пациентам с высоким риском развития СД 2 типа не удается снизить массу тела с помощью мероприятий по изменению образа жизни. К предикторам неэффективности диеты и физической активности от-

⁵ <https://diabetesjournals.org/clinical/article/41/1/4/148029/Standards-of-Care-in-Diabetes-2023-Abridged-for>.

⁶ Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1665–1673.

⁷ Schwartz S.S., Rachfal A.W., Corkey B.E. The time is now for new, lower diabetes diagnostic thresholds. *Trends Endocrinol. Metab*. 2022; 33 (1): 4–7.

⁸ Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med*. 2001; 344 (18): 1343–1350.

⁹ Lean M.E., Leslie W.S., Barnes A.C., et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018; 391 (10120): 541–551.



носят снижение массы тела менее чем на 0,5% в первые шесть недель, неготовность увеличивать физическую нагрузку, исходно высокую массу тела, низкую самооценку¹⁰.

Согласно результатам масштабного исследования DPP по профилактике развития диабета у больных с повышенным уровнем глюкозы в плазме крови натощак и после нагрузки, в котором сравнивалась эффективность изменения образа жизни или метформина, выявлено, что в группе изменения образа жизни риск развития СД 2 типа снизился на 58% по сравнению с группой плацебо. При этом более высокие результаты были отмечены у пациентов 60 лет и старше – сокращение риска на 71%. В группе метформина по сравнению с группой плацебо риск уменьшился на 31%¹¹.

Дальнейшие наблюдения показали, что эффект метформина в отношении предупреждения развития СД 2 типа сохранялся в течение 15 лет¹². Через 15 лет частота развития СД 2 типа, определяемого по уровню глюкозы натощак или результатам ПГТТ, среди получавших метформин оказалась на 17% меньше, чем среди применявших плацебо, при использовании уровня HbA1c – на 36%.

Об эффективности и высоком профиле безопасности метформина в профилактике и лечении СД 2 типа свидетельствует обширная доказательная база. Не случайно в клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, метформин обозначен как препарат для профилактики развития СД 2 типа у лиц с предиабетом¹³.

Метформин – сахароснижающий препарат из класса бигуанидов. Механизм действия метформина связан с подавлением глюконеогенеза, снижением продукции глюкозы в гепатоцитах и инсулинорезистентности мышечной и жировой тканей. Кроме того, препарат способен повышать чувствительность к инсулину всех инсулинозависимых тканей, стимулировать синтез гликогена, задерживать всасывание глюкозы в кишечнике, снижать уровень триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности, улучшать фибринолитические свойства крови. Метформин является активатором АМФ-зависимой протеинкиназы и играет важную роль в регуляции клеточного метаболизма и энергетического баланса.

На сегодняшний день получены данные о широком спектре терапевтического действия метформина. Так, он используется не только для лечения СД 2 типа, метаболического синдрома, но и в качестве патогенетического средства при синдроме поликистозных яичников, туберкулезе. Описано протективное влияние метформина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД. Препарат оказывает положительный эффект при лечении рака, переломов костей. Активно изучается действие метформина на процессы старения¹⁴.

Более того, в метаанализе в отношении 66 914 пациентов с СД 2 типа было показано, что предшествующее применение метформина ассоциировано со снижением смертности от COVID-19 на 38%¹⁵.

В современных отечественных Алгоритмах специализированной помощи больным СД 2 типа для профилактики развития СД 2 типа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе прежде всего рекомендованы бигуаниды (метформин, в том числе пролонгированного высвобождения), а также ингибитор альфа-глюкозидазы (акарбоза), тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (лираглутид, семаглутид).

Однако метформин по-прежнему остается приоритетным препаратом для инициации терапии СД 2 типа и основой для комбинации с другими сахароснижающими средствами на всех этапах течения СД.

В международном исследовании, в котором сравнивались эффективность и безопасность метформина пролонгированного и немедленного высвобождения у пациентов с СД 2 типа, установлено, что эффекты обеих форм метформина в отношении снижения уровня HbA1c, гликемии натощак, среднесуточной гликемии были сопоставимыми. В отношении побочных реакций лечения различий также не наблюдалось¹⁶.

Завершая выступление, профессор Т.Н. Маркова отметила, что ранняя диагностика и лечение ожирения и предиабета позволяют продлить жизнь пациентов, предотвратить развитие СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодня метформин остается золотым стандартом профилактики и лечения СД 2 типа, предиабета и метаболического синдрома. ☺

¹⁰ Kong W., Langlois M.-F., Kamga-Ngandé C., et al. Predictors of success to weight-loss intervention program in individuals at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 90 (2): 147–153.

¹¹ Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (6): 393–403.

¹² Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2019; 42 (4): 601–608.

¹³ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2022.

¹⁴ Chomanicova N., Gazova A., Adamickova A., et al. The role of AMPK/mTOR signaling pathway in anticancer activity of metformin. *Physiol. Res.* 2021; 70 (4): 501–508.

¹⁵ Han T., Ma S., Sun C., et al. Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Res.* 2022; 53 (2): 186–195.

¹⁶ Aggarwal N., Singla A., Mathieu C., et al. Metformin extended-release versus immediate-release: an international, randomized, double-blind, head-to-head trial in pharmacotherapy-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (2): 463–467.



Реклама

XI

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
«РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

19–20 АПРЕЛЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Пациент с диабетической полиневропатией: не упустить время



Диабетическая полиневропатия является наиболее частым осложнением сахарного диабета. Данная патология значительно повышает риск развития язвенных дефектов стопы и ампутации нижних конечностей. Актуальным возможностям профилактики развития и прогрессирования диабетической полиневропатии было посвящено выступление Владимира Николаевича ХРАМИЛИНА, к.м.н., доцента кафедры эндокринологии и диабетологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Выступление В.Н. Храмина состоялось в рамках III Международного конгресса по медицинскому и оздоровительному туризму «ИнМедтур-2023» (Москва, 27 сентября 2023 г.).

Диабетическая дистальная симметричная полиневропатия (ДПН) – симметричная сенсорная или сенсомоторная полиневропатия с поражением длинных нервных волокон проявляется клинической симптоматикой или протекает бессимптомно и развивается в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска при исключении других этиологических причин^{1,2}.

Данная патология может предшествовать манифестации сахарного диабета (СД). Так, распространенность диабетической полиневропатии при предиабете в среднем составляет 18%.

Эксперты Американской диабетической ассоциации рекомендуют проводить скрининг ДПН сразу при выявлении сахарного диабета 2 типа и через пять лет после постановки диагноза «сахарный

диабет 1 типа»³. Скрининг также показан при наличии соответствующих симптомов у пациентов с предиабетом. Установлено, что у 30–50% лиц с идиопатической сенсорной полиневропатией имело место нарушение толерантности к глюкозе.

При предиабете отмечается преимущественно сенсорное поражение с болевой симптоматикой. Повреждению периферических нервов также могут способствовать ожирение, низкая концентрация липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов.

«Чем больше компонентов метаболического синдрома, тем выше риск развития полиневропатии», – подчеркнул В.Н. Храмин.

Инсулинорезистентность в рамках метаболического синдрома считается независимым фактором риска развития полиневропатии, даже вне предиабета и СД⁴. Метаболический синдром

без нарушения толерантности к глюкозе ассоциируется с риском возникновения периферической невропатии. Изменения на клеточном и молекулярном уровнях приводят к угнетению выработки оксида азота и дисрегуляции сосудов, формированию провоспалительного статуса, а также развитию окислительного стресса. Именно хроническое нейровоспаление и оксидативный стресс, развивающиеся на фоне дислипидемии и других факторов сердечно-сосудистого риска, являются ключевыми звеньями патогенеза ранней полиневропатии.

В связи со сказанным весьма показательны результаты исследования С.С. Lee и соавт., в котором приняли участие пациенты с метаболическим синдромом и нормогликемией⁵. Уже на исходном этапе у 29% выявлялась идиопатическая сенсорная полиневропатия. При развитии предиабета или СД 2 типа менял-

¹ Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 1998; 15 (6): 508–514.

² Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010; 33 (10): 2285–2293.

³ Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017; 40 (1): 136–154.

⁴ Han L., Ji L., Chang J., et al. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015; 7: 14.

⁵ Lee C.C., Perkins B.A., Kayaniyil S., et al. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the PROMISE cohort. *Diabetes Care.* 2015; 38 (5): 793–800.



III Международный конгресс по медицинскому и оздоровительному туризму «ИнМедтур-2023»

ся не только характер поражения, но и частота выявления ДПН. Так, патология была диагностирована у 49% лиц с предиабетом и 50% больных СД 2 типа. Более того, с увеличением длительности СД также изменяется паттерн поражения периферической нервной системы и возрастает процент необратимых изменений. Именно поэтому ранняя диагностика полиневропатии у пациентов с метаболическим синдромом или предиабетом имеет решающее значение для профилактики ее прогрессирования.

Традиционно ДПН подразделяют на безболевою и болевую. В рамках безболевой ДПН выделяют бессимптомную и симптомную (онемение, парестезии, снижение чувствительности, атаксия), не оказывающую существенного влияния на качество жизни больных. Бессимптомная ДПН имеет место у более 50% пациентов.

Минимальная первичная диагностика ДПН включает оценку симптоматики, а также температурной, болевой, тактильной и вибрационной чувствительности. Для определения выраженности боли применяют визуальную аналоговую шкалу или числовую рейтинговую шкалу боли. Боль четыре балла и более считается выраженной и требует медикаментозной терапии. Для диагностики вида боли широко используется опросник DN4. Четыре положительных ответа позволяют сделать вывод в пользу нейропатической боли и, соответственно, целесообразности применения специфических противоболевых препаратов.

В целом диагностика диабетической полиневропатии довольно проста. Диагноз правомочен при наличии любых двух критериев: наличие специфической нейропатической симптоматики, снижение периферической чувствительности (минимум вибрационной и болевой), ослабление или отсутствие ахиллова рефлекса. «В подавляющем большинст-

ве случаев диагноз ДПН – диагноз клинический», – констатировал выступающий.

Проведение инструментальных исследований может понадобиться лишь ограниченной группе пациентов в рамках дифференциальной диагностики.

Актуальность дифференциального диагноза обусловлена высокой частотой сочетанной этиологии полиневропатии. У больных сахарным диабетом наиболее частыми причинами сочетанной этиологии являются прием нейротоксичных препаратов, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина В₁₂, нарушение функции почек. Дифференциальный диагноз необходим больным с длительностью СД 1 типа менее пяти лет, пациентам с выраженной полиневропатией без нефропатии или ретинопатии, асимметрией в симптомах и признаках, преобладанием моторной симптоматики, началом заболевания с верхних конечностей, быстрым прогрессированием симптоматики, изменением неврологического статуса и др.⁶

Наибольшая частота сочетанных поражений отмечается у пожилых больных СД 2 типа и полиневропатией.

Если потенциальные причины полиневропатии и патогенетические механизмы ее развития не установлены, ответ на терапию может быть неполным.

В международных рекомендациях по ДПН 2021 г. обозначены три основных принципа терапии:

- 1) оптимизация лечения СД, в том числе модификация образа жизни, интенсивный гликемический контроль и многофакторная коррекция сердечно-сосудистого риска;
- 2) патогенетически ориентированная терапия;
- 3) симптоматическое лечение болевого синдрома.

Установлено, что регулярные физические нагрузки способствуют замедлению темпов прогрессирования ДПН, увеличению интра-

эпидермальной плотности нервных окончаний, снижению риска падений и выраженности боли. На ранней стадии ДПН наиболее эффективно снижение веса. Предотвратить развитие ДПН также может коррекция дислипидемии. Гликемический контроль эффективен в отношении замедления прогрессирования или развития ДПН у пациентов с СД 1 типа. Однако убедительных доказательств его способности снижать риск повреждения периферической нервной системы у лиц с СД 2 типа не получено. Кроме того, нет убедительных данных о влиянии гликемического контроля на болевую ДПН у пациентов с диабетом и предиабетом.

Цель терапии определяется клинической формой ДПН. При болевой форме основная цель – купирование болевой симптоматики, при безболевой – вторичная профилактика ДПН.

Цели лечения болевой ДПН предусматривают снижение выраженности нейропатической боли на 30–50% и более по визуальной аналоговой шкале или числовой рейтинговой шкале, нормализацию сна, улучшение качества жизни, сохранение социальной активности пациента.

В качестве средств стартовой терапии болевой ДПН доказана эффективность трициклических антидепрессантов, дулоксетина, габапентина, прегабалина, тиктоновой (альфа-липовой) кислоты. Эффективность монотерапии в среднем оценивается в течение 4–16 недель с принятием решения о ее продолжении, или замене, или назначении комбинированной терапии. Минимальный курс лечения составляет три – шесть месяцев. Через шесть месяцев после разрешения симптоматики возможна отмена препарата (медленная обратная титрация дозы). В случае рецидивирования боли терапию следует продолжить в минимальной эффективной дозе еще на несколько месяцев. Использо-

⁶ Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetic neuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2021; 129 (S 01): S70–S81.



вание опиоидных анальгетиков не рекомендуется вследствие высокого риска развития осложнений и слабой доказательной базы.

В настоящее время патогенетическим методом лечения болевой ДПН считается тиоктовая кислота. Помимо влияния на ДПН она улучшает функцию эндотелия и гликемический контроль, снижает биомаркеры воспаления и выраженность дислипидемии, а также способствует лучшему контролю веса⁷.

Метаанализ 58 рандомизированных клинических исследований по оценке фармакологического лечения болевой ДПН продемонстрировал сопоставимую эффективность в отношении 50%-ного облегчения боли тиоктовой кислоты при пероральном приеме и 15 анальгетиков⁸.

Согласно данным E. Agathos и соавт., у больных ДПН пероральная терапия тиоктовой кислотой в дозе 600 мг/сут в течение 40 дней сопровождалась значимым ослаблением симптоматики по основным шкалам и улучшением показателей качества жизни⁹.

H.-J. Ruessmann и соавт. доказали, что длительное применение тиоктовой кислоты безопасно, эффективно, экономически выгодно и имеет патогенетическую направленность¹⁰.

Тиоктовую кислоту для лечения болевой и симптомной ДПН назначают по следующей схеме: внутривенно в дозе 600 мг/сут в течение трех недель (№ 15) и/или перорально в дозе 600 мг/сут в течение трех – шести месяцев.

Терапия тиоктовой кислотой предпочтительна у пожилых пациентов и при сочетании ДПН с ожирением, хронической болезнью почек, заболеваниями печени, ишемической болезнью сердца.

Тиоктовая кислота является эффективным и безопасным средством для лечения кардиальной автономной невропатии⁸.

Установлено, что только 50% пациентов с болевой ДПН отвечают на монотерапию анальгетиками. Поэтому пациентам, которые частично ответили на лечение или у которых невозможна дальнейшая титрация дозы препарата из-за развития непереносимых побочных эффектов, целесообразно назначение комбинированной терапии. Так, в пилотном исследовании было показано, что у больных, первично не ответивших на внутривенное введение тиоктовой кислоты, наиболее эффективным оказалось назначение комбинированной терапии симптоматическим препаратом (габапентином) и тиоктовой кислотой¹¹.

У пациентов с болевой ДПН при недостаточной эффективности фармакотерапии или ее плохой переносимости дополнительно рекомендуется использовать методы чрескожной электронейростимуляции, повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции, низкочастотного импульсного магнитного поля. При рефрактерной нейропатической боли следует рассмотреть вопрос об использовании хирургических методов нейромодуляции.

Тиоктовая кислота имеет преимущество при лечении пациентов с безболевого ДПН. Основная цель лечения безболевого ДПН заключается в замедлении прогрессирования ДПН. В данном случае тиоктовая кислота в дозе 600 мг/сут назначается перорально, длительность терапии определяется индивидуально.

В рутинной клинической практике чаще приходится иметь дело с пожилыми больными СД. У пожилых

пациентов отмечается более высокий риск развития болевой ДПН, которая увеличивает риск падения. Кроме того, у лиц пожилого возраста чаще встречаются коморбидные состояния, дефицит витаминов В₁₂ и D, которые рассматриваются как факторы риска формирования ДПН и болевой симптоматики. Наиболее рациональным подходом к лечению пожилых пациентов с ДПН считается монотерапия тиоктовой кислотой. Тиоктовая кислота отличается хорошим профилем безопасности, отсутствием лекарственного взаимодействия и необходимости коррекции дозы при снижении скорости клубочковой фильтрации.

Длительное применение тиоктовой кислоты показано при сочетанных полиневропатиях. Например, стандартная схема лечения алкогольной полиневропатии при СД предполагает внутривенное капельное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сут (№ 15) с последующим переходом на пероральный прием в дозе 600–900 мг/сут в течение трех – шести месяцев и более с добавлением высокодозных комплексов витаминов группы В.

Завершая выступление, В.Н. Храминин отметил необходимость ранней диагностики полиневропатии и назначения патогенетической терапии. В этой связи особого внимания заслуживает тиоктовая кислота – мощный антиоксидант, обладающий сахароснижающим и противовоспалительным свойствами, а также способностью улучшать гликемический контроль, микроциркуляцию и влиять на уровень триглицеридов.

На сегодняшний день тиоктовая кислота признана эффективным и безопасным средством для лечения болевой и симптомной ДПН, а также автономной невропатии. ❁

⁷ Ziegler D., Porta M., Papanas N., et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr. Diabetes Rev.* 2022; 18 (4): e250821195830.

⁸ Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15 (18): 2721–2731.

⁹ Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I., et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46 (5): 1779–1790.

¹⁰ Ruessmann H.-J. 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; 23 (3): 174–177.

¹¹ Храминин В.Н., Андреева В.Л., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека.* 2014; 16 (289): 48–53.

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

14-16 февраля
2024 года



БЦ «Центр международной торговли» (Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 4)

Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» посвящена актуальным вопросам неврологии и вот уже на протяжении 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья.

Созданная учениками легендарного академика Александра Моисеевича Вейна, конференция несет в себе задачу не только повысить уровень знаний и профессионализм врачей, но и создать условия для междисциплинарного диалога.

**УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ.
ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО QR-КОДУ**



Реклама

Темы и направления конференции

- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста. Гендерная неврология
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз. Эпилепсия. Когнитивные нарушения. Деменция. БАС. Головокружение
- Болезнь Паркинсона и другие расстройства движений
- Спинальная мышечная атрофия, другие нервно-мышечные заболевания
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Нейроинфекции. Нервные болезни и COVID-19
- Редкие генетические заболевания. Болезнь Фабри. Болезнь Помпе
- Междисциплинарная неврология. Нейроревматология
- Нейрохирургия. Взаимодействие неврологов и нейрохирургов
- Нейрореабилитация. Взаимодействие неврологов и специалистов функциональной реабилитационной медицины
- Взаимодействие неврологов и психиатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, акушеров, гинекологов и других специалистов
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общеврачебной практике
- Нейронутрициология. Нутриенты, микроэлементы и нервные болезни. Нутритивная поддержка. Микробиота и болезни нервной системы
- Нейропсихиатрия. Стресс и болезни нервной системы. Вегетативные нарушения. Тревога. Депрессия. Нарушения сна и бодрствования
- Фармакотерапия нервных болезней. Фармакогенетика
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт-терапия и болезни мозга
- Инновационные технологии для диагностики и лечения нервных болезней



Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и сопутствующая патология: трудности диагностики и лечения

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, на которые в структуре всех аутоиммунных заболеваний приходится 30%, являются актуальной медицинской проблемой.

Современным подходам к ведению пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и сопутствующей патологией было посвящено выступление заведующей отделом терапевтической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, д.м.н., профессора Надежды Михайловны ПЛАТОНОВОЙ, состоявшееся в рамках III Международного конгресса по медицинскому и оздоровительному туризму «ИнМедтур-2023» (Москва, 27 сентября 2023 г.). Особый акцент был сделан на этиологии, клинических особенностях и принципах заместительной терапии гипотиреоза.



Спектр основных аутоиммунных заболеваний щитовидной железы включает аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото), болезнь Грейвса и деструктивные тиреоидиты. Среди деструктивных тиреоидитов выделяют подострый (послеродовой, безболевого) и ассоциированный с приемом кордарона. Патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы обусловлен нарушением регуляции иммунных процессов под воздействием внешних и внутренних факторов, прежде всего генетических¹.

Впервые аутоиммунный тиреоидит был описан японским хирургом Н. Hashimoto в 1912 г. На сегодняшний день установлено, что это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при-

водящее к развитию гипотиреоза вследствие деструкции ткани щитовидной железы через активацию Т- и В-клеточного иммунитета с образованием аутоантител к тиреоидной ткани. Сначала нарушается функция регуляторных Т-клеток, затем происходит выработка цитокинов, нарушение адаптивного иммунитета и в конечном итоге прогрессирование заболевания (постепенное разрушение функционирующей ткани щитовидной железы в процессе ее иммунного воспаления).

Диагноз «аутоиммунный тиреоидит» устанавливается при наличии гипотиреоза, антител к тиропероксидазе и тиреоглобулину и признаков аутоиммунной патологии при проведении ультразвукового исследования. В отсутствие хотя бы одного из этих

критериев диагноз носит вероятный характер.

Гипотиреоз – одно из самых распространенных заболеваний эндокринной системы. Согласно результатам эпидемиологических исследований, встречаемость первичного гипотиреоза достигает 4,6%, при этом 0,3% приходится на явный гипотиреоз, 4,3% – на субклинический.

С каждой декадой жизни количество лиц с повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) последовательно увеличивается и варьируется от 4 до 21% среди женщин и от 3 до 16% среди мужчин. Максимальная частота случаев гипотиреоза отмечается у лиц старше 70 лет^{2,3}.

Золотым стандартом лечения гипотиреоза остается заместительная терапия препаратами левоти-

¹ Weetman A.P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. J. Endocrinol. Invest. 2021; 44 (5): 883–890.

² Wyne K.L., Nair L., Schneiderman C.P., et al. Hypothyroidism prevalence in the United States: a retrospective study combining national health and nutrition examination survey and claims data, 2009–2019. Endocr. Soc. 2022; 7 (1): bvac172.

³ Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch. Intern. Med. 2000; 160 (4): 526–534.



III Международный конгресс по медицинскому и оздоровительному туризму «ИнМедтур-2023»

роксина (L-T₄). Эффективность, высокая биодоступность, длительный период полувыведения (семь дней) синтетического L-T₄, а также простота приема делают его препаратом выбора при различных формах заболевания.

Дискуссионным остается вопрос о целесообразности комбинированной терапии гипотиреоза препаратами лиотиронина и левотироксина. К преимуществам такого подхода следует отнести быстрое начало действия лиотиронина, к недостаткам – сложность титрации дозы, высокий риск передозировки с развитием медикаментозного тиреотоксикоза, малое количество данных о долгосрочных последствиях.

Согласно национальному руководству, основной целью заместительной терапии первичного гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита является достижение и поддержание нормального уровня ТТГ (0,4–4,2 мМЕ/л) и тиреоидных гормонов в крови. Пациентам молодого и среднего возраста сразу показана полная заместительная доза левотироксина. У лиц пожилого возраста терапию L-T₄ следует начинать с небольших доз с постепенным их повышением под контролем уровня ТТГ. Необходимо отметить, что нормальный уровень ТТГ у пациентов 70–80 лет несколько выше, чем у пациентов моложе 65 лет, поэтому в качестве целевого у них может быть выбран уровень в пределах 4–6 мМЕ/л.

Показанием к началу заместительной терапии субклинического гипотиреоза является беременность. В остальных случаях для выявления стойкого характера гипотиреоза необходимо повторное определение уровня гормонов через три – шесть месяцев⁴.

Повышение жесткости сосудистой стенки при гипотиреозе, в том числе субклиническом,

существенно влияет на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Поэтому при стойком субклиническом гипотиреозе с уровнем ТТГ 10 мМЕ/л и более у пациентов моложе 70 лет рекомендуется заместительная терапия L-T₄, у больных старше 70 лет таковая назначается только при явных симптомах гипотиреоза или высоким сердечно-сосудистом риске⁴.

«Для лиц старших возрастных групп необходим тщательный подбор адекватной заместительной терапии, что обусловлено высокой частотой сопутствующих заболеваний, влиянием соматической патологии и лекарственных препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов, а также тиреоидных гормонов на течение соматических заболеваний», – подчеркнула выступающая.

Оценку состояния щитовидной железы рекомендуется проводить у лиц с соматической патологией, ранее обследовавшихся с применением йодсодержащих контрастных веществ, получавших амиодарон и другие йодсодержащие препараты, препараты лития, интерферона α и интерлейкина 2, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.

Не следует забывать и о возможности развития на фоне тяжелых соматических заболеваний синдрома эутиреоидной патологии, характеризующегося изменением динамики тиреоидных гормонов в отсутствие патологии щитовидной железы. Так, возникновению синдрома эутиреоидной патологии способствуют заболевания печени, ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная недостаточность, COVID-19, сепсис, СПИД⁵. Механизмы развития синдрома эутиреоидной патологии включают снижение активности 5'-дейодиназы в печени, по-

ступления T₄ в клетки, изменение связывания тиреоидных гормонов с белками плазмы, подавление выработки гипофизом ТТГ, влияние лекарственных средств.

Возвращаясь к особенностям назначения L-T₄ в разных популяциях, профессор Н.М. Платонова отметила, что у пациентов с ишемической болезнью сердца начинать лечение гипотиреоза следует с дозы 12,5–25,0 мкг/сут с постепенным ее увеличением через каждые четыре – шесть недель на 12,5–25,0 мкг/сут. Подбор заместительной терапии осуществляется под контролем уровня ТТГ и состояния сердечно-сосудистой системы. При появлении клинических и инструментальных признаков ухудшения коронарного кровообращения дозу тироксина необходимо уменьшить до предыдущей и продлить период адаптации. У пожилых пациентов период подбора оптимальной дозы может достигать шести месяцев.

Несмотря на проведение заместительной терапии тироксином, у 30–60% больных отмечается недостаточная компенсация гипотиреоза. Среди причин декомпенсации указывают неправильный прием (28,6%), отказ от приема препарата (10,7%), самостоятельное изменение дозы (13,1%), неадекватные рекомендации (15,5%), предшествовавший нормальный уровень ТТГ (32,1%)⁶.

Левотироксин следует принимать утром за 30–40 минут до еды и в течение четырех часов после приема избегать использования антацидов, препаратов железа и кальция. При приеме таких препаратов, как холестирамин, железа сульфат, антациды, замедляется абсорбция и ускоряется разрушение и выведение T₄. Потребность в левотироксине также возрастает при беременности, приеме эстро-

⁴ Pearce S., Brabant G., Duntas L., et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur. Thyroid. J. 2013; 2 (4): 215–228.

⁵ Zou R., Wu C., Zhang S., et al. Euthyroid sick syndrome in patients with COVID-19. Front. Endocrinol. 2020; 11: 566439.

⁶ Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15 (1): 12–18.



генов, антикоагулянтов, антиконвульсантов.


Пациентов, у которых доза левотироксина существенно превышает предполагаемую заместительную, следует обследовать на наличие желудочно-кишечных заболеваний – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдрома раздраженного кишечника, непереносимости лактозы, атрофического гастрита, целиакии, хеликобактериоза.

Дифференциальная диагностика предусматривает определение всасывания левотироксина. С этой целью строго натощак назначается 400–1000 мкг препарата, после чего оценивается при-

рост концентрации свободного T_4 через 6, 120, 180 и 240 минут. Концентрация свободного T_4 должна увеличиться на 20%⁷.

При смене лекарственного средства необходимо учитывать его биоэквивалентность. Вид наполнителя, составляющего большую часть таблетки, способен в значительной мере влиять на стабильность препарата, содержащего микродозы активного вещества. Установлено, что замена лактозы на другие вспомогательные вещества повышает стабильность левотироксина, поддерживает его активность при длительном хранении⁸. Так, у препарата, содержащего лактозу, через шесть месяцев

активность действующего вещества снизилась на 30%, что сопровождалось накоплением влаги (0,8–5,0%). При тех же условиях хранения активность левотироксина натрия в препарате с двухосновным фосфатом кальция уменьшилась на 15,0%.

Завершая выступление, профессор Н.М. Платонова особо отметила, что комбинированная терапия $L-T_4/L-T_3$ не рекомендуется в рутинной клинической практике из-за недостатка данных о ее преимуществах перед монотерапией $L-T_4$. Как следствие, на сегодняшний день оптимальной опцией остается монотерапия левотиоксином. 

⁷ Sun G.E.C., Pantalone K.M., Faiman C., et al. The clinical utility of free thyroxine in oral levothyroxine absorption testing. *Endocr. Pract.* 2014; 20 (9): 925–929.

⁸ Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int. J. Pharm.* 2003; 264 (1–2): 35–43.



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!



актуальные вопросы
эндоскопии
Санкт-Петербург

РОССИЙСКОЕ
ЭНДСКОПИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



15-я Юбилейная научно-практическая конференция

ЭНД СКОПИЯ

будущее медицины

27-30 марта 2024

Санкт-Петербург
гостиница
«Московские ворота»

#эндоскопия 
rusendo.ru

15 лет 
главное событие
эндоскопии в России



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



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



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

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





Сохраняя гармонию инкретинового эффекта¹

ВЕЛМЕТИЯ® (метформин + ситаглиптин) Противопоказания. Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (рСКФF менее 45 мл/мин^{1,73} м²), острое состояние, протекающее с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания), диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, легочная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипохолерийной диеты, возраст до 18 лет. **С осторожностью.** У пациентов с нарушенной функцией почек с рСКФF 45-59 мл/мин^{1,73} м²; у пожилых пациентов; у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов. Лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при острой почечной недостаточности, сепсисе или патологии легких и сердца; при острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза; пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Мониторинг функции почек: рСКФF, клиренс креатинина следует оценивать до начала терапии и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата; при возникновении состояний, повышающих вероятность ухудшения функции почек прием препарата следует временно прекратить. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Велметия®, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию. В случае подозрения на буллезный лимфоглоид необходимо прекратить прием препарата Велметия®. Применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией, а также до или во время исследований, сопровождающегося введением йодсодержащих контрастных препаратов; терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или исследования при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно отменить прием препарата Велметия® и принять другие соответствующие корректирующие меры. **Побочные эффекты.** Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях (НР), включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности, НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монорепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Велметия®, часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метеоризм; нечасто – сонливость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд; редко – тромбоцитопения; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактики, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, алопециальные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный лимфоглоид, артралгии, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, артралгия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другим сахароснижающим препаратом, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптин и метформин. Они включали гипогликемию (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины), периферический отек (часто при применении в сочетании с пiogлитазоном), головная боль и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином). В исследованиях монотерапии ситаглиптин в дозе 100 мг 2/сут в сравнении с плацебо сообщалось о таких НР, как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение. В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникающих в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешающихся. Дополнительные НР, связанные с метформин, включают металлический привкус во рту (часто), лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, зрительная и слуховая (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина В12, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь в очень редких случаях может приводить к клинически значимому дефициту витамина В12. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. В монотерапии в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диеты и соблюдения режима физических нагрузок; в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформин или ситаглиптин, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами. В комбинированной терапии для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам: с производным сульфонилмочевины у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; с тиазолидинонами у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидинонами и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; с инсулином у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.** Принимать внутрь. Режим дозирования препарата Велметия® должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг. Препарат Велметия® следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных НР со стороны желудочно-кишечного тракта характерных для метформина. Рекомендуемая начальная доза препарата Велметия® для пациентов, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут плюс текущая доза метформина. При переходе от комбинированной терапии метформин и ситаглиптин в виде монорепаратов доза препарата Велметия® должна соответствовать приемлемым дозам монорепаратов метформина и ситаглиптина. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

РЕКЛАМА

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547. Дата последнего утверждения/пересмотра: 13.12.2023. Информация для специалистов здравоохранения.

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

000 «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-VEL-01-2023-RU-USM-001145-402-print



L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



RU-LTh-05-2023-v1-print Обновлено: июнь 2023

Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-Тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. Показания: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния антиреидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Режим дозирования:** суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг каждые 2 недели, и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с антиреидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. Таблетку можно разделить на две равные части. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность надпочечников; нелеченная гипопитуитарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антиреидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы), у пациентов с предрасположенностью к психотическим реакциям. **Побочные действия:** при правильном применении препаратов L-Тироксин Берлин-Хеми под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска:** по рецепту. Реклама

* Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов L-Тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-100423, L-Тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-100523, L-Тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-160523, L-Тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-100523, L-Тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-150523.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини"
123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ "Башня на Набережной", блок Б.
Тел.:(495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения.