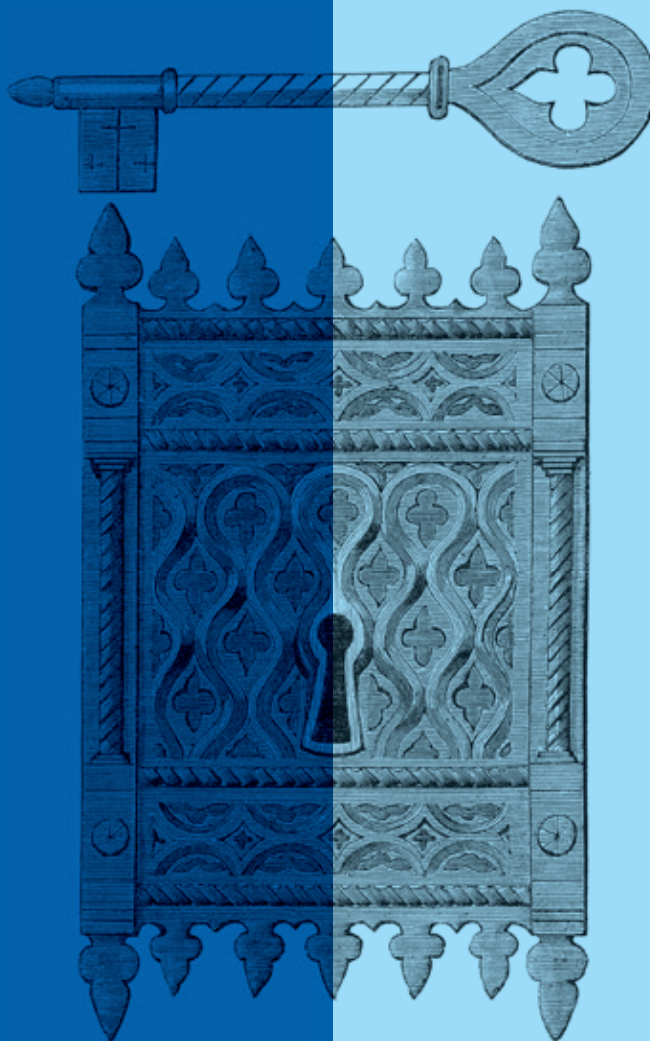


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 26 ТОМ 17  
2021

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №4

Преимущество добавления тиоктовой кислоты в схему лечения синдрома диабетической стопы

20

Применение десмопрессина при центральном несахарном диабете

38

Выбор препарата тестостерона для андрогенной терапии у мужчин с гипогонадизмом

50



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

Свежие выпуски  
и архив журнала

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



## Медицинский портал для врачей

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

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

**5105**  
**статей**

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

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

# Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

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

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

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



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



Реклама

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

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

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

#### Литература:

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

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

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

RU-BER-03-2019-V1-print. Одобрено 07.10.2019, голен до 07.10.2021



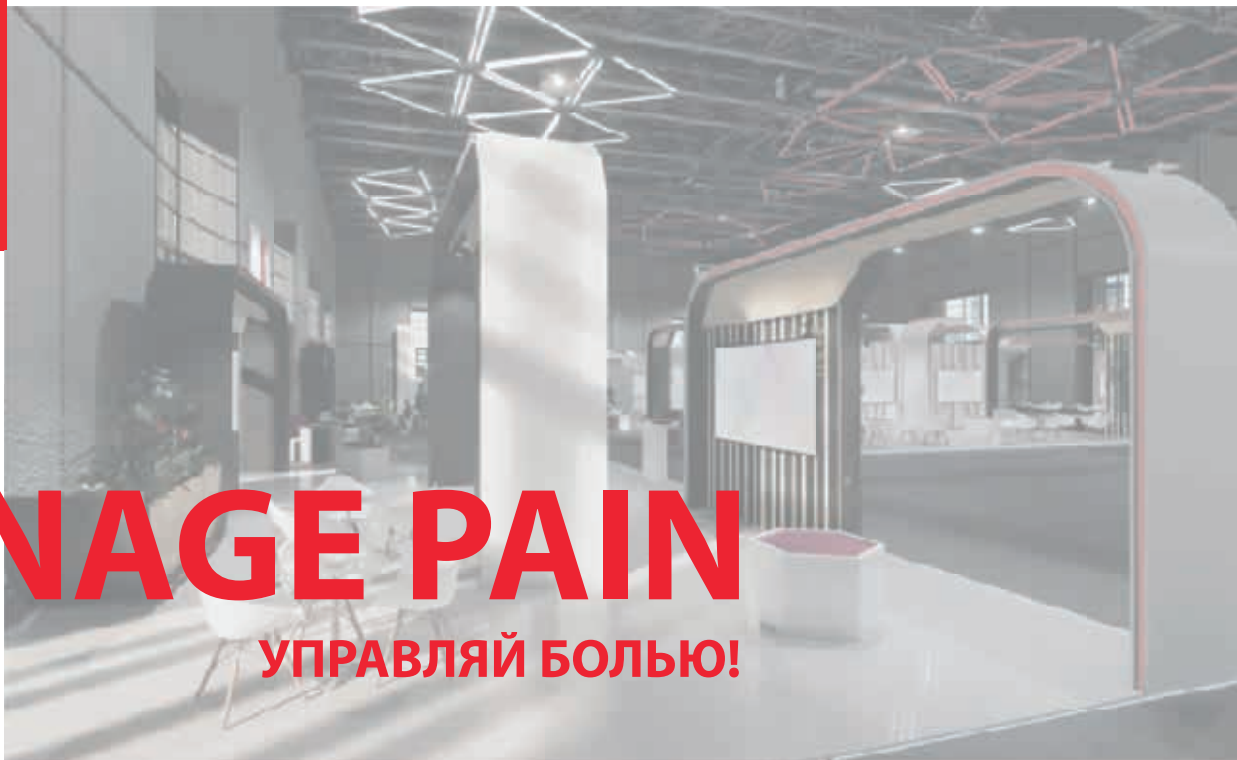
**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**





**MANAGE PAIN  
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

**XII Междисциплинарный международный конгресс**



# **MANAGE PAIN**

**УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ!**

## **Глубокоуважаемые коллеги!**

Мы рады пригласить вас на XII Междисциплинарный международный конгресс «MANAGE PAIN. Управляй болью», который состоится **08–10 ноября 2021 года в Москве в гибридном формате в конференц-центре отеля Holiday Inn Moscow Sokolniki** по адресу: ул. Русаковская, д. 24.

**Мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация, которую можно пройти на официальном сайте проекта [WWW.MANAGEPAIN.RU](http://WWW.MANAGEPAIN.RU)**



Напоминаем вам, что мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация:  
<https://managepain.ru/congress/registration/>

В конгрессе примут участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты по проблеме боли. Трёхдневная конференция будет включать в себя пленарные сессии, сателлитные симпозиумы, мастер-классы и клинические разборы. Помимо этого все три дня будет проходить масштабная фармакологическая выставка.

Предстоящий конгресс будет междисциплинарным, приглашаются неврологи, терапевты, врачи семейной медицины, психологи, психиатры, анестезиологи, хирурги, нутрициологи, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

Желаем всем участникам успешной работы и интересного общения!

**С уважением,  
сопредседатель организационного комитета,  
руководитель программного комитета конгресса**

Эффективная фармакотерапия. 2021.  
Том 17. № 26.  
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2021.  
Volume 17. Issue 26.  
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, 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

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

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
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

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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



### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. FROLOVA, N. RAMOS

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

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](http://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](http://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

## Люди. События. Даты

Телемост в рамках XXVII Национального конгресса  
эндокринологов: тренды и достижения  
современной диабетологии 8

Мнение эндокринолога и офтальмолога  
о проблеме микрососудистых осложнений  
у пациентов с сахарным диабетом 12

## Клинические исследования

С.Н. СТЯЖКИНА, А.Ю. МИХАЙЛОВ, И.А. КАЗАКОВА,  
А.Д. ВАСИЛЬЕВ, А.А. ЖУЙКОВА  
Клиническая эффективность тиоктовой кислоты  
при лечении синдрома диабетической стопы 20

А.В. ЛИСКЕР, Г.В. СЕМИКОВА, В.С. МОЗГУНОВА,  
Е.В. ВОЛКОВА, А.Р. ВОЛКОВА  
Показатели инсулинорезистентности и глюкозотоксичности  
у пациентов с различной длительностью  
сахарного диабета 2 типа на инсулинотерапии 24

## Клиническая эффективность

А.М. МКРТУМЯН, Д.В. КИЛЕЙНИКОВ  
Высокая эффективность и безопасность  
инсулинотерапии возможны 30

## Лекции для врачей

Е.В. БИРЮКОВА, М.В. ШИНКИН  
Центральный несахарный диабет:  
этиопатогенез, подходы к диагностике и лечению 38

Д.И. ЕСАУЛЕНКО, О.В. ЗОЛОТУХИН, Р.В. РОЖИВАНОВ  
Возможности фармакотерапии синдрома гипогонадизма  
у мужчин 50

# Contents

## People. Events. Dates

The Teleconference in the Frames  
of XXVII National Congress of Endocrinologists:  
Contemporary Endocrinology Trends and Achievements

Endocrinologist's and Ophthalmologist's Opinion  
on the Problem of Microvascular Complications  
in Patients with Diabetes Mellitus

## Clinical Studies

S.N. STYAZHKINA, A. Yu. MIKHAILOV, I.A. KAZAKOVA,  
A.D. VASILIEV, A.A. ZHUIKOVA  
Clinical Efficacy of Thiocctic Acid in the Treatment  
of Diabetic Foot Syndrome

A.V. LISKER, G.V. SEMIKOVA, V.S. MOZGUNOVA,  
E.V. VOLKOVA, A.R. VOLKOVA  
Insulin Resistance and Glucose Toxicity  
in Different Duration of Type 2 Diabetes Mellitus  
on Insulin Therapy

## Clinical Efficacy

A.M. MKRTUMYAN, D.V. KILEYNIKOV  
High Efficacy and Safety  
of Insulin Therapy Are Possible

## Clinical Lectures

Ye.V. BIRYUKOVA, M.V. SHINKIN  
Central Diabetes Insipidus:  
Etiopathogenesis, Approaches to Diagnosis and Treatment

D.I. ESAULENKO, O.V. ZOLOTUKHIN, R.V. ROZHIVANOV  
Possibilities of Pharmacotherapy  
for Male Hypogonadism





ФГАУ «НИИЦ «МНТК  
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»  
ИМ. АКАД. С.Н. ФЕДОРОВА»  
МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО  
ОФТАЛЬМОЛОГОВ РОССИИ»

**30 СЕНТЯБРЯ – 2 ОКТЯБРЯ 2021**  
МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ



## 21-й ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

### **«СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КАТАРАКТАЛЬНОЙ, РЕФРАКЦИОННОЙ И РОГОВИЧНОЙ ХИРУРГИИ»**

#### **КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ**

- Вопросы организации офтальмологической помощи пациентам с возрастной и осложненной катарактой
- Фармакологическое сопровождение катарактальной и кераторефракционной хирургии
- Мультифокальные и торические интраокулярные линзы
- Особенности хирургии катаракты и интраокулярной коррекции афакии в осложненных ситуациях
- Интерактивный разбор сложных клинических случаев
- Фемтосекундная хирургия катаракты
- Особенности коррекции аметропий в детском возрасте
- «Живая» хирургия
- Разбор сложных клинических случаев из практики катарактального, роговичного и рефракционного хирургов
- Рефракционные эксимерлазерные вмешательства: индивидуализированная абляция, фемтосекундные лазеры для коррекции аномалий рефракции
- Экспертные советы по разработке клинических рекомендаций
- Клиническая aberрометрия в диагностике и рефракционной хирургии
- Новое оборудование для катарактальной и рефракционной хирургии
- Коррекция индуцированных аметропий
- Клинические случаи

#### **ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ ВЫ МОЖЕТЕ ОБРАЩАТЬСЯ:**

Тел.: +7 (925) 149-10-97  
E-mail: [info@oor.ru](mailto:info@oor.ru)

#### **ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ И РЕГИСТРАЦИЯ:**

[cataract-congress.ru](http://cataract-congress.ru)



# Телемост в рамках XXVII Национального конгресса эндокринологов: тренды и достижения современной диабетологии



*В рамках XXVII Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» при поддержке фармацевтической компании «Штада» был организован телемост, целью которого было освещение основных трендов современной диабетологии, ее насущных проблем и достижений фармакотерапии.*

**Т**елемост в интерактивном режиме вели два лидера российской диабетологии, блестящие ораторы – Гагик Радикович ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор, заместитель директора Института диабета, заведующий отделением диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, вице-президент Российской диабетической ассоциации, и Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета

им. А.И. Евдокимова, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова. Модератор телемоста – Елена ВАЙЦЕХОВСКАЯ. Со стороны компании «Штада» в телемосте приняли участие менеджеры по маркетингу кардио-метаболического направления Ирина МАСЛОВА, руководитель медицинского отдела по России и СНГ Дмитрий ВОЛОСОВ, менеджер по связям с общественностью Наталья МУШКАТЕРОВА, а также представители ведущих СМИ в области медицины и фар-

мацевтики (Фарматека, Медфорум, Ремедиум, Лечащий врач, Консилиум Медикум, Вопросы этики, Видаль).

## **Диабет набирает темпы**

Г.Р. Галстян представил эпидемиологические данные по сахарному диабету (СД), которые каждые два года обновляет специализированная международная организация. Профессор подчеркнул тенденцию к экспоненциальному росту распространенности этой социально значимой патологии: за последние 40 лет она выросла в четыре раза, а за два последних года – в два раза. Опасность



## Здравоохранение сегодня

состоит еще и в том, что СД, особенно на начальных этапах, является малосимптомным заболеванием, диагноз СД устанавливается уже на продвинутых стадиях, когда пациенты обращаются к врачу с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), диабетической стопой, нарушением функции почек. Есть статистика, согласно которой в популяции больных СД на каждый диагностированный случай приходится один недиагностированный. По результатам российского эпидемиологического исследования, проведенного на случайной выборке размером около 27 тыс. человек, диагноз СД был подтвержден у 5,4% респондентов, из них 49% уже имели ранее диагностированный СД, в то время как у 51% СД был диагностирован впервые. Обращает на себя внимание, что существенную долю пациентов с впервые выявленным диабетом (6–10%) составили молодые респонденты в возрасте 20–27 лет. В начале проведения регистра, около 20 лет назад, распространенность СД составляла около 2 млн, а сегодня она достигла 9–12 млн. Академик И.И. Дедов на сегодняшнем конгрессе озвучил цифру в 9–10 млн. Удручает и тот факт, что в условиях эпидемии COVID-19 пациенты с СД оказались в зоне высокого риска тяжелого течения инфекции и летального исхода. От четверти до 30% детей с СД нуждаются в лечении в условиях стационара и реанимации. Смертность больных с сопутствующим СД в разы превышает средний популяционный показатель, и объясняется это не только самой инфекцией и СД, но и тяжелой коморбидностью пациентов, прежде всего сопутствующими ССЗ, среди которых первые позиции занимают артериальная гипертензия и атеросклеротические заболевания сердца и сосудов. Сегодняшняя пандемия показала, насколько важно обратить внимание общества, СМИ на проблему СД, чтобы как можно раньше выяв-

лять это заболевание. Чем раньше диагностирован СД, тем раньше можно воздействовать на естественное течение болезни, тем более что сейчас есть колоссальные терапевтические возможности.

### Диабетический континуум

Далее спикеры рассказали об особенностях естественного течения СД. СД – сложное многофакторное заболевание. В настоящее время доказано 11 патогенетических механизмов развития СД, которые в англоязычной литературе часто называют «зловещий ундецим». Г.Р. Галстян подчеркнул, что важно предотвратить или хотя бы замедлить осложнения СД, которые развиваются на протяжении естественного течения заболевания и могут приобрести необратимый характер в случае назначения недостаточной терапии. Тогда гипергликемия уходит на второй план, а на первый план выходят именно осложнения СД, на которые порой очень трудно повлиять. Важен индивидуальный подход с учетом коморбидности пациента, чтобы добиться не только эффективного управления гликемией, хотя это тоже очень важно, но и воздействовать на сопутствующую патологию со стороны сердца, сосудов и почек, которая развивается параллельно естественному течению СД и зачастую является его осложнениями. А.М. Мкртумян провел параллель между «кардиоренальным континуумом», который отражает ступенчатое формирование почечной патологии на фоне ССЗ с развитием сердечно-сосудистых (СС) и почечных нарушений на фоне естественного течения СД. Патогенетические механизмы СС и почечных нарушений взаимосвязаны и, как правило, усиливают друг друга. Именно осложнения СД придают медико-социальную значимость заболеванию, а не сам диабет. К грозным осложнениям СД относятся Слепота, Ампутация конечности, потребность в Гемо-

диализе и АКШ (аортокоронарное шунтирование), сокращенно обозначенные международными экспертами как САГА.

### Глобальные проблемы диабетологии

Г.Р. Галстян и А.М. Мкртумян указали на большой разрыв между рекомендациями по ведению больных СД и реальной клинической практикой как на одну из важных проблем современной диабетологии.

Рекомендация по изменению образа жизни, которое по-прежнему является первой линией терапии СД, в России плохо реализуется. Недостаточно ведется пропаганда борьбы с ожирением, самым модифицируемым фактором риска инсулинорезистентности и СД 2 типа. Здесь свой негативный вклад вносит необузданная рекламная кампания так называемых продуктов быстрого питания. Высокое содержание простых углеводов испытывает на прочность инсулярный аппарат. Промышленно полученные трансжиры и насыщенные жиры в чрезмерных количествах являются субстратом формирования атеросклеротических бляшек и напрямую оказывают негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. *Homo McDonalds* – так на контрасте с *Homo sapiens* А.М. Мкртумян назвал типичного пациента с абдоминальным ожирением, отклонением от нормы гликированного гемоглобина и инсулинорезистентностью. Спикер посоветовал на то, что в отличие от кардиологов, которым за последние 10–20 лет удалось добиться ощутимых результатов в снижении рисков ССЗ, в диабетологии похвастаться, увы, нечем: пока не удастся снизить СС-смертность и распространенность почечной недостаточности у больных СД. Ведущие телестюды назвали это глобальной проблемой, которую можно решить только совместными усилиями. Чтобы изменить сознание людей, необхо-





## Здравоохранение сегодня

дим комплекс мер, среди которых важную роль могут сыграть поддержка на государственном уровне и активная пропаганда СМИ здорового образа жизни.

### Тренды современной фармакотерапии

Назначение на старте терапии двух и более препаратов, относящихся к разным классам, Г.Р. Галстян и А.М. Мкртумян считают важным трендом современной противодиабетической терапии. Такой подход позволяет воздействовать сразу на несколько патогенетических механизмов, эффективно замедлять прогрессирование диабета и его многочисленных осложнений, прежде всего осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. А.М. Мкртумян отметил, что такой подход в борьбе со «зловетшим ундецимом» согласуется с ведущими международными и отечественными рекомендациями по ведению пациентов с ССЗ, согласно которым лечить артериальную гипертензию следует сразу двумя-тремя препаратами, одновременно воздействуя на разные патогенетические точки. Профессор подчеркнул, что врачи, назначающие противодиабетическую терапию, должны не только обладать глубокими знаниями, но и уметь максимально эффективно их использовать и помнить, что цель противодиабетической терапии помимо эффективного управления гликемией состоит в недопущении стремительного развития осложнений СД, которые могут оказывать существенное влияние на качество жизни и приводить к инвалидности.

### Фиксированная комбинация пиоглитазона и алоглиптина

О новом двухкомпонентном препарате Инкресинк, который компания «Штада» выводит на российский фармацевтический рынок, рассказала И. Маслова. Инкресинк – фиксированная комбинация пиоглитазона и алоглиптина, относящихся к разным

классам сахароснижающих агентов. Пиоглитазон, который относится к классу тиазолидиндионов (ТЗД), широко коммерциализируется в странах Европейского союза и Америки на протяжении 20 лет, но на сегодняшний день не представлен на российском рынке. Комбинация пиоглитазона и алоглиптина, единственная на российском рынке, эффективно и устойчиво снижает гипергликемию, повышает чувствительность тканей к инсулину, улучшает функцию  $\beta$ -клеток, снижает частоту СС-осложнений, что особенно важно, так как именно от СС-осложнений умирают больные СД 2 типа. Пиоглитазон относится к уникальному классу препаратов, которые снижают инсулинорезистентность, снижая сердечно-сосудистые факторы риска, и, что крайне важно, только пиоглитазон среди препаратов класса ТЗД получил убедительные доказательства по снижению риска СС-смерти и улучшению прогноза. В России препарат Инкресинк будет доступен уже в феврале – марте 2022 г. Компания «Штада» прилагает большие усилия, чтобы к этому времени эндокринологи получили всесторонние сведения об эффективности и безопасности препарата. Первая серия образовательных программ для врачей стартовала в рамках проходящего конгресса, а на портале компании [endocrinology.ru](http://endocrinology.ru) будет размещена дополнительная информация по препарату.

А.М. Мкртумян считает пиоглитазон лучшим из тиазолидиндионов сенситайзером, который наиболее эффективно повышает чувствительность тканей к инсулину. Благодаря этому свойству не происходит повышения уровня инсулина в крови, он остается относительно низким, что очень важно с точки зрения нескольких аспектов. Избыток инсулина оказывает прямое негативное влияние на почки, сердце и сосуды. Всплески инсулина – высоко активного метаболита – могут стимулировать нео-

пластические процессы и таким образом повышать риски развития онкологических заболеваний. Пиоглитазон воздействует на семь патогенетических точек СД, а алоглиптин, второй компонент препарата Инкресинк, – на пять. Важно отметить доступность двухкомпонентного препарата Инкресинк. На сегодняшний день его стоимость не превышает стоимости монопрепаратов алоглиптина.

### Доказательная база

С доказательной базой препарата Инкресинк участников телемоста ознакомил Д. Волосов.

Пиоглитазон в диабетологии используется на протяжении 20 лет. Этот препарат включен в ведущие международные рекомендации, в частности в рекомендации Американской ассоциации диабетологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета. Пиоглитазон хорошо изучен, его эффективность и безопасность подтверждены результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) и наблюдательных (когортных) исследований.

Известно, что не так страшен сам диабет, как его осложнения. И в этом аспекте исследование PROactive было первым крупным РКИ, изучавшим влияние пиоглитазона на СС-прогноз в популяции 5300 больных СД 2 типа с высоким СС-риском. Основной целью этого РКИ было изучение влияния пиоглитазона на СС-смертность, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт по сравнению с плацебо. Длительность исследования составила 34,5 месяца. Результаты оценивали по композитной конечной точке MACE, которая продемонстрировала снижение на 18% в группе терапии пиоглитазоном.

Американские исследования PERISCOPE и CHICAGO были организованы с целью изучения влияния пиоглитазона на развитие атеросклероза. Полученные результаты подтвердили антиате-



## Здравоохранение сегодня

рогенный эффект препарата, вызвавшийся в снижении размеров атеросклеротических бляшек в артериях разного калибра и локализации.

В исследовании, проведенном с целью изучения кардиопротективного эффекта на молекулярном уровне, пиоглитазон, как инсулиновый сенситайзер, корректировал атеросклеротические нарушения, улучшал функцию эндотелия, способствовал продукции оксида азота, стимулировал внутриклеточное окисление жиров, повышал чувствительность клеток к инсулину. Все эти эффекты в конечном итоге приводили к уменьшению выраженности воспаления и атерогенеза.

Когортное европейское исследование было проведено с целью выяснения, как пиоглитазон работает в условиях реальной клинической практики. В исследование продолжительностью десять лет вошли больные СД 2 типа из Финляндии, Швеции и Великобритании. Исследуемая когорта включала около 63 тыс. больных. Основным результатом исследования явилось снижение риска СС-смертности на 42% и риска смерти от всех причин на 40% в группе больных на терапии пиоглитазоном по сравнению с остальными группами лечения, не включавшими пиоглитазон или ТЗД.

Результаты экспериментального исследования IRIS подтвердили снижение риска развития СД и замедление прогрессирования заболевания под воздействием пиоглитазона, который проявил цитопротективный эффект в отношении  $\beta$ -клеток. Пиоглитазон способствовал устранению структурных повреждений  $\beta$ -клеток и восстановлению их функциональной способности. А в популяции пациентов с предиабетом было доказано замедление развития СД 2 типа на 72%.

Подводя итог по доказательной базе пиоглитазона, Д. Волосов перечислил основные эффекты препарата, которые включают сни-

жение инсулинорезистентности, улучшение функции  $\beta$ -клеток, снижение уровня гликированного гемоглобина и СС-рисков.

Алоглиптин, второй компонент препарата Инкресинк, – хорошо известный диабетологам представитель ингибиторов дипептидилпептидазы 4, одного из современных классов противо-диабетических средств.

### Вопросы к спикерам

Представители СМИ получили возможность задать вопросы экспертам и сотрудникам компании «Штада».

Ирина Широкова (Ремедиум): Всплеск заболеваемости СД за два года произошел вследствие пандемии COVID-19?

Г.Р. Галстян: Каждые два года от международной организации мы получаем эпидемиологические данные по СД, согласно которым в популяции больных корона-вирусной инфекцией тяжелого течения частота нарушения углеводного обмена составила 14%. Частично такую распространенность СД можно объяснить применением кортикостероидов, включенных в стандарт оказания помощи больным COVID-19. SARS-COV-2 также может напрямую атаковать  $\beta$ -клетки. Но сейчас не время собирать камни, окончательные выводы можно будет сделать позже, когда удастся собрать достаточно данных для анализа.

Татьяна Никитская (Медфорум): Уважаемый Ашот Мусаелович, как бы Вы прокомментировали удобство применения препарата Инкресинк у полиморбидного пациента?

А.М. Мкртумян: Это хороший вопрос. Важно понимать, что больной СД – изначально коморбидный пациент, так как осложнения СД, о которых мы сегодня говорили, развиваются параллельно его естественному течению. Препарат Инкресинк уникален тем, что в его состав входит пиоглитазон, который повышает чувствительность клеток к инсулину, но не по-

вышает его секрецию. Благодаря такому механизму у пациентов, получающих терапию препаратом Инкресинк, наблюдаются относительно низкие уровни инсулина. А это важно с точки зрения кардиопротекции, ведь избыток инсулина способствует обратному всасыванию  $\text{Na}^+$  и воды, эндотелиальной дисфункции, приводящей к потере эластичности сосудистой стенки, артериальной гипертензии, что влечет за собой повышение риска СС-событий. Помимо кардиопротективного эффекта у больных СД 2 типа пиоглитазон оказывает значимое влияние на жировой обмен, что особенно важно для больных СД 2 типа с сопутствующим абдоминальным ожирением.

Екатерина Толмачева (Видаль): Есть ли перспектива применения пиоглитазона с профилактической целью у пациентов с инсулинорезистентностью, но нормальным уровнем гликированного гемоглобина?

Г.Р. Галстян: Пока нет регистрационных РКИ, в которых бы изучали пиоглитазон по этому показанию с целью его регистрации. Хотя есть результаты небольшого наблюдательного исследования, подтвердившие 72%-ное снижение риска развития СД 2 типа у лиц с предиабетом.

Марина Масляева (Вопросы этики): Существенная доля больных СД – инвалиды. Какова активность компании «Штада» в поддержке этой группы пациентов?

И. Маслова: В портфеле компании «Штада» есть противодиабетический препарат, включенный в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и предоставляемый бесплатно больным СД 2 типа.

### Заключение

Подводя итог, организаторы телемоста поблагодарили уважаемых спикеров за блестящие лекции, комментарии и ответы на вопросы представителей прессы, а также всех участников мероприятия. 🌐



# Мнение эндокринолога и офтальмолога о проблеме микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом

*Алевтина Николаевна ОРАНСКАЯ, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, и Сергей Геннадьевич СЕРГУШЕВ, витреоретинальный хирург, к.м.н., доцент кафедры глазных болезней Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства РФ, рассмотрели вопросы взаимодействия врачей офтальмологов и эндокринологов для раннего выявления, своевременной терапии, улучшения состояния глазного дна у пациентов с сахарным диабетом (СД). Известно, что среди его осложнений диабетическая ретинопатия (ДР) занимает второе место по распространенности как у больных СД 1 типа, так и у больных СД 2 типа. Грозным осложнением ДР является диабетический макулярный отек (ДМО), приводящий к значимому ухудшению зрения и слепоте. Эксперты также обсудили проблему ведения пациентов с ДМО и ДР в условиях пандемии COVID-19, в частности основные методы терапии и критерии ее выбора.*

## ❓ Какое поражение глаз считается диабетической ретинопатией

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г.<sup>1</sup>, диабетическая ретинопатия (ДР) – микрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов. В настоящее время, согласно классификации ДР, принятой общероссийской общественной организацией «Ассоциация врачей-офтальмологов» в 2019 г. для применения в амбулаторной практике, выделяют три стадии заболевания (таблица, рис. 1).

В специализированных диабетологических центрах и отделениях лазерной микрохирургии глаза, а также в научных и клинических исследованиях используется самая полная на сегодняшний день классификация ETDRS 1991 г.<sup>2</sup>

## ❓ Как часто встречается диабетическая ретинопатия при сахарном диабете 1 и 2 типов

По частоте встречаемости ДР занимает второе место среди осложнений СД. При этом ее распространенность одинакова у страдающих СД 1 и 2 типов<sup>3, 4</sup>. Согласно данным федерального регистра СД, в 2020 г. у 749 тыс. пациентов с СД имела место ДР (рис. 2)<sup>3</sup>, из них у 230 тыс. – диабетический макулярный отек (ДМО).

Диабетические поражения сетчатки (пролиферативная ретинопатия и макулярный отек) являются основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах и третьей по значимости причиной снижения зрения у лиц старше 65 лет (после возрастной макулярной дегенерации и глаукомы).

При длительности СД более 15 лет примерно 2% больных становятся слепыми, 10% – слабовидящими<sup>5, 6</sup>.

## ❓ Можно ли назвать данное осложнение поздним

Очень часто именно офтальмологи первыми диагностируют СД у пациентов при осмотре глазного дна. Данное осложнение может быть

<sup>1</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2019. № 22(S1).

<sup>2</sup> Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 5. Suppl. P. 766–785.

<sup>3</sup> Викулова О.К. Регистр сахарного диабета. М.: НМИЦ эндокринологии, 2020.

<sup>4</sup> Lee R., Wong T.Y., Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss // Eye Vis. (Lond.). 2015. Vol. 2. P. 17.

<sup>5</sup> World Health Organization. Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9–11 November, 2005 // <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43576>.

<sup>6</sup> Бровкина А.Ф., Астахов Ю.С. Руководство по клинической офтальмологии. М.: МИА, 2014.





Вопрос – ответ

первым клиническим проявлением нарушения углеводного обмена и даже предшествовать постановке диагноза СД 2 типа. У пациентов с СД 1 типа данное осложнение формируется, как правило, гораздо позже постановки диагноза.

Согласно статистике, у трети пациентов с ДР формируется ДМО<sup>4</sup>. Диабетический макулярный отек может возникнуть на любой стадии ДР, а также носить транзиторный характер.

Диабетический макулярный отек – утолщение сетчатки, связанное с накоплением жидкости в межклеточном пространстве вследствие нарушения гематоретинального барьера и несоответствия между выходом жидкости и способностью к ее реабсорбции клетками пигментного эпителия<sup>1</sup>. С точки зрения офтальмолога правильнее было бы говорить о диабетической ангиоретинопатии. Диабетическая ангиопатия является начальной стадией микрососудистого поражения сетчатки при СД. На этой стадии офтальмологические жалобы отсутствуют. Заболевание диагностируется при первичных или профилактических осмотрах и является важным предиктором развития патологических процессов в сетчатке, приводящих к ангиоретинопатии. Таким образом, диабетическая ангиоретинопатия – специфичное позднее микрососудистое осложнение СД, развивающееся, как правило, последовательно – от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новых сосудов и фиброглиальной ткани. Она является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии<sup>7</sup>.

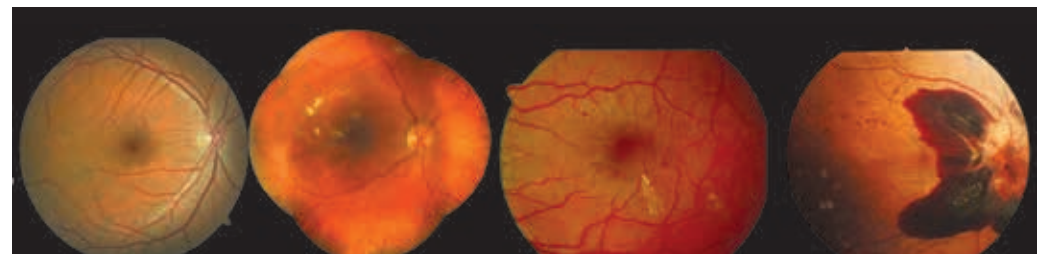
**Что способствует формированию диабетической ретинопатии**

С позиции эндокринологов, ведущим фактором развития эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь лежит в основе

**Классификация диабетической ретинопатии на основании изменений глазного дна**

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

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



Норма      Непролиферативная ретинопатия      Препролиферативная ретинопатия      Пролиферативная ретинопатия

Рис. 1. Виды глазного дна

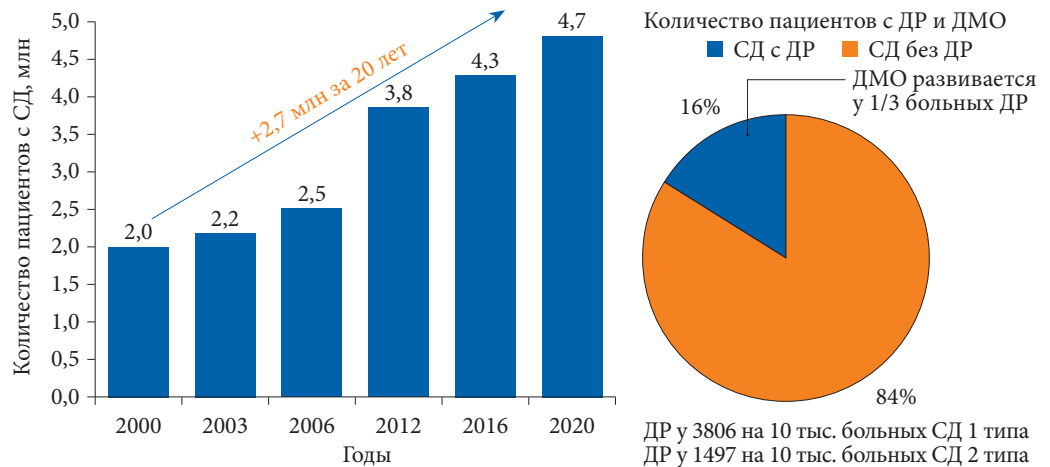


Рис. 2. Общая численность пациентов с сахарным диабетом, диабетической ретинопатией, а также диабетическим макулярным отеком в России

<sup>7</sup> Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В. Офтальмология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.



формирования ДР, является вариабельность гликемии. При оценке маркеров оксидативного стресса (8-iso-PGF<sub>2a</sub>) установлена их корреляция с вариабельностью глюкозы, чего не наблюдалось при стойкой гипергликемии<sup>8-10</sup>. На фоне стойкой гипергликемии происходит апоптоз эндотелиальных клеток, после чего активируются факторы роста. При колебаниях гликемии в экспериментальных условиях от 5,0 до 20,0 ммоль/л в течение 14 дней апоптоз отмечался в 2,5 раза чаще<sup>11</sup>. Таким образом, быстрое снижение и нормализация гликемии может привести к формированию транзиторного макулярного отека.

По мнению офтальмологов, в основе патогенеза ДР лежит ишемия вследствие окклюзии капилляров сетчатки. Причиной нарушения перфузии сетчатки признано поражение эндотелия сосудов (эндотелиальный стресс), возникающее из-за резкого усиления ретинального кровотока в условиях гипергликемии и приводящее к образованию тромбов в капиллярном русле. Открытие шунтов (интратретинальных микрососудистых аномалий) в ответ на значительное снижение кровоснабжения лишь усугубляет ситуацию, поскольку перераспределяет кровотоки в обход неперфузируемой сетчатки. Повреждение эндотелия, усиление агрегации тромбоцитов и активация факторов коагуляции способствуют окклюзии капилляров. Важная роль в этом процессе принадлежит свободным радикалам, которые оказывают повреждающее воздействие на эндотелиальные клетки. Увели-

чение площади ишемии приводит к повышению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF). Выработка VEGF выше критического уровня ассоциируется с развитием основных клинических проявлений диабетического поражения сетчатки – макулярного отека и неоваскуляризации. Воздействуя на эндотелиальные белки плотных межклеточных контактов, VEGF увеличивает сосудистую проницаемость. Это в свою очередь усиливает экссудацию и накопление экстрацеллюлярной жидкости и белков в ткани сетчатки. Жидкость, которая проходит через стенку капилляров, в норме реабсорбируется пигментным эпителием (наружный гематоретинальный барьер) и соседними капиллярами сетчатки. Когда диффузия превышает потенциальные возможности пигментного эпителия и капилляров к реабсорбции жидкости, появляются клинические признаки макулярного отека.

Изменения в экстрацеллюлярном матриксе, обеспечивающие миграцию эндотелиальных клеток, повышенная экспрессия VEGF, разрушение контактов между эндотелиальными клетками способствуют появлению новообразованных сосудов, которые растут по задней поверхности стекловидного тела. Стенка новообразованного сосуда неполноценна, что приводит к выходу за его пределы как компонентов плазмы, так и цельной крови. Это стимулирует разрастание соединительной ткани в зонах неоваскуляризации. Поскольку соеди-

нительная ткань всегда стремится к сокращению, а адгезия фиброваскулярного конгломерата к задней поверхности стекловидного тела очень плотная, развивается отслойка стекловидного тела. Как правило, в этот момент происходит разрыв новообразованного сосуда с развитием преретинальных (перед поверхность сетчатки) или витреальных (в полость стекловидного тела) кровоизлияний. Рецидивирующие кровоизлияния и происходящее вследствие этого рубцевание задних отделов стекловидного тела приводят к образованию патологических витреоретинальных сращений, которые могут вызвать тракционную отслойку сетчатки<sup>12-14</sup>.

В 2016 г. были опубликованы данные, подтверждающие влияние вариабельности гликемии на состояние глазного дна, формирование ДР у беременных с СД 1 типа. Использование помповой инсулинотерапии с суточным мониторингом гликемии и исключением значимых ее колебаний в течение суток привело к снижению прогрессирования ДР с 13 до 4%<sup>15</sup>.

### Что такое диабетический макулярный отек с точки зрения офтальмологов

В современной классификации дано определение диабетической макулопатии и выделены две ее формы.

Отечная макулопатия, или диабетический макулярный отек, связана с локальной диффузией жидкости из микроаневризм или измененных сосудов и характеризуется утратой фовеолярного рефлекса, утолщени-

<sup>8</sup> Monnier L., Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. Suppl. 2. P. S150–S154.

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

<sup>10</sup> Ceriello A., Esposito K., Piconi L. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // *Diabetes*. 2008. Vol. 57. № 5. P. 1349–1354.

<sup>11</sup> Satya Krishna S.V., Kota S.K., Modi K.D. Glycemic variability: clinical implications // *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2013. Vol. 17. № 4. P. 611–619.

<sup>12</sup> Jampol L.M., Glassman A.R., Bressler N.M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial // *JAMA Ophthalmol*. 2016. Vol. 134. № 12. P. 10.1001.

<sup>13</sup> Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123. № 6. P. 1351–1359.

<sup>14</sup> Keetch A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9600. P. 1687–1697.

<sup>15</sup> Тиселько А.В. Сравнительный анализ эффективности различных режимов инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа во время беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012. Т. 61. № 1. С. 90–95.



ем сетчатки в макулярной зоне, отложением твердых экссудатов. Длительно существующий макулярный отек может привести к кистозному изменению сетчатки с формированием прозрачных микрокист.

Ишемическая макулопатия связана с резким нарушением кровотока в центральных отделах сетчатки и проявляется ишемическими тонкими отеками<sup>16, 17</sup>.

### Как офтальмологи могут помочь в диагностике заболевания эндокринологом

Эндокринологи – это боги гормонов и конечно же самостоятельно не могут оценить состояние глазного дна, именно поэтому для правильной оценки ситуации им необходима помощь офтальмологов. На этом сделан акцент в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г.<sup>1</sup> Кроме того, в документе определена частота консультаций специалистов в зависимости от длительности СД и клинических проявлений. Показания для направления пациентов в специализированные центры на консультацию к офтальмологу следующие:

- 1) жалобы на снижение остроты зрения;
- 2) острота зрения ниже 0,5 (6/12, 20/40);
- 3) проверка остроты зрения или обследование сетчатки не могут быть выполнены при скрининговом обследовании;

4) повторное полное офтальмологическое обследование после лазерной коагуляции сетчатки.

### Существует ли корреляция между ретинопатией и другим микрососудистым осложнением СД, в частности нефропатией

Еще в 2002 г. были опубликованы данные, подтверждающие, что ДР является значимым независимым предиктором прогрессирования микро- или макроальбинурии<sup>18, 19</sup>. Дальнейшие исследования показали четкую связь ДР со снижением скорости клубочковой фильтрации. Так, тяжесть ДР на исходном уровне позволяла определить темп снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации<sup>20, 21</sup>. С учетом сказанного представляется немаловажным потенциальный вклад сахароснижающих препаратов в профилактику и замедление микрососудистых осложнений СД.

### Каковы основные направления терапии диабетической ретинопатии

В задачи эндокринологов входит своевременная коррекция сахароснижающей терапии для достижения компенсации углеводного обмена и уменьшения вариабельности гликемии в течение суток. В целях профилактики развития и прогрессирования ДР необходимо поддержание не только индивидуальных целевых уровней гликемиче-

ского контроля, но и артериального давления, липидов плазмы. Кроме того, эндокринологи должны мотивировать пациентов к наблюдению у офтальмологов, информировать их о необходимости осмотров с расширенным зрачком не реже одного раза в год, при наличии показаний – даже чаще, вне зависимости от отсутствия жалоб на зрение. В реальной клинической практике часто приходится сталкиваться с мнением пациентов о том, что консультация офтальмолога нужна только при ухудшении остроты зрения. Такая позиция может привести к необратимым последствиям – слепоте и инвалидизации в ее итоге.

Состояние пациентов необходимо оценивать в динамике. При появлении новых жалоб со стороны органа зрения или снижении остроты зрения показано безотлагательное обращение к офтальмологу.

Несмотря на отсутствие данных исследований наивысшего уровня доказательности относительно эффективности при ДР и ДМО, возможно применение ангиопротекторов и корректоров микроциркуляции, антиоксидантов и антигипоксантов, фенофибрата и др.<sup>14, 22, 23</sup>

При препролиферативной и пролиферативной ДР необходимо проведение панретинальной лазерной коагуляции<sup>24</sup>. Как правило, стандартная панретинальная лазерная коагуляция осуществляется за несколько сеансов. Сеансы панретинальной лазерной коагуляции могут проводиться как

<sup>16</sup> Do D.V., Nguyen Q.D., Boyer D. et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. № 8. P. 1658–1665.

<sup>17</sup> Do D.V., Schmidt-Erfurth U., Gonzalez V.H. et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema // Ophthalmology. 2011. Vol. 118. № 9. P. 1819–1826.

<sup>18</sup> Rossing P., Hougaard P., Parving H.-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. № 5. P. 859–864.

<sup>19</sup> Parving H.-H., Lewis J.B., Ravid M. et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective // Kidney Int. 2006. Vol. 69. № 11. P. 2057–2063.

<sup>20</sup> Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients // Kidney Int. 2004. Vol. 66. № 4. P. 1596–1605.

<sup>21</sup> Moroya T., Tanaka S., Kawasaki R. et al. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 9. P. 2803–2809.

<sup>22</sup> Keech A.C., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1849–1861.

<sup>23</sup> Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years // Arch. Ophthalmol. 1984. Vol. 102. № 4. P. 520–526.

<sup>24</sup> Porta M., Kohner E.M. Screening for diabetic retinopathy in Europe Screening for diabetic retinopathy in Europe // Diabet. Med. 1991. Vol. 8. № 3. P. 197–198.





в стационарных, так и в амбулаторных условиях под инстилляционной анестезией, при максимальном медикаментозном мидриазе.

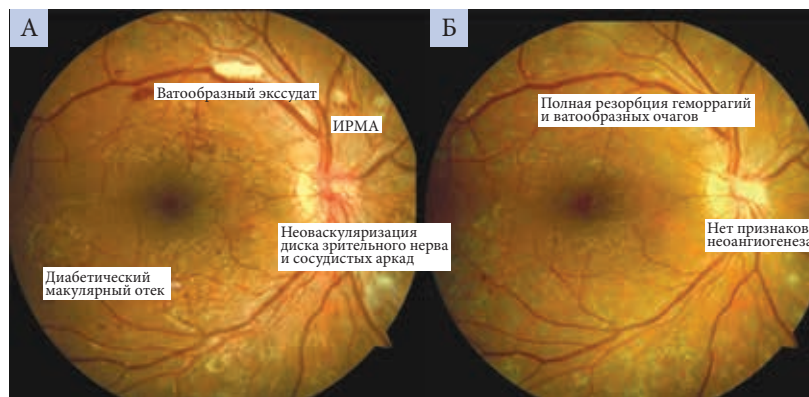
Лазерную коагуляцию обычно начинают с нижних отделов средней периферии, так как эти зоны могут стать недоступными в случае кровоизлияния в стекловидное тело. Лазерное воздействие продолжают с носовой стороны от диска зрительного нерва, на верхней периферии и завершают в области височной периферии. Коагуляты наносят на всю поверхность средней периферии глазного дна от височных сосудистых аркад. При наличии пролиферативной ДР с неоваскуляризацией радужки и/или угла передней каме-

ры необходимо коагулировать также крайние периферические отделы сетчатки. Показанием к незамедлительному проведению панретинальной лазерной коагуляции является пролиферативная ДР в сочетании с наличием факторов высокого риска снижения зрения. К таковым относят:

- препапиллярные новообразованные сосуды, размер которых превышает или равен 1/4–1/3 площади диска зрительного нерва;
- препапиллярные новообразованные сосуды любого размера в сочетании с интравитреальным или преретинальным кровоизлиянием;
- преретинальные новообразованные сосуды, размер которых пре-

вышает 1/2 площади диска, в сочетании с интравитреальным или преретинальным кровоизлиянием. Уровень гликированного гемоглобина более 10% в сочетании с пролиферативной ДР требует проведения панретинальной лазерной коагуляции не дожидаясь существенного улучшения контроля гликемии<sup>25–28</sup>. При наличии ДМО зарубежные и российские эксперты рекомендуют в качестве препаратов первой линии использовать интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза<sup>29–32</sup>. В Российской Федерации зарегистрированы два анти-VEGF-препарата для терапии ДМО – афлиберцепт и ранибизумаб<sup>33, 34</sup>. Клинический пример успешного лечения ДМО по протоколу (пять загрузочных интравитреальных инъекций афлиберцепта в дозе 2 мг каждые четыре недели) представлен на рис. 3.

Исходя из данных исследований реальной клинической практики, в России пациенты посещают офтальмологов, как правило, уже при значимом снижении зрения – 0,08–0,12<sup>35</sup>. Согласно международным и российским рекомендациям, для таких больных препаратом выбора является афлиберцепт<sup>31, 33, 36</sup>. Однако в рутинной клинической практике используется весь арсенал терапевтических и хирургических опций. Например, проведение лазерной



Примечание. ИРМА – интравитреальные микрососудистые аномалии.

**Рис. 3. Диабетический макулярный отек до (А) и после пяти загрузочных интравитреальных инъекций афлиберцепта в дозе 2 мг каждые четыре недели (Б)**

<sup>25</sup> Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Ophthalmology*. 1981. Vol. 88. № 7. P. 583–600.

<sup>26</sup> Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Int. Ophthalmol. Clin.* 1987. Vol. 27. № 4. P. 239–252.

<sup>27</sup> *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman M.J., Aiello L.P. et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117. № 6. P. 1064–1077.

<sup>28</sup> *Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J. et al.* UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44. № 2. P. 156–163.

<sup>29</sup> Diabetic Retinopathy Guidelines. Royal College of Ophthalmologists, 2012 // <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DR-GUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf>.

<sup>30</sup> Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2017.

<sup>31</sup> *Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al.* Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) // *Ophthalmologica*. 2017. Vol. 237. № 4. P. 185–222.

<sup>32</sup> Офтальмология: клинические рекомендации / под ред. В.В. Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

<sup>33</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эйлеа® № ЛП-003544 от 17.07.2020.

<sup>34</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Луцентис® № ЛСР-004567/08 от 15.06.2020.

<sup>35</sup> *Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С. и др.* Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека. От теории к клинической практике // *Вестник офтальмологии*. 2018. Т. 134. № 2. С. 12–22.

<sup>36</sup> *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Altomare F., Kherani A., Lovshin J.* Retinopathy // *Can. J. Diabetes*. 2018. Vol. 42. Suppl. 1. P. S210–S216.



коагуляции оправданно при персистирующем или угрожающем фовеа макулярном отеке через 24 недели в отсутствие положительной динамики в отношении толщины центральной зоны сетчатки и остроты зрения на фоне анти-VEGF-терапии в течение двух месяцев<sup>13</sup>. Глюкокортикостероиды в виде внутриглазного импланта также важный инструмент для лечения пациентов с ДМО, но в основном в качестве второй линии. У не ответивших на терапию анти-VEGF-препаратами (после трех – шести инъекций в зависимости от ответа конкретного пациента) возможен перевод на стероиды<sup>31</sup>.

Подготовка пациентов к лазерному или хирургическому вмешательству осуществляется при участии эндокринологов и терапевтов. При необходимости назначают консультацию нефролога (при нарушении функции почек), кардиолога (при наличии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы), невропатолога (при наличии диабетической невропатии), подиатра и/или хирурга (при синдроме диабетической стопы)<sup>12, 13, 37–41</sup>.

При интравитреальном введении ингибиторов ангиогенеза или глюкокортикостероида в виде импланта следует учитывать потенциальный риск осложнений, таких как инфекционный и неинфекционный эндоф-

тальмит, ятрогенная катаракта, геомфталм, отслойка сетчатки и др.<sup>42, 43</sup> Панретинальная лазерная коагуляция сетчатки уменьшает риск потери зрения и слепоты. У некоторых пациентов при ее проведении может произойти кровоизлияние в стекловидное тело. Кровоизлияние обусловлено СД, но не лазером и может означать, что требуется еще больше сеансов. Лазерная коагуляция сетчатки часто ухудшает периферическое и боковое зрение, может умеренно снизить центральное зрение. Этот краткосрочный побочный эффект компенсируется долгосрочным уменьшением риска выраженного снижения зрения и слепоты<sup>1</sup>. Пациенты, получающие интравитреальные инъекции, должны незамедлительно сообщать врачам о симптомах, указывающих на воспаление (эндофтальмит). Речь, в частности, идет о боли в глазах или увеличении неприятных ощущений, усилении покраснения глаз, нечеткости или снижении зрения, увеличении светочувствительности или числа мушек в поле зрения<sup>1</sup>.

### **Возможно ли влияние инсулинотерапии на исход лечения диабетического макулярного отека анти-VEGF-препаратами**

Ретроспективно были проанализированы истории болезней пациен-

тов с СД 2 типа и ДМО, получавших анти-VEGF-препараты на фоне пероральной сахароснижающей терапии и инсулинотерапии. Применение инсулина было связано с желанием добиться стойкого гликемического контроля и невозможностью достичь нормогликемии при использовании стандартных сахароснижающих препаратов. Группы терапии были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина. За 12 месяцев его средние значения оставались стабильными, что указывало на компенсацию состояния. Необходимо отметить, что в более ранних работах сообщалось об увеличении проницаемости сосудов сетчатки и прогрессировании ДР с ухудшением зрения на фоне применения инсулина<sup>44–47</sup>. В рассматриваемом исследовании продемонстрирована высокая эффективность анти-VEGF-препаратов у пациентов как на пероральной сахароснижающей терапии, так и на ее комбинации с инсулином. В обеих группах наблюдался более выраженный ответ на терапию анти-VEGF при оптимальном гликемическом контроле, что подчеркивает критическую важность коммуникации между врачами-офтальмологами, лечащими ДМО, и врачами эндокринологами-диабете-

<sup>37</sup> The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 8. P. 968–983.

<sup>38</sup> Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies // *Ophthalmology*. 2015. Vol. 122. № 10. P. 2044–2052.

<sup>39</sup> Wells J.A., Glassman A.R., Jampol L.M. et al. Association of baseline visual acuity and retinal thickness with 1-year efficacy of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema // *JAMA Ophthalmology*. 2016. Vol. 134. № 2. P. 127–134.

<sup>40</sup> Diabetes Control and Complication Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.

<sup>41</sup> Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells J.A., Glassman A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 13. P. 1193–1203.

<sup>42</sup> Callanan D.G., Gupta S., Boyer D.S. et al. Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 2013. Vol. 120. № 9. P. 1843–1851.

<sup>43</sup> Boyer D.S., Yoon Y., Belfort R. Jr. et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 2014. Vol. 121. № 10. P. 1904–1914.

<sup>44</sup> Sugimoto M., Cutler A., Shen B. et al. Inhibition of EGF signaling protects the diabetic retina from insulin-induced vascular leakage // *Am. J. Pathol.* 2013. Vol. 183. № 3. P. 987–995.

<sup>45</sup> Henricsson M., Berntorp K., Fernlund P., Sundkvist G. Progression of retinopathy in insulin-treated type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 2. P. 381–385.

<sup>46</sup> Poulaki V., Qin W., Jousseaume A.M. et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. № 6. P. 805–815.

<sup>47</sup> Zapata M.A., Badal J., Fonollosa A. et al. Insulin resistance and diabetic macular oedema in type 2 diabetes mellitus // *Br. J. Ophthalmol.* 2010. Vol. 94. № 9. P. 1230–1232.



тологами, занимающимися системным контролем диабета<sup>48</sup>.

### Есть ли особенности ведения пациентов с рассматриваемыми патологиями в условиях COVID-19

При COVID-19 сахарный диабет рассматривается в качестве одного из значимых факторов риска развития неблагоприятных исходов вследствие более тяжелого течения инфекции в условиях гипергликемии и других отягчающих факторов, таких как пожилой возраст, ожирение, высокая частота сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, слепота на один или оба глаза)<sup>49</sup>. Доля пациентов с СД среди заболевших COVID-19 колеблется от 16,2% в Китае до 25,0% в России<sup>50,51</sup>. Несмотря на неуклонный рост числа публикаций, посвященных анализу различных факторов риска тяжелого течения COVID-19 при СД и его осложнениях, прогрессивно возросло количество противоречий в отношении тактики ведения пациентов с офтальмологическими осложнениями – диабетической ретинопатией и макулярным отеком, а также в отношении развития слепоты вследствие отсрочки лечения. Этому способствуют небольшой объем и разнородность выборок в исследованиях офтальмологов и эндокринологов, а также скорость анализа информации<sup>52</sup>.

В период пандемии COVID-19 офтальмологические практики многих стран стремились приспособиться под новые условия работы. В частности, было опубликовано большое количество зарубежных руководств, нацеленных на систематизацию оказываемой офтальмологами медицинской помощи, в том числе в отношении терапии заболеваний сетчатки и проведения интравитреальных инъекций. В них подчеркивается необходимость продолжения или инициации анти-VEGF-терапии у пациентов с диабетическим макулярным отеком, неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией, макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки при соблюдении всех необходимых мер предосторожности<sup>53</sup>. Предпочтительнее рекомендуется отдавать простым и понятным режимам посещения и обследования, так как пациенты должны продолжать терапию заболеваний сетчатки даже в условиях пандемии. Предписывается строго соблюдать меры профилактики распространения инфекции и сокращать длительность пребывания пациентов в клинике. Предпочтение отдается предварительному скринингу пациентов по телефону с целью выявления симптомов COVID-19. В приоритете офтальмологов и эндокринологов пациенты с ДМО и ангиоретинопатией, новые пациенты с выраженным снижением зрения, пациенты с диагнозом «неоваскулярная глаукома», монокулярные

пациенты (или пациенты с острой потерей зрения менее 0,2 на одном глазу). Лица с макулярным отеком и ангиоретинопатией, у которых лечение уже было отложено более чем на шесть месяцев во время локдауна в связи с COVID-19, должны продолжить терапию, визиты не должны откладываться более чем на четыре – шесть месяцев. Следует ограничить использование оптической когерентной томографии и проведение расширенного офтальмологического обследования. Предпочтение отдается простым режимам дозирования. Необходимо избегать изменений режима дозирования, требующего частого мониторинга. У получающих интравитреальные инъекции с различными межинъекционными интервалами следует вернуться к последнему максимальному эффективному интервалу. В условиях высокой эпидемической опасности больные СД должны соблюдать режим проведения загрузочных инъекций и отдавать предпочтение препаратам с большей продолжительностью действия<sup>53–55</sup>.

Президент Европейского общества ретинологов Франк Хольц (Frank Holz) подчеркнул, что интравитреальные инъекции не следует считать обязательной процедурой. Не может быть и речи о том, чтобы откладывать их на неопределенный срок, до тех пор, пока пандемия не закончится, поскольку это нанесет ущерб зрению пациентов и качеству их жизни в долгосрочной перспективе<sup>56</sup>. ❁

<sup>48</sup> Matsuda S., Tam T., Singh R.P. et al. Impact of insulin treatment in diabetic macular edema therapy in type 2 diabetes // Can. J. Diabetes. 2015. Vol. 39. № 1. P. 73–77.

<sup>49</sup> Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // Diabetes Metab. Syndr. 2020. Vol. 14. № 4. P. 395–403.

<sup>50</sup> Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 18. P. 1708–1720.

<sup>51</sup> Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // Клиническая фармакология и терапия. 2020. Т. 29. № 2. С. 21–29.

<sup>52</sup> Шестакова М.В., Видулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66. № 1. С. 35–46.

<sup>53</sup> Korobelnik J.-F., Loewenstein A., Eldem B. et al. Anti-VEGF intravitreal injections in the era of COVID-19: responding to different levels of epidemic pressure // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2021. Vol. 259. № 3. P. 567–574.

<sup>54</sup> Seah I., Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals // Ocul. Immunol. Inflamm. 2020. Vol. 28. № 3. P. 391–395.

<sup>55</sup> Landecho M.F., Yuste J.R., Gandara E. et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? // J. Intern. Med. 2021. Vol. 289. № 1. P. 116–120.

<sup>56</sup> <https://www.euretinia.org/covid-19/frank-g-holz-department-of-ophthalmology-university-of-bonn-germany/> Accessed on the 22th of April, 2020.



# 60:40

## ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Реклама

### Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»<sup>1</sup>

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

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**<sup>1,2</sup>
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**<sup>2</sup>

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

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

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

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

**ЭЙЛЕА®**  
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)



# Клиническая эффективность тиоктовой кислоты при лечении синдрома диабетической стопы

Памяти д.м.н., проф., заслуженного врача РФ, ведущего эндокринолога-диабетолога  
В.В. Трусова

С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф., А.Ю. Михайлов, к.м.н.,  
И.А. Казакова, д.м.н., проф., А.Д. Васильев, А.А. Жуйкова

Адрес для переписки: Светлана Николаевна Стяжкина, sstazkina064@gmail.com

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Михайлов А.Ю., Казакова И.А. и др. Клиническая эффективность тиоктовой кислоты при лечении синдрома диабетической стопы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 26. С. 20–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-26-20-23

*Существенной проблемой хирургии остается синдром диабетической стопы, что объясняется гнойно-некротическими осложнениями, которые ассоциируются с высокой частотой ампутации нижних конечностей, а также летальности. Как следствие, требуется включение в схему лечения новых методов коррекции данной патологии, в частности тиоктовой кислоты. Препараты тиоктовой кислоты обладают антиоксидантным действием, регулируют энергетическое равновесие, улучшают трофику тканей.*

*В статье приводятся данные об эффективности комплексной терапии с добавлением тиоктовой кислоты у 134 пациентов с синдромом диабетической стопы. Особое внимание уделено влиянию препарата на раневой процесс.*

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, сахарный диабет, тиоктовая кислота, иммуногистохимия, лечение

## Введение

Синдром диабетической стопы – осложнение сахарного диабета, характеризующееся специфическими патогенетическими звеньями, такими как диабетическая полиневропатия, нарушение циркуляции крови в периферических отделах конечностей, патология опорно-двигательного аппарата нижних конечностей, гнойно-септические процессы в тканях стопы [1].

Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в мире насчитывается 422 млн больных сахарным диабетом, более 50% из них страдают синдромом диабетической стопы различной степени тяжести.

Прогрессирование нарушений при синдроме диабетической стопы с присоединением инфекционного процесса требует экстренного оперативного

лечения, в 28% случаев приводит к ампутации нижней конечности [1, 2]. В течение 12 месяцев после операции смертность среди таких пациентов достигает 5%, через пять лет – 42% [3]. При высоких ампутациях вероятность смертельного исхода превышает 40%, что обусловлено трудно поддающимися лечению генерализованными септическими осложнениями, тяжелым течением позднего сахарного диабета, отягощенным коморбидным фоном [2–5].

Основная роль в патогенезе синдрома диабетической стопы отводится ишемии и невропатии [6]. На коррекцию этих состояний и направлены многие новые методы консервативного лечения [7–9]. Одним из наиболее перспективных считается тиоктовая кислота, эффект которой подтвержден с позиции доказательной медицины [10].



Тиоктовая кислота является эндогенным антиоксидантом, который служит активатором липогенеза, нейро- и гепатопротектором [11, 12].

Целью настоящего исследования стала оценка влияния тиоктовой кислоты на результаты лечения пациентов с синдромом диабетической стопы.

### Материал и методы

Исследование выполнено на базе Первой республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики.

В исследование отобрано 184 пациента с сахарным диабетом и синдромом диабетической стопы, находившихся на стационарном лечении в Первой республиканской клинической больнице с 2016 по 2021 г.

Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было составлено согласно требованиям ВОЗ по правилам Надлежащей клинической практики.

Исследование получило одобрение этического комитета Ижевской государственной медицинской академии.

Все участники исследования были разделены на две группы. В первую (контрольную) группу вошли 50 больных, которым проводилось лечение согласно принятым в Российской Федерации стандартам [7]. Вторую (основную) группу составили 134 пациента, получавших помимо стандартной терапии препарат тиоктовой кислоты.

Оценка эффективности лечения проводилась согласно действующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы.

Тиоктовую кислоту вводили внутривенно капельно в дозе 600 мг/сут, разделенной на две процедуры в день. Длительность лечения составила 15 дней. В дальнейшем пациентов переводили на таблетированную форму препарата с приемом в течение месяца.

Лабораторные исследования предполагали проведение биохимического и общего анализов периферической венозной крови и мочи по стандартным методикам.

Иммуногистохимическое исследование осуществлялось с помощью непрямого иммунопероксидазного метода с последующим окрашиванием срезов (толщиной 5 мк) маркером пролиферации Ki-67 и маркером апоптоза p53. Для проведения данного исследования использовали видеонализатор Video-Test-Morpho.

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 6.0. Кроме того, применяли методы описательной статистики с целью получения среднего показателя (M) с последующим проведением множественного парного сравнения с помощью критерия Newman – Keuls. Данные считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Уточнен возрастной и гендерный состав основной группы. Так, 41,8% пациентов были в возрасте от 61 до 70 лет, 20,2% – от 71 до 80 лет, 19,4% – от 51 до 60 лет, 18,6% – от 30 до 50 лет. Среди пациентов основной группы 62 (46,3%) женщины, 72 (53,7%) мужчины.

У 115 (85,8%) больных имел место сахарный диабет 2 типа, у 19 (14,2%) – сахарный диабет 1 типа.

По степени компенсации синдрома диабетической стопы в основной группе пациенты были распределены следующим образом: 15 (11%) с компенсированной формой заболевания, 31 (23%) с субкомпенсированной, 88 (66%) с декомпенсацией.

Тяжесть течения синдрома диабетической стопы оценивалась по классификации Meggitt – Wagner. У большинства (85%) пациентов выявлена вторая и третья степени поражения нижних конечностей.

В основной группе невропатическая форма синдрома диабетической стопы диагностирована у 102 (76%) пациентов, нейроишемическая – у 24 (18%), ишемическая – у 8 (6%). В контрольной группе распределение по формам заболевания было следующим: 36 (72%), 11 (22%) и 3 (6%) человека соответственно.

Клиника синдрома диабетической стопы преимущественно была представлена проявлениями гнойно-некротического процесса тканей нижних конечностей, а именно: болевой синдром приступообразного характера различной интенсивности и интоксикация организма (лихорадка, общая слабость, снижение аппетита, диурез).

В связи с преобладанием невропатической формы в 64,2% случаев отмечалось формирование трофической язвы в области костей плюсны и подошвы. Средний размер язвы – 31,5 см<sup>2</sup>.

При проведении осмотра нижних конечностей наблюдались цианоз, гиперемия, сухость кожи, отек и деформация стоп. На подошве, боковых поверхностях стоп и в области головок плюсневых костей определялись межпальцевые трещины, опрелости, трофические язвы. При пальпации отмечалось снижение пульсации сосудов стопы и голени. Обнаружены изменения в виде молоткообразных и когтевидных деформаций пальцев стоп.

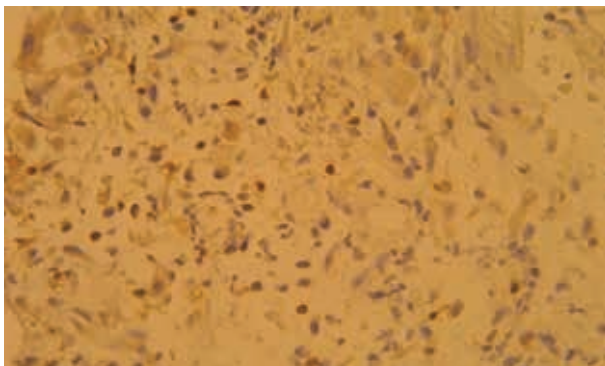
В ходе гистологического исследования язвенных дефектов на 21-й день у пациентов контрольной группы зафиксировано значительное нейтрофильное преобладание в инфильтрате, в меньшем объеме присутствие лимфоцитарных клеток, выраженные дистрофические и эндотелиальные изменения. Грануляции располагались на дне язвы и по ее краям. В них обнаруживалась активная лейкоцитарная инфильтрация. Оценка регенеративной способности ткани также была проведена на 21-й день путем окрашивания срезов маркерами пролиферации Ki-67 и апоптоза p53. Индекс пролиферации протеина Ki-67 составил 5,2%, что является низким показателем. Экспрессия p53



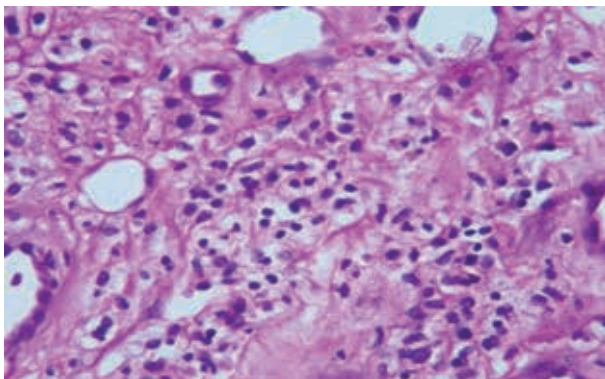


характеризовалась как слабопозитивная – 3,7% (рис. 1). Полученные данные указывают на существенно замедленное формирование грануляционной ткани в ранах у пациентов контрольной группы.

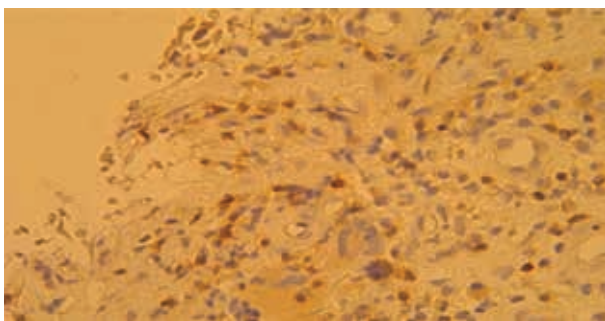
В основной группе к 21-му дню зафиксировано очищение ран. Интенсивность деструктивных процессов в тканях регрессировала и сохранялась в меньшем объеме. Преобладание лейкоцитарного компонента в инфильтрате снижалось, как следствие, выравнивалось соотношение лейкоцитов



*Рис. 1. Определение маркеров Ki-67 и p53 в контрольной группе на 21-е сутки (непрямой иммунопероксидазный метод, окрашивание по Ван Гизону, увеличение на 400)*



*Рис. 2. Лимфоцитарные инфильтраты в дерме в основной группе на 21-е сутки (окрашивание по Романовскому – Гимзе, увеличение на 400)*



*Рис. 3. Определение маркеров Ki-67 и p53 в основной группе на 21-е сутки (непрямой иммунопероксидазный метод, окрашивание по Ван Гизону, увеличение на 400)*

и лимфоцитов. Наблюдались усиленная пролиферация камбиальных эпителиальных клеток, интенсивные процессы заживления и эпителизации (рис. 2). Присутствие Ki-67 возросло и составило 9,5%. Экспрессия p53 увеличилась до 6,3%. В совокупности это свидетельствовало об усилении процессов регенерации (рис. 3).

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало более высокую степень эпителизации, образования грануляционной ткани и заживления ран у пациентов основной группы. Данные иммуногистохимического анализа находились в прямой корреляционной зависимости от результатов лабораторных анализов ( $r = 0,01$ ).

При поступлении в стационар у пациентов обеих групп были выявлены снижение уровня гемоглобина до  $91,7 \pm 4,8$  г/л и эритроцитов до  $3,3 \pm 0,9 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитоз  $38,12 \pm 4,8 \times 10^9/л$ , увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до  $29,7 \pm 1,2$  мм/ч, гипергликемия на уровне  $11,2 \pm 0,6$  ммоль/л, гиперкреатинемия –  $205,9 \pm 16,4$  мкмоль/л и повышение концентрации мочевины до  $14,5 \pm 2,1$  ммоль/л (у пациентов контрольной группы  $p < 0,05$  для всех показателей, кроме эритроцитов).

К 21-му дню пребывания в стационаре в контрольной группе гемоглобин повысился на 12,1%, количество лейкоцитов уменьшилось на  $18,326 \times 10^9/л$ , СОЭ – на 20,92%, количество лимфоцитов возросло на 10,4% ( $p < 0,05$ ). Повышенные значения глюкозы в крови, а также мочевины и креатинина сохранялись до 20–39-го дня. В основной группе лабораторные критерии эндогенной интоксикации и анемии после проведения терапии изменились значительно. Уровень гемоглобина увеличился на 18,05%, СОЭ уменьшилась на 25,78%, лейкоцитоз – на  $23,54 \times 10^9/л$ , соотношение лимфоцитов в формуле возросло на 14,8% ( $p < 0,05$ ). Значения глюкозы, мочевины и креатинина крови приблизились к нормальным уже к 15–31-му дню от начала лечения.

Улучшение лабораторных показателей у пациентов основной группы коррелировало с клиническим улучшением. Так, 45% больных отмечали снижение либо полное исчезновение болевого синдрома к 6–8-м суткам. Пациенты также указывали на уменьшение общего недомогания, улучшение сна, аппетита, подвижности.

В контрольной группе интоксикация снизилась в среднем через  $15,0 \pm 4,7$  дня ( $p < 0,05$ ), болевой синдром – через  $24,0 \pm 8,9$  дня ( $p < 0,05$ ). В основной группе купирование клиники эндогенной интоксикации отмечено через  $5,0 \pm 1,7$  дня ( $p < 0,05$ ), болевого синдрома – через  $15,0 \pm 6,2$  дня ( $p < 0,05$ ).

В основной группе на фоне комплексной терапии, включавшей тиоктовую кислоту, обнаружено достоверное укорочение срока пребывания больных в стационаре. Так, в отсутствие гнойно-некротических осложнений время пребывания в стационаре пациентов контрольной группы



составило  $28,7 \pm 0,4$  койко-дня ( $p < 0,05$ ), пациентов основной группы –  $23,5 \pm 0,8$  койко-дня ( $p < 0,05$ ), при наличии осложнений –  $44,3 \pm 0,6$  и  $36,1 \pm 0,5$  койко-дня соответственно ( $p < 0,05$  для обеих групп).

Количество ампутаций уменьшилось с 12 до 7%.

Полученные данные указывают на обоснованное с клинической и экономической точек зрения включение препарата тиоктовой кислоты в комплексное лечение пациентов с синдромом диабетической стопы.

### Заключение

Добавление к стандартной терапии тиоктовой кислоты оказывает положительное влияние на результаты лечения пациентов с синдромом диабетической стопы. Применение тиоктовой кислоты достоверно улучшает лабораторные показатели и заживление язвенного дефекта. Кроме того, в результате ее применения снижается количество дней пребывания в стационаре и случаев ампутации нижних конечностей. 🌐

### Литература

1. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Гриценко В.А. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификации и лечение // Человек и его здоровье. 2016. № 1. С. 69–77.
2. Everett E., Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2018. Vol. 1411. № 1. P. 153–165.
3. Kim J., Chun D.I., Kim S. et al. Trends in lower limb amputation in patients with diabetic foot based on vascular intervention of peripheral arterial disease in Korea: a population-based nationwide study // J. Korean Med. Sci. 2019. Vol. 34. № 26. P. e178.
4. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 170–177.
5. Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Байрамкулов Э.Д., Ахматдинова Э.Н. Особенности лечения больного с синдромом диабетической стопы с учетом изменений в мягких тканях // Вестник современной клинической медицины. 2018. Т. 11. № 2. С. 55–58.
6. Vandyk D.F. The diabetic foot: pathophysiology, evaluation, and treatment // Semin. Vasc. Surg. 2018. Vol. 31. № 2–4. P. 43–48.
7. Пикруза А.В., Рашитов Л.Ф., Митронин М.И. и др. Современные подходы в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы // Лечащий врач. 2018. № 6. С. 78–79.
8. Стяжкина С.Н., Ахмедханов Г.Р., Гейдарова П.А., Юлдашев А.Ш. Лечение больных с синдромом диабетической стопы «Ронколейкином» // Наука и образование сегодня. 2017. № 5 (16). С. 77–79.
9. Стяжкина С.Н., Алтапов А.В., Ахтямзянов Т.Р., Галиев И.А. Оптимизация лечения трофических язв при синдроме диабетической стопы // Проблемы науки. 2017. Т. 1. № 5 (18). С. 94–95.
10. Широкова И., Прожерина Ю. Тиоктовая кислота – с позиций доказательной медицины // Ремедиум. 2020. № 4–6. С. 62–65.
11. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Диабетическая полиневропатия и синдром диабетической стопы // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013. Выпуск 48. Эндокринология. № 5. С. 32–38.
12. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Тиоктовая кислота: точка приложения – диабетическая нейропатия // Эффективная фармакотерапия. 2014. Выпуск 53. Эндокринология. № 6. С. 46–54.

### Clinical Efficacy of Thioctic Acid in the Treatment of Diabetic Foot Syndrome

S.N. Styazhkina, MD, PhD, Prof., A. Yu. Mikhailov, PhD, I.A. Kazakova, MD, PhD, Prof., A.D. Vasiliev, A.A. Zhuikova  
Izhevsk State Medical Academy

Contact person: Svetlana N. Styazhkina, sstazhkina064@gmail.com

*Diabetic foot syndrome remains the significant problem of surgery, which is explained by purulent-necrotic complications associated with a high frequency of amputation of the lower extremities, as well as mortality. As a result, it is necessary to include new methods of this pathology correction, in particular thioctic acid, in the treatment regimen. Preparations of thioctic acid have an antioxidant effect, regulate energy balance, and improve tissue trophism.*

*The article provides data on the effectiveness of complex therapy with the addition of thioctic acid in 134 patients with diabetic foot syndrome. Special attention is paid to the effect of the drug on the wound process.*

**Key words:** diabetic foot syndrome, diabetes mellitus, thioctic acid, immunohistochemistry, treatment



# Показатели инсулинорезистентности и глюкозотоксичности у пациентов с различной длительностью сахарного диабета 2 типа на инсулинотерапии

А.В. Лискер, Г.В. Семикова, В.С. Мозгунова, Е.В. Волкова, А.Р. Волкова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Анна Ральфовна Волкова, volkova@mail.ru

Для цитирования: Лискер А.В., Семикова Г.В., Мозгунова В.С. и др. Показатели инсулинорезистентности и глюкозотоксичности у пациентов с различной длительностью сахарного диабета 2 типа на инсулинотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 26. С. 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-26-24-28

Сахарный диабет 2 типа является широко распространенным заболеванием, в основе развития которого лежит периферическая инсулинорезистентность и прогрессирующее снижение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Большая часть пациентов с сахарным диабетом 2 типа не достигают целевых значений гликемии даже на фоне инсулинотерапии.

**Цель** – оценить остаточную секрецию инсулина, показатели инсулинорезистентности и глюкозотоксичности у пациентов с разной длительностью сахарного диабета 2 типа, получавших инсулинотерапию.

**Материал и методы.** Обследовано 102 лица с сахарным диабетом 2 типа. Их разделили на группы в зависимости от длительности патологии и дозы получаемого инсулина. У всех больных определяли индекс массы тела, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), C-пептида, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR<sub>(C-пептид)</sub>) и индекс глюкозотоксичности (НОМА- $\beta$ <sub>(C-пептид)</sub>).

**Результаты.** Среди обследованных 77,4% не достигали индивидуальных целевых показателей HbA1c. При длительности сахарного диабета 2 типа менее семи лет суточная доза инсулина была выше, чем при длительности заболевания более 25 лет, – 72 (32–96) и 43 (22–61) ЕД соответственно ( $p = 0,044$ ). Самый высокий индекс массы тела – 33,5 (30,2–35,9) кг/м<sup>2</sup> отмечался у пациентов с длительностью сахарного диабета 2 типа от 7 до 15 лет и суточной дозой инсулина более 80 ЕД. Уровень HbA1c у получавших разные дозы инсулина не различался. Большие значения НОМА-IR<sub>(C-пептид)</sub> были ассоциированы с более высоким уровнем HbA1c ( $p = 0,013$ ), молодым возрастом ( $p = 0,020$ ) и высоким индексом массы тела ( $p = 0,038$ ).

**Выводы.** Большая суточная доза инсулина не оказывает значимого влияния на уровень HbA1c, но сопряжена с повышенным индексом массы тела и частотой гипогликемических состояний. У пациентов с большей длительностью сахарного диабета 2 типа уровень C-пептида снижен, отмечается также меньшая суточная доза инсулина и индекс массы тела. Высокие значения НОМА-IR<sub>(C-пептид)</sub> коррелируют с большим индексом массы тела, уровнем HbA1c и длительностью заболевания от 7 до 15 лет.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, C-пептид, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность

## Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа является широко распространенным заболеванием, в основе развития которого лежит формирование периферической инсулинорезистентности и прогрессирующее сни-

жение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [1, 2]. Поэтому для поддержания целевых показателей гликемии многим пациентам помимо пероральных сахароснижающих препаратов требуется инсулин. Инсулинотерапию рекомендуется начинать





при превышении индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) более чем на 2,5% [3]. Поскольку СД 2 типа нередко обнаруживаются на несколько лет позже дебюта, некоторым пациентам инсулин может быть показан уже на момент постановки диагноза. Как правило, собственная секреция инсулина у таких больных не нарушена, однако эндогенный инсулин уже не способен компенсировать выраженную инсулинорезистентность [4]. Целью такого лечения является преодоление глюкозотоксичности. В дальнейшем оно может быть отменено. В связи с тем что со временем количество функционирующих  $\beta$ -клеток прогрессивно снижается, исходная гиперинсулинемия сменяется секреторной недостаточностью, и введение инсулина приобретает характер заместительной терапии. Таким образом, получающие инсулин представляют собой гетерогенную популяцию с различной степенью собственной секреции инсулина, инсулинорезистентности и глюкозотоксичности.

Изучение показателей инсулинорезистентности и секреторной активности  $\beta$ -клеток при различном стаже СД 2 типа необходимо как для уточнения представлений о естественном течении заболевания, так и для персонализации лечебной тактики.

В настоящий момент времени наиболее чувствительным способом оценки инсулинорезистентности считается эугликемический глюкозо-инсулиновый клэмп-тест [5]. Однако его использование затруднено у пациентов с тяжелым течением СД 2 типа и лиц на инсулинотерапии. Известно, что функцию  $\beta$ -клеток в достаточной степени отражает уровень С-пептида [6], поэтому данный показатель можно использовать для косвенной оценки остаточной секреции инсулина, а основанные на нем расчетные показатели – для определения инсулинорезистентности. В частности, одним из таких показателей является рассчитанный по С-пептиду индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR).

У пациентов с СД 2 типа также представляется важным изучение секреторной активности  $\beta$ -клеток, прогрессивно снижающейся при длительном течении заболевания [7]. Для этого применяется индекс глюкозотоксичности (НОМА- $\beta$ ). Так, у больных СД 2 типа со стажем заболевания менее года НОМА- $\beta$  составляет 52% относительно здоровых лиц, более 30 лет – лишь 32% [8]. НОМА- $\beta$  также можно рассчитывать по уровню С-пептида, что актуально у применяющих инсулинотерапию.

Целью настоящей работы стала оценка остаточной секреции инсулина, показателей инсулинорезистентности и глюкозотоксичности у пациентов с различной длительностью СД 2 типа, получавших инсулинотерапию.

## Материал и методы

Исследование проводилось с 2017 по 2020 г. на базе отделения эндокринологии клиники Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых

заболеваний Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. В исследование было включено 102 пациента, из них 68 женщин, с установленным диагнозом «сахарный диабет 2 типа» и находившихся на инсулинотерапии. При поступлении в отделение всем пациентам рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли уровень HbA1c, глюкозы плазмы и С-пептида натощак, суммарную суточную дозу инсулина (СДИ). Целевые значения HbA1c и глюкозы устанавливали индивидуально для каждого пациента на основании Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [3]. Кроме того, у всех больных исследовали уровень антител к глутаматдекарбоксилазе. Степень инсулинорезистентности рассчитывали по формуле:  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})} = \text{С-пептид} \times \text{глюкоза} : 22,5$ , глюкозотоксичности – по формуле:  $\text{НОМА-}\beta_{(\text{С-пептид})} = 20 \times \text{С-пептид} : (\text{глюкоза} - 3,5)$  [8]. У пациентов, контролировавших гликемию не менее двух раз в день, оценивали количество гипогликемических состояний (гликемия менее 3,9 ммоль/л) за месяц, предшествовавший госпитализации. Значения представляли в виде медианы и межквартильного размаха, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст всех обследованных составил  $64,9 \pm 8,6$  года. Возраст мужчин и женщин не различался. Средний ИМТ составил  $32,8 (26,0-38,6)$  кг/м<sup>2</sup>. Разницы в значениях ИМТ между мужчинами и женщинами не выявлено. Из 102 пациентов 79 (77,4%) не достигли индивидуальных целевых показателей HbA1c. Средний уровень HbA1c составил  $9,8 (7,5-11,9)\%$ , минимальный – 5,3%, максимальный – 17,8%. При этом была выявлена отрицательная корреляция между значениями HbA1c и длительностью СД 2 типа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) составил  $-0,31$ ;  $p = 0,020$ ), а также длительностью инсулинотерапии ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,013$ ).

У 77 (75%) пациентов при поступлении в отделение гликемия натощак была вне целевых значений –  $11,6 \pm 2,8$  ммоль/л. У троих зафиксирован низконормальный уровень – 3,7–3,9 ммоль/л, не сопровождавшийся симптомами гипогликемии.

Длительность СД 2 типа варьировалась от 2 до 45 лет с медианой 16 (9–24) лет. На момент госпитализации продолжительность инсулинотерапии составила 9 (4–14) лет.

Для дальнейшего анализа данных пациенты были распределены на группы в зависимости от длительности СД 2 типа: менее 7, от 7 до 15, от 16 до 25 и более 25 лет.

При сопоставлении клинико-лабораторных характеристик установлено, что для группы с наименьшей длительностью СД 2 типа были характерны максимальные дозы инсулина (вероятно, для преодоления глюкозотоксичности), значения ИМТ и HbA1c (табл. 1).

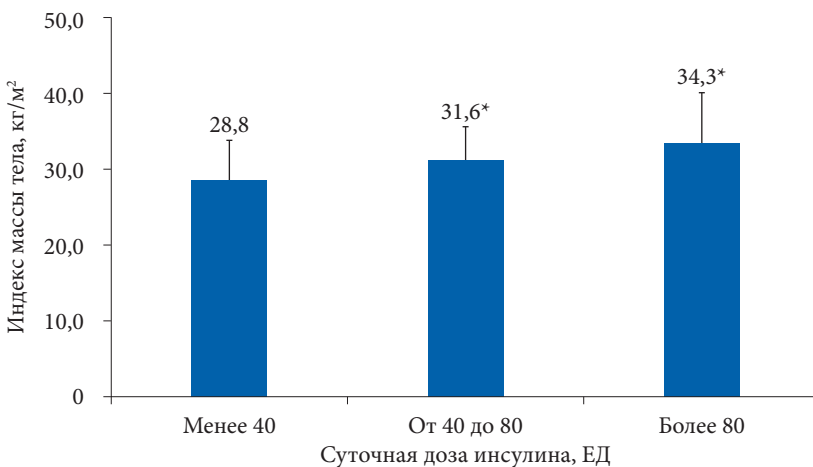


**Таблица 1. Характеристика групп пациентов в зависимости от длительности СД 2 типа**

Показатель	Длительность СД 2 типа, лет				Различия
	менее 7 (группа 1, n = 11)	от 7 до 15 (группа 2, n = 30)	от 16 до 25 (группа 3, n = 33)	более 25 (группа 4, n = 28)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9 (27,5–34,7)	33,5 (30,2–35,9)	32,0 (29,4–35,0)	29,4 (27,1–32,7)	p <sub>2/4</sub> = 0,016
СДИ, ЕД	72 (32–96)	57 (30–73)	48 (26–70)	43 (22–61)	p <sub>1/4</sub> = 0,044
НbA1c, %	11,0 (9,8–14,0)	9,5 (8,2–10,6)	9,4 (8,3–10,9)	9,1 (8,2–9,9)	p > 0,05
С-пептид, нг/мл	4,1 (1,9–6,6)	4,5 (2,2–6,3)	4,6 (2,9–7,2)	2,9 (1,8–4,1)	p <sub>2/4</sub> = 0,036 p <sub>3/4</sub> = 0,007

**Таблица 2. Характеристика групп пациентов в зависимости от суточной дозы инсулина**

Показатель	Суточная доза инсулина, ЕД			Различия
	менее 40 (группа 1, n = 36)	от 40 до 80 (группа 2, n = 45)	более 80 (группа 3, n = 21)	
Возраст, лет	70 (64–79)	65 (56–70)	64 (55–68)	p <sub>1/2</sub> = 0,002 p <sub>1/3</sub> = 0,001
Длительность СД 2 типа, лет	20 (14–30)	20 (14–26)	15 (11–21)	p <sub>1/3</sub> = 0,034
НbA1c, %	9,0 (8,2–10,2)	9,4 (8,3–10,9)	9,7 (9,1–10,8)	p > 0,05
С-пептид, нг/мл	3,9 (2,8–5,4)	4,1 (2,2–6,1)	3,8 (1,9–6,2)	p > 0,05
Частота гипогликемий (≤ 3,9 ммоль/л), абс.	2 (0–3)	3 (1–7)	7 (1–13)	p <sub>1/3</sub> = 0,003



\* p < 0,05 по сравнению с СДИ менее 40 ЕД.

**Индекс массы тела пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин в разных дозах**

Различия между группами в отношении уровня НbA1c оказались статистически незначимыми, несмотря на разные дозы принимаемого инсулина, наиболее высокие из которых были у пациентов с наименьшей длительностью СД 2 типа.

Суммарная суточная доза инсулина, включавшая условно физиологические и максимально высокие дозы, варьировалась от 24 до 186 ЕД. Медиана СДИ составила 68 (42–88) ЕД.

В зависимости от СДИ пациенты были разделены на три группы: менее 40, от 40 до 80 и более 80 ЕД. Клинико-лабораторные показатели указанных групп представлены в табл. 2.

Так, меньшую дозу инсулина получали пациенты более старшего возраста, что может быть связано с низкой комплаентностью лечению и большим риском гипогликемических состояний. Значимых различий по уровню НbA1c между группами не отмечено. Однако частота гликогликемических состояний у получавших инсулин в дозе более 80 ЕД/сут была выше.

Выявлена значимая корреляционная зависимость СДИ от ИМТ ( $r_s = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ). В частности, ИМТ у применявших инсулин в дозе более 80 ЕД/сут был значимо больше, чем у получавших его в дозе менее 40 ЕД/сут, – 34,3 (32,3–39,8) и 28,8 (26,7–33,3) кг/м<sup>2</sup> соответственно (рисунок).

Суточная доза инсулина также коррелировала с длительностью применения инсулина ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,028$ ). Полученные данные указывают на интенсификацию инсулинотерапии на догоспитальном этапе, возможно вследствие недостижения целевых показателей глюкозы и гликированного гемоглобина.

Необходимо отметить, что отдельно исследовали пациентов с крайне высокой СДИ (более 150 ЕД). Значимой связи между уровнем НbA1c и СДИ у получавших инсулин в дозе менее 150 ЕД/сут не установлено. У всех применявших инсулин в дозе более 150 ЕД/сут (n = 8) в анамнезе имели место регулярные эпизоды гликемии менее 3,9 ммоль/л. Это не позволяет исключить вклад гипогликемий в фактический уровень НbA1c в данной когорте пациентов.

Для оценки собственной секреции инсулина определяли уровень С-пептида натощак. У всех пациентов его показатели находились в интервале от 0,01 до 13,9 нг/мл. Средний уровень С-пептида составил 4,9 (2,5–8,1) нг/мл. Низкий уровень С-пептида (< 1,1 нг/мл) выявлялся у 12 пациентов, нормальный (1,1–4,4 нг/мл) – у 51, высокий (> 4,4 нг/мл) – у 39 лиц. При этом не было отмечено корреляции между уровнем С-пептида и СДИ. Таким образом, на момент госпитализации суточная доза инсулина не зависела от функциональной активности поджелудочной железы и степени секреторного дефицита. Кроме того, у пациентов без признаков секреторного дефицита (нормальный или повышенный уровень С-пептида) зафиксирована значимая связь между уровнем С-пептида и ИМТ ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,032$ ).



В связи с тем что у пациентов с секреторным дефицитом уровень С-пептида снижен, они не были включены в анализ степени инсулинорезистентности. У лиц с сохранной секреторной активностью поджелудочной железы значения  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})}$  находились в диапазоне от 123,8 до 2717,9. В отсутствие данных о референсных значениях  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})}$  для дальнейшего анализа 91 пациента разделили на четыре группы в зависимости от величины квартиля. Сравнивали возраст, ИМТ, СДИ, уровень  $\text{HbA1c}$ , длительность СД 2 типа и инсулинотерапии (табл. 3).

Наименьшая степень инсулинорезистентности зафиксирована у пациентов с наибольшей длительностью заболевания, что может быть связано с постепенным истощением инсулярного аппарата. «Нормальный» уровень С-пептида у обследованных может отражать не адекватную секреторную активность поджелудочной железы, а период постепенного снижения функции  $\beta$ -клеток, в течение которого показатели становятся условно нормальными.

Глюкозотоксичность оценивали с помощью  $\text{НОМА-}\beta_{(\text{С-пептид})}$ , косвенно отражающего степень нарушения функции  $\beta$ -клеток при гипергликемии. Пациенты с секреторным дефицитом (низким уровнем С-пептида) из данной части исследования исключались. Значения  $\text{НОМА-}\beta_{(\text{С-пептид})}$  находились в диапазоне от 572 до 14 392 и составили 3456 (2583–5487). Корреляции с возрастом, ИМТ, уровнем  $\text{HbA1c}$ , длительностью СД 2 типа и инсулинотерапии выявлено не было. Кроме того, не было обнаружено связи между СДИ и  $\text{НОМА-}\beta_{(\text{С-пептид})}$ .

Авторы исследования полагают, что расчет  $\text{НОМА-}\beta_{(\text{С-пептид})}$  более целесообразен для оценки эффективности сахароснижающей терапии, чем при проведении поперечного исследования.

### Обсуждение результатов

В исследовании проведен косвенный анализ состояния секреторной активности  $\beta$ -клеток и инсулинорезистентности у пациентов с СД 2 типа, находившихся на инсулинотерапии. Естественное течение заболевания предполагает постепенное снижение активности инсулярного аппарата поджелудочной железы в условиях сохраняющейся инсулинорезистентности [9, 10].

Инсулинотерапия у таких больных не всегда успешна и имеет некоторые особенности в зависимости от длительности СД и ИМТ. Так, в анализируемой группе 77,4% пациентов не достигали индивидуальных целевых значений  $\text{HbA1c}$ .

С клинической точки зрения у страдающих СД 2 типа важно анализировать показатели ИМТ,  $\text{HbA1c}$  и С-пептида, а также частоту гипогликемических состояний. В обследованной группе пациенты с длительностью заболевания менее 15 лет имели больший ИМТ, СДИ,  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})}$  при нормальном или повышенном уровне С-пептида. Каких-либо преимуществ в контроле гликемии на фоне высоких доз инсулина не установлено.

Таблица 3. Характеристика групп пациентов в зависимости от значения индекса инсулинорезистентности

Показатель	НОМА-IR <sub>(С-пептид)</sub>				Различия
	310 (192–340) (группа 1)	535 (455–570) (группа 2)	759 (711–870) (группа 3)	1322 (1108–1625) (группа 4)	
Возраст, лет	69 (59–79)	68 (67–72)	66 (54–71)	62 (54–69)	p > 0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,2 (27,2–33,3)	30,0 (28,7–35,0)	31,6 (28,2–34,3)	35,2 (30,5–36,9)	p <sub>1/4</sub> = 0,038
Длительность СД 2 типа, лет	24 (14–34)	25 (14–31)	16 (12–20)	15 (10–20)	p <sub>1/4</sub> = 0,020 p <sub>2/4</sub> = 0,019
Длительность инсулинотерапии, лет	8 (5–16)	12 (6–20)	9 (6–14)	9 (5–13)	p > 0,05
HbA1c, %	9,5 (8,1–10,7)	8,9 (8,2–10,2)	9,4 (8,1–10,9)	10,3 (9,4–11,2)	p <sub>2/4</sub> = 0,013
СДИ, ЕД	60 (44–68)	40 (24–76)	42 (30–64)	60 (39–84)	p > 0,05

Лица с длительностью СД 2 типа более 20 лет были старше. Кроме того, для них были характерны меньший ИМТ, суммарная СДИ, а также показатели С-пептида и  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})}$ . Вероятно, выявленные закономерности обусловлены снижением секреторной активности  $\beta$ -клеток. Таким пациентам показана заместительная инсулинотерапия. Меньшая длительность СД 2 типа ассоциировалась с выраженной инсулинорезистентностью, адаптивной гиперинсулинемией (у 41,2% пациентов уровень С-пептида был выше нормы) и, как следствие, неоправданно высокими нефизиологическими дозами инсулина.

Таким образом, подбор дозы инсулина и режима его введения должен быть персонализирован, поскольку избыточная доза инсулина приводит к увеличению массы тела и риска развития гипогликемических состояний.

### Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

- 1) высокая СДИ у пациентов с СД 2 типа не оказывает значимого влияния на уровень  $\text{HbA1c}$  и сопряжена с повышением ИМТ и частоты гипогликемических состояний;
- 2) у пациентов с длительностью СД 2 типа более 25 лет снижен уровень С-пептида, СДИ и ИМТ, такие больные чаще достигают индивидуальных целевых значений  $\text{HbA1c}$ ;
- 3) высокие значения  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})}$  ассоциированы с увеличением ИМТ, уровня  $\text{HbA1c}$  и характерны для пациентов с длительностью СД от 7 до 15 лет. Ⓜ





## Литература

1. Аметов А.С. Роль бета-клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2008. Т. 11. № 4. С. 6–11.
2. Masini M., Martino L., Marselli L. et al. Ultrastructural alterations of pancreatic beta cells in human diabetes mellitus // Diabetes Metab. Res. Rev. 2017. Vol. 33. № 6. DOI 10.1002.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. М., 2019.
4. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2011. Т. 14. № 1. С. 35–45.
5. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. 2009. № 2. С. 19–23.
6. Reaven G.M. HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? // Diab. Vasc. Dis. Res. 2009. Vol. 6. № 2. P. 133–138.
7. Greenbaum C.J., Mandrup-Poulsen T., McGee P.F. et al. Mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 10. P. 1966–1971.
8. Wang C., Liu Z., Zhang P. et al. The differences in homeostasis model assessment values in type 2 diabetic patients with different lengths of history of diabetes // Arch. Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 63. № 3. P. 222–227.
9. Guzik T.J., Cosentino F. Epigenetics and immunometabolism in diabetes and aging // Antioxid. Redox Signal. 2018. Vol. 29. № 3. P. 257–274.
10. Eizirik D.L., Pasquali L., Cnop M. Pancreatic  $\beta$ -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure // Nat. Rev. Endocrinol. 2020. Vol. 16. № 7. P. 349–362.

## Insulin Resistance and Glucose Toxicity in Different Duration of Type 2 Diabetes Mellitus on Insulin Therapy

A.V. Lisker, G.V. Semikova, V.S. Mozgunova, E.V. Volkova, A.R. Volkova, MD, PhD, Prof.

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Anna R. Volkova, volkovaa@mail.ru

*Type 2 diabetes mellitus is a widespread disease, based on peripheral insulin resistance and a progressive decrease of  $\beta$ -cells functions. The majority of patients with type 2 diabetes mellitus do not achieve target glycemic values even with insulin therapy.*

**Summary:** to assess the residual insulin secretion, insulin resistance and glucose toxicity in patients with different duration of type 2 diabetes mellitus on insulin therapy.

**Material and methods.** 102 patients with type 2 diabetes mellitus on insulin therapy were examined. The patients were divided into groups depending on the duration of type 2 diabetes mellitus and the dose of insulin. In all patients, we determined body mass index, the level of glycated hemoglobin (HbA1c) and C-peptide were measured, the index of insulin resistance (HOMA-IR<sub>(C-peptide)</sub>) and the index of glucose toxicity (HOMA- $\beta$ <sub>(C-peptide)</sub>) were calculated.

**Results.** Among the patients with type 2 diabetes mellitus on insulin therapy, 77.4% did not achieve the individual target values of HbA1c. The daily dose of insulin in patients with a duration of type 2 diabetes mellitus less than 7 years was higher than in patients with a duration of diabetes mellitus more than 25 years: 72 (32–96) and 43 (22–61) IU, respectively ( $p = 0.044$ ). The highest body mass index 33.5 (30.2–35.9) kg/m<sup>2</sup> was determined in patients with a duration of type 2 diabetes mellitus 7–15 years: and in patients with a daily dose of insulin more than 80 IU. The level of HbA1c in patients did not differ. High value of the HOMA-IR<sub>(C-peptide)</sub> index was associated with a higher level of HbA1c ( $p = 0.013$ ), young age of patients ( $p = 0.020$ ) and the highest body mass index ( $p = 0.038$ ).

**Conclusions.** A high daily dose of insulin has no significant effect on the level of HbA1c; it is associated with an increase in body mass index and an indicator of hypoglycemic conditions. Patients with a longer duration of type 2 diabetes mellitus have a lower C-peptide level, a lower daily insulin dose and a lower body mass index. High values of the insulin resistance index HOMA-IR<sub>(C-peptide)</sub> are associated with an increase in body mass index, HbA1c and are typical for patients with type 2 diabetes mellitus lasting 7–15 years.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, C-peptide, insulin resistance, glucose toxicity

Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева

150

# НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7(495)518-26-70  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)

**KST**







# Высокая эффективность и безопасность инсулинотерапии возможны

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф., Д.В. Килейников, к.м.н.

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

Для цитирования: Мкртумян А.М., Килейников Д.В. Высокая эффективность и безопасность инсулинотерапии возможны // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 26. С. 30–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-26-30-37

*Сахарный диабет характеризуется хронической гипергликемией и инсулинорезистентностью различной степени. Кроме того, данная патология часто сочетается с такими нарушениями, как артериальная гипертензия и дислипидемия. В совокупности это повышает сердечно-сосудистый риск и, как следствие, способствует раннему развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы. Достижение целевого гликемического контроля ассоциируется со снижением риска развития поздних осложнений сахарного диабета. Однако многим пациентам для поддержания адекватного контроля требуется инсулинотерапия. Своевременное назначение инсулина может предотвратить прогрессирование диабета, уменьшить риск развития его осложнений и иметь менее выраженные побочные эффекты. Базальный инсулин является предпочтительным вариантом лечения в большинстве случаев недостижения целевой гликемии. Более длительное действие, сниженная вариабельность глюкозы в крови и риск гипогликемий, наблюдаемые при использовании аналогов базального инсулина последнего поколения, упрощают титрацию дозы и могут повысить приверженность пациентов лечению.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, базальный инсулин, гликемический контроль, гипогликемия, аналоги инсулина, инсулинотерапия

**В** последние десятилетия рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) сравнивают с неинфекционной пандемией. Так, в Российской Федерации за 20 лет число пациентов увеличилось в 2,5 раза [1].

При СД лидирующими осложнениями являются сердечно-сосудистые. Они же остаются главной причиной смерти пациентов с СД 2 типа. Установлено, что около 68% лиц старше 65 лет умирают от заболеваний сердца, 16% – от инсульта [2, 3].

Сахарный диабет часто сочетается с такими нарушениями, как артериальная гипертензия и дислипидемия, что в совокупности обуславливает повышенный сердечно-сосудистый риск, раннее развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также серьезных осложнений, нередко с фатальным исходом. Наиболее часто СД ассоциируется с ишемической бо-

лезною сердца, инсультом, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, кардиомиопатией, сердечной недостаточностью [4]. Увеличение сердечно-сосудистой смертности при СД можно объяснить несколькими причинами: гипергликемией, гипогликемией, снижением парасимпатической активности вегетативной нервной системы. При проведении метаанализа базы данных MEDLINE за 31 год E. Barkaudah и соавт. установили, что более высокие показатели смертности также ассоциировались с более высоким артериальным давлением [5].

Связь между гипергликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями была доказана в исследовании DECODE [6]. Так, гликемия более 8 ммоль/л увеличивала риск развития сердечно-сосудистой патологии в два раза. Снижение этого показателя на 2 ммоль/л уменьшало риск смертельного исхода на 20–30%.





Уровень постпрандиальной глюкозы в крови, так же как уровень глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c), признан достоверным предиктором развития микрососудистых осложнений СД. В ряде исследований также отмечена его роль в развитии макрососудистых осложнений [7, 8]. Задолго до гипергликемии обнаруживается такой метаболический дефект, как инсулинорезистентность [9]. Инсулинорезистентность считается ключевым звеном не только нарушения толерантности к глюкозе или СД 2 типа, но и абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии, что обозначается как метаболический синдром [10].

Инсулинорезистентность в печени и жировой ткани сопровождается гиперпродукцией липопротеинов низкой плотности, нарушением катаболизма атерогенных липопротеиновых остатков (ремнантных частиц) и гиперкатаболизмом липопротеинов высокой плотности, что ведет к развитию атерогенной дислипидемии. Для последней характерно повышение уровня богатых триглицеридами липопротеинов (очень низкой плотности, промежуточной плотности), уменьшение содержания липопротеинов высокой плотности и увеличение – липопротеинов низкой плотности [11].

Утилизация глюкозы миокардом при СД значительно снижается, приводя к активации  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот. Причиной тому служит уменьшение активности глюкозных транспортеров 1 и 4. Повышенное поступление свободных жирных кислот в кардиомиоциты превосходит возможность их окисления, что сопровождается накоплением триглицеридов в миокарде, его сократительной дисфункцией и гипертрофией [12]. Свободные жирные кислоты ингибируют пируватдегидрогеназу, что нарушает энергетический обмен в миокарде и ведет к накоплению промежуточных продуктов гликолиза, воспалительных цитокинов, церамидов и усилению апоптоза [13]. Оксидативный стресс, тканевая гипоксия из-за разрежения микроциркуляторного русла, инфильтрация провоспалительными иммунокомпетентными клетками, накопление конечных продуктов гликозилирования и липотоксичность приводят к гибели кардиомиоцитов с исходом в заместительный фиброз [14]. Кроме того, гипергликемия вызывает активацию протеинкиназы C в фибробластах, что обуславливает увеличение продукции и отложения коллагена [15].

Эндотелиальная дисфункция, присущая СД уже на ранних стадиях, характеризуется снижением биодоступности оксида азота (NO) и сопутствующим повышением образования супероксид-аниона. Потеря биодоступности NO предшествует развитию атеросклероза и служит независимым фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16]. В настоящее время известно несколько путей влияния избытка свободных радикалов на эндотелиальную функцию:

- супероксид-анион быстро инактивирует NO и превращает его в пероксинитрит – мощный оксидант, который легко проникает через фосфолипидные мембраны и вызывает нитрование субстратов, блокируя регуляторные рецепторы, ферменты-инактиваторы свободных радикалов и ключевые кофакторы эндотелиальной NO-синтазы;
- митохондриальная продукция супероксид-аниона повышает внутриклеточное образование продуктов конечного гликозилирования, что усиливает образование свободных радикалов и провоспалительных цитокинов в клетках сосудов, а также эндотелиальную экспрессию различных молекул адгезии, участвующих в атерогенезе;

■ активация рецепторов продуктов конечного гликозилирования повышает внутриклеточное образование супероксид-аниона, что играет важную роль в развитии атеросклеротического поражения. Накопление конечных продуктов гликозилирования при СД приводит к микрососудистому ремоделированию с утолщением базальной мембраны и образованием микроаневризм. Эти структурные изменения сопровождаются развитием эндотелиальной дисфункции, снижением плотности сосудов и повышением их проницаемости [17].

Инсулинорезистентность независимо от других факторов значительно увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистой патологии. При данном нарушении отмечается более высокая частота множественного атеросклеротического поражения коронарных сосудов, чем при сохраненной чувствительности к инсулину [18].

Атеросклероз и инсулинорезистентность имеют схожие патофизиологические механизмы, главным образом за счет действия двух главных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина 6 [19].

Повышение уровня маркеров воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции признаны факторами высокого риска развития острых атеротромботических событий [20].

Степень активности системного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и СД можно рассматривать как наиболее важную характеристику ускорения повреждения сосудистой стенки и деструктивных изменений в атеросклеротических бляшках.

Важность воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза доказана в ряде исследований. Так, установлена связь между маркерами воспаления, показателями ремоделирования сердечно-сосудистой системы и тяжестью атеросклероза [21, 22].

Сахарный диабет 2 типа ассоциируется с провоспалительным иммунным статусом и увеличением уровня циркулирующих маркеров воспаления, в частности фибриногена, интерлейкинов 1 и 6, высокочувствительного C-реактивного белка, фактора некроза опухолей  $\alpha$  [23–25].

У больных СД атеросклероз коронарных артерий развивается в более молодом возрасте и поражает



дистальные сегменты коронарных артерий. Кроме того, у таких пациентов коллатеральное кровообращение развивается хуже, что может быть вызвано нарушением продукции или ответа на сосудистые факторы роста [26]. Резерв коронарного кровотока у них также снижен, даже без обструктивного атеросклероза коронарных артерий. Это объясняется тем, что гипергликемия увеличивает синтез вазоконстрикторных простагландинов эндотелием и активирует протеинкиназу С [27].

Независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний также является ожирение [28]. В настоящее время жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, в котором вырабатываются адипокины, такие как лептин, адипонектин, резистин, оментин, висфатин. Адипокины участвуют в системном воспалении, развитии инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии и СД 2 типа. В частности, уровень лептина положительно коррелировал с содержанием триглицеридов и свободных жирных кислот у лиц с СД 2 типа и ожирением [29]. Это в свою очередь свидетельствовало о связи лептина с липотоксичностью.

Дислипидемия и ожирение ассоциируются с атеросклерозом, а последний – с ишемической болезнью сердца.

Хроническая гипергликемия непосредственно влияет на структуру и функцию миокарда [14]. Общеизвестного определения диабетической кардиомиопатии не существует. Часто она характеризуется как нарушение структуры или функции миокарда без поражения эпикардальных коронарных артерий, артериальной гипертензии и значимых клапанных пороков [27]. В настоящее время описаны структурные и функциональные различия между двумя фенотипами диабетической кардиомиопатии: рестриктивным и дилатационным. Так, при рестриктивном фенотипе развивается гипертрофия кардиомиоцитов с сохранением нормальной структуры саркомеров и реактивным фиброзом. При дилатационном фенотипе повреждение кардиомиоцитов сопровождается утратой саркомеров, повышается количество межклеточного коллагена, развивается заместительный фиброз. При обоих фенотипах наблюдается редукция микроциркуляторного русла и отложение в нем конечных продуктов гликозилирования. Среди патогенетических механизмов диабетической кардиомиопатии особая роль отводится нарушению метаболизма свободных жирных кислот с развитием липотоксичности, ускорению апоптоза, автономной невропатии, микрососудистым поражениям и эндотелиальной дисфункции на фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [14].

Сахарный диабет 2 типа также является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности. Еще в исследовании UKPDS были получены данные об увеличении риска ее развития на 16% при возрастании уровня HbA1c на 1% [8]. Согласно результатам Фремингемского исследования, наличие СД ассоциировалось с увеличением риска развития сердечной

недостаточности в два раза у мужчин и пять раз у женщин [30]. В популяционном исследовании, включавшем 1,9 млн пациентов с СД 2 типа без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, за пять с половиной лет наблюдения частота возникновения сердечной недостаточности оказалась выше, чем частота инфаркта миокарда или инсульта [31]. Риск развития сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда у больных СД увеличивался в два-три раза [32]. Прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью и СД был хуже, чем у лиц без СД. D.S.H. Bell рассматривал сердечную недостаточность как частое, забытое и зачастую фатальное осложнение СД [33].

В основе патогенеза сердечной недостаточности при СД лежит кардиотоксическая тетрада: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, диабетическая кардиомиопатия и увеличение объема внеклеточной жидкости [33].

Сахарный диабет 2 типа приводит к развитию сердечной недостаточности через механизмы как опосредованные атеросклерозом, так и не зависящие от него. В связи с этим выделяют два фенотипа сердечной недостаточности – со сниженной и сохранной фракцией выброса. Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса рассматривается как следствие прямого повреждения миокарда (некроз, апоптоз) в результате ишемии и других факторов, сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса – как системное заболевание, характеризующееся воспалением, микрососудистой и эндотелиальной дисфункцией [34].

Важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при СД играет кардиальная автономная невропатия. Поражение блуждающего нерва приводит к относительному преобладанию симпатической активности и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений, ударного объема, периферического сосудистого сопротивления, задержкой натрия и воды. Как следствие, развивается дисфункция миокарда левого желудочка [35].

Микроальбуминурия не только ранний маркер развития диабетической нефропатии, но и фактор риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания [36]. Диабетическая нефропатия характеризуется увеличением задержки натрия [37].

Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества кардиологов [38], лица с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями или с СД и поражением органов-мишеней, такими как протеинурия или почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), относятся к группе очень высокого риска (десятилетний риск фатального исхода от сердечно-сосудистого заболевания превышает 10%). Пациенты с СД и тремя основными факторами риска и более (возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение) или с продолжительностью СД более 20 лет также относятся к группе очень высокого риска.



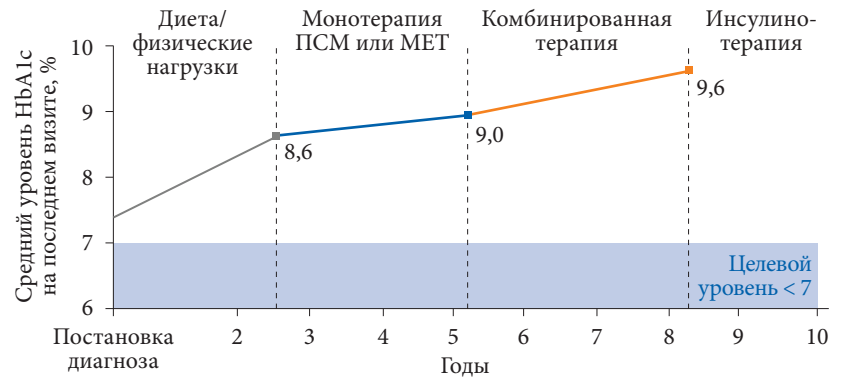
Профилактика развития перечисленных диабетических осложнений требует проведения своевременной и эффективной сахароснижающей терапии. Несмотря на значительные достижения в лечении СД 2 типа, контроль заболевания нельзя признать оптимальным. Это в свою очередь приводит к длительному воздействию повышенного уровня глюкозы на организм.

В исследовании J.V. Brown и соавт. показано, что на момент инициации инсулинотерапии в среднем пациенты имели в течение десяти лет уровень HbA1c более 7%, в течение пяти лет – более 8% (рис. 1) [39]. В российском исследовании Achieve показано, что при инициации базальной инсулинотерапии средний уровень HbA1c у пациентов был равен 9,7%, готовыми смесями инсулинов – 10,1%, базис-болюсной терапии – 10,4% [40]. Полученные данные свидетельствуют о тенденции начинать инсулинотерапию только при уровне HbA1c более 9%. Такая клиническая пассивность/инертность приводит к неудовлетворительным результатам в отношении достижения целевых значений гликемии даже при возможности применения высокоэффективных препаратов. Аналоги базального инсулина пролонгированного действия внесли существенный вклад в лечение больных с СД в связи с более длительным и значительно более ровным профилем действия [41]. Благодаря особенностям препаратов нового поколения удалось уменьшить частоту гипогликемий. Как следствие, началось их широкое внедрение в клиническую практику.

При постановке диагноза СД 2 типа необходимо предупреждать пациентов, что инсулинотерапия неизбежна из-за значительного снижения функции β-клеток и очень важно, чтобы переход на нее произошел своевременно. Основное преимущество инсулинотерапии заключается в компенсации недостатка эндогенной секреции инсулина и, как следствие, прогрессирующей дисфункции β-клеток.

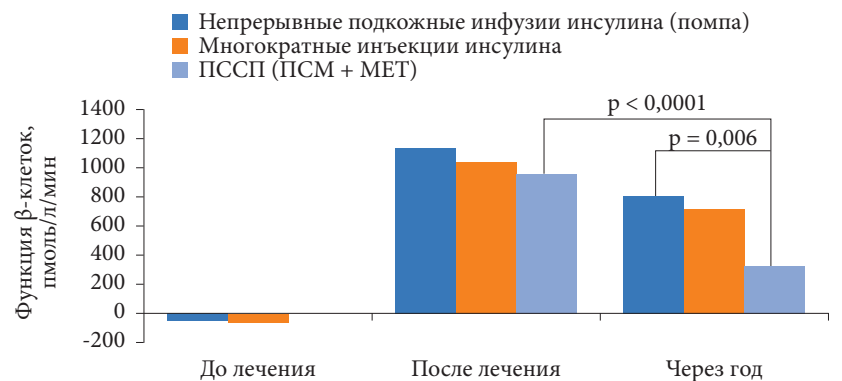
Влияние раннего начала инсулинотерапии на функцию β-клеток изучалось в рандомизированном исследовании, в которое были включены 382 пациента с впервые выявленным СД 2 типа, индексом массы тела 25 кг/м<sup>2</sup>. Средний их возраст составил 51 года. На момент включения в исследование уровень HbA1c в среднем достигал 9,7%.

Больные были рандомизированы на несколько групп терапии: непрерывной подкожной инфузии инсулина, ежедневных инъекций инсулина или приема пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Нормогликемия поддерживалась в течение двух недель [42]. Результаты исследования свидетельствовали о восстановлении функции β-клеток у получавших инсулин в отличие от применявших ПССП (рис. 2). В настоящее время в Российской Федерации применяются два инновационных инсулина второго поколения – гларгин 300 ЕД (Туджео СолоСтар®) и деглудек (Тресибя®). В отличие от гларгина 100 ЕД/мл концентрация активного вещества в Туджео СолоСтар® составляет 300 ЕД/мл, то есть в три раза выше на 1 мл



Примечание. МЕТ – метформин.

Рис. 1. Показатели HbA1c на момент инициации инсулинотерапии



Примечание. МЕТ – метформин.

Рис. 2. Влияние раннего начала инсулинотерапии на сохранение функции β-клеток

раствора. Поэтому при введении одинакового количества единиц объем гларгина 300 ЕД/мл соответствует одной трети объема гларгина 100 ЕД/мл. В результате уменьшения площади поверхности преципитата скорость высвобождения гларгина 300 ЕД/мл меньше, чем гларгина 100 ЕД/мл [43]. Следует отметить, что именно этим обусловлены лучшие фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

Клиническая эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина гларгин 100 ЕД/мл оценены в исследовании EDITION. Туджео СолоСтар® продемонстрировал явное преимущество перед Лантусом [44]. Результаты трех исследований EDITION показали сопоставимость эффектов гларгина 300 и 100 ЕД/мл в отношении показателя «достижение гликемического контроля в течение шести месяцев». Тяжелая гипогликемия на фоне применения обоих препаратов встречалась редко, однако преимущество сохранялось за гларгином 300 ЕД/мл. Разница между препаратами в отношении кумулятивного количества случаев ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии составила 14%. Это можно объяснить более длительным депонированием гларгина 300 ЕД/мл в подкожной жировой клетчатке и увеличением ферментативной инактивации тканевыми пептидазами в месте инъекции.





Особый интерес представляют результаты исследования BRIGNT.

BRIGNT – первое прямое сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности гларгина 300 ЕД/мл и деглудека 100 ЕД/мл. В 24-недельном исследовании приняли участие пациенты с неконтролируемым СД 2 типа, ранее не получавшие инсулин. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу гларгина 300 ЕД/мл (n = 466) или группу деглудека 100 ЕД/мл (n = 463). Оба препарата вводили в вечернее время.

Дозу инсулина подбирали до достижения уровня глюкозы плазмы натощак 4,4–5,6 ммоль/л при самостоятельном измерении пациентом.

Первичной конечной точкой служила динамика HbA1c к концу 24-й недели. В конце исследования в обеих группах наблюдалось сопоставимое сниже-

ние показателей HbA1c по сравнению с исходными – с 8,7% в группе гларгина 300 ЕД/мл и 8,6% в группе деглудека 100 ЕД/мл до 7,0%. Наименьшие квадраты средних различий составили 0,05% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) -0,15–0,05), что свидетельствовало о не меньшей эффективности гларгина, чем деглудека (p < 0,0001). Доля пациентов с эпизодами гипогликемий, зафиксированными в ходе исследования, и частота эпизодов гипогликемий через 24 недели были также сопоставимы в обеих группах. Однако в течение периода активной титрации дозы (с начала терапии и до 12-й недели) доля пациентов с подтвержденной гипогликемией и частота эпизодов подтвержденной гипогликемии ( $\leq 3,9$  и  $< 3,0$  ммоль/л) в любое время суток были ниже в группе гларгина 300 ЕД/мл [45].

Таким образом, одного из самых значимых барьеров для старта инсулинотерапии можно избежать с помощью инициации длительно действующих аналогов базального инсулина второго поколения.

В отношении достижения целевой гликемии ключевым является подбор дозы инсулина в течение 12 недель. Именно в этом промежутке титрации желательно достичь необходимых доз инсулина и целевых показателей глюкозы в крови.

В исследовании BRIGNT в обеих группах титрация дозы инсулина была эффективной. В целом в каждой группе 47% достигли целевого уровня HbA1c < 7,0% (рис. 3). Однако доля достигших этого показателя без гипогликемий к 12-й неделе была выше среди получавших гларгин 300 ЕД/мл (рис. 4).

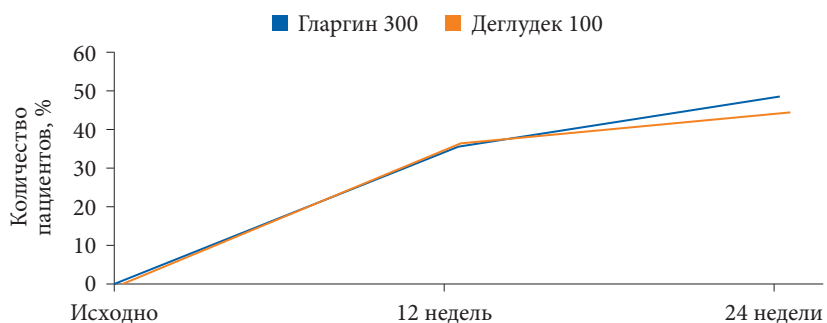


Рис. 3. Количество пациентов, достигших целевого уровня HbA1c < 7,0% на фоне титрации дозы инсулина в первые две недели

Гипогликемия	Количество пациентов, %				Частота событий, пациенто-год							
	Гларгин 300	Деглудек 100	ОР (95% ДИ)	p	В пользу гларгина 300	В пользу деглудека 100	Гларгин 300	Деглудек 100	ОР (95% ДИ)	p	В пользу гларгина 300	В пользу деглудека 100
<b>Весь период исследования (0–24-я неделя):</b>												
$\leq 3,9$ ммоль/л	66,5	69,0	0,88 (0,66–1,17)	0,371	↔	↔	9,34	10,83	0,86 (0,71–1,04)	0,130	↔	↔
$< 3,0$ ммоль/л	14,7	18,4	0,76 (0,53–1,08)	0,123	↔	↔	0,61	0,88	0,69 (0,45–1,08)	0,104	↔	↔
<b>Период титрации (0–12-я неделя):</b>												
$\leq 3,9$ ммоль/л	47,4	54,3	0,74 (0,57–0,97)	0,030	↔	↔	8,08	10,47	0,77 (0,62–0,96)	0,023	↔	↔
$< 3,0$ ммоль/л	7,8	11,7	0,63 (0,40–0,99)	0,044	↔	↔	0,49	0,86	0,57 (0,34–0,97)	0,038	↔	↔
<b>Поддерживающий период (13–24-я неделя):</b>												
$\leq 3,9$ ммоль/л	54,1	55,8	0,93 (0,72–1,22)	0,618	↔	↔	10,64	11,21	0,95 (0,76–1,19)	0,650	↔	↔
$< 3,0$ ммоль/л	9,8	11,2	0,86 (0,56–1,33)	0,505	↔	↔	0,73	0,91	0,81 (0,48–1,39)	0,448	↔	↔

Рис. 4. Частота подтвержденных гипогликемий в любое время суток в обеих группах

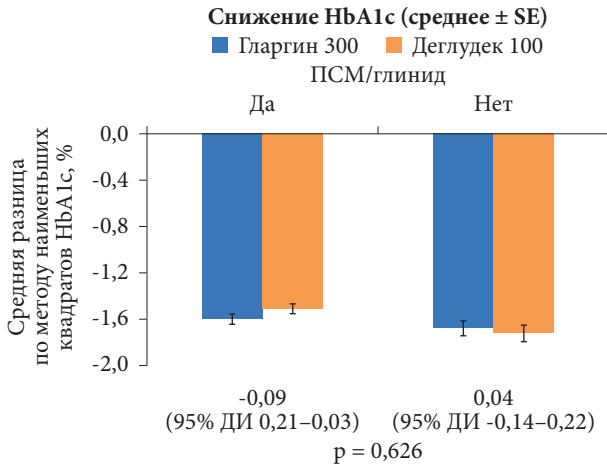


Рис. 5. Гликемический контроль и частота гипогликемий в обеих группах в течение 24 недель

Подтвержденная гипогликемия включала задокументированную симптоматическую или бессимптомную гипогликемию ( $\leq 3,9$  или  $< 3,0$  ммоль/л) или тяжелые события, если они имели место. Только одна пациентка перенесла тяжелую гипогликемию (одно событие) в группе гларгина 300 ЕД/мл из-за пропуска вечернего приема пищи без соответствующей коррекции дозы инсулина. Это случилось после нетяжелого эпизода двумя днями ранее.

В течение 24 недель в группах гларгина 300 ЕД/мл и деглудека 100 ЕД/мл наблюдались сопоставимые гликемический контроль и частота гипогликемий независимо от использования на скрининге таких секретогенов эндогенного инсулина, как производные сульфонилмочевины (ПСМ) и глиниды (рис. 5).

Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод, что между гларгином 300 ЕД/мл и деглудеком 100 ЕД/мл больше сходства, чем различий [45]. Это подтверждалось и сопоставимым восьмиточечным профилем самоконтроля глюкозы в крови и профилем варибельности (рис. 6 и табл. 1).

Как видно на рис. 6 и в табл. 1, через 24 недели в двух группах анализируемые профили были сопоставимы. Аналогичная динамика в обеих группах зафиксирована и в отношении массы тела (табл. 2).

Таким образом, аналоги пролонгированного инсулина второго поколения имеют ряд преимуществ. Так, увеличение концентрации гларгина до 300 ЕД/мл позволило обеспечить более длительное действие и более ровный суточный профиль, имитирующий физиологическую секрецию базального инсулина. Как следствие, повысились эффективность и безопасность лечения препаратом.

Результаты прямого сравнительного исследования BRIGNT по оценке эффективности и безопасности инновационных аналогов базального инсулина пролонгированного действия второго поколения свидетельствуют о сходном снижении уровня HbA1c на фоне применения гларгина 300 ЕД/мл и деглудека 100 ЕД/мл. Однако доля пациентов с подтвержденной гипогликемией и частота эпизодов подтвержден-

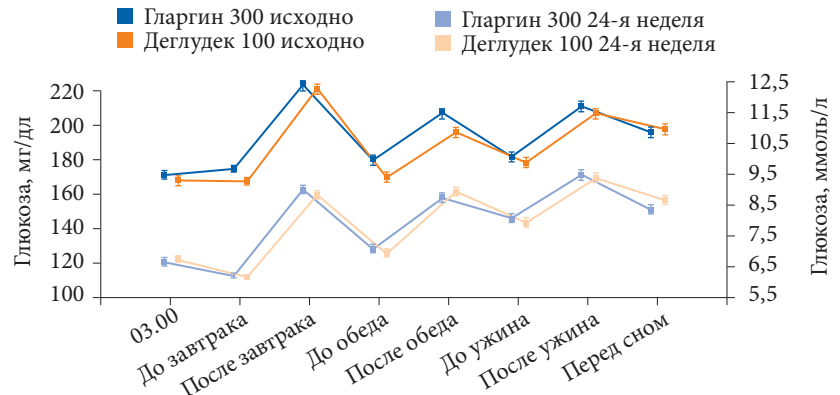
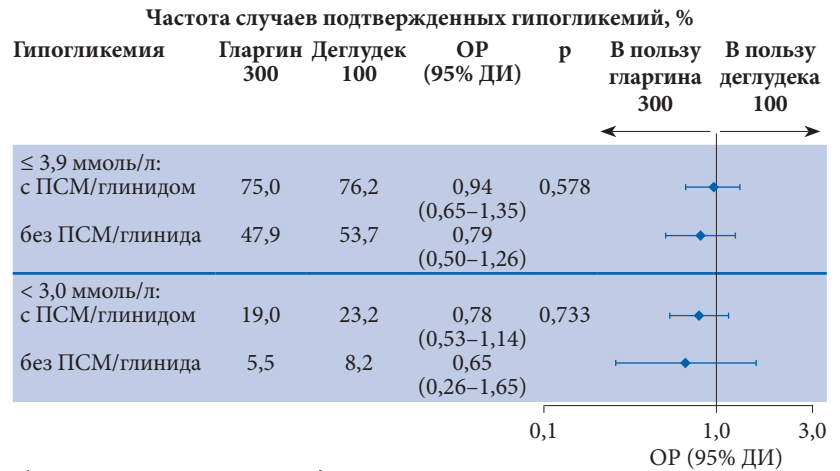


Рис. 6. Восьмиточечный профиль самоконтроля глюкозы в плазме в обеих группах (среднее ± SE)

Таблица 1. Варибельность глюкозы плазмы в обеих группах, %

Средний коэффициент вариации глюкозы плазмы	Гларгин 300	Деглудек 100
<b>24-часовой самоконтроль</b>		
Исходно	22,5	23,4
24-я неделя	27,6	28,0
Изменение среднего значения по методу наименьших квадратов	3,7	4,0
<b>Самоконтроль натошак</b>		
Исходно	13,8	14,6
24-я неделя	16,5	17,0
Изменение среднего значения по методу наименьших квадратов	1,5	2,0

Таблица 2. Динамика массы тела в обеих группах, кг (среднее ± SD)

Масса тела	Гларгин 300	Деглудек 100
Исходно	90,6 ± 16,1	88,7 ± 15,9
24-я неделя	92,5 ± 16,6	91,4 ± 16,7
Изменение от исходного	2,0 ± 3,8	2,3 ± 3,6

ной гипогликемией в любое время суток были ниже в группе гларгина 300 ЕД/мл [45].

Как следствие, применение гларгина 300 ЕД/мл может позволить избежать одного из самых значимых барьеров для старта инсулинотерапии. 🌟



## Литература

1. Мкртумян А.М. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных осложнений сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 13. С. 12–20.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2016. Vol. 133. № 4. P. e38–360.
3. Fox C.S., Golden S.H., Anderson C. et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association // *Circulation*. 2015. Vol. 132. № 8. P. 691–718.
4. Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L. et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. № 1. P. 162–172.
5. Hogeя C.M., Serban V., Rosu M. et al. Predictive mortality risk factors in diabetes mellitus (review) // *TMJ*. 2012. Vol. 62. № 1–2. P. 30–33.
6. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // *Русский медицинский журнал*. 2014. Т. 22. № 13. С. 954–958.
7. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995. Vol. 28. № 2. P. 103–117.
8. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
9. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.
10. Соколова Л.А., Иевская Е.В. Инсулинорезистентность как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Трансляционная медицина*. 2015. № 2. С. 32–38.
11. Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E. et al. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes // *Diabetes*. 2015. Vol. 64. № 3. P. 673–686.
12. Gonzalez A., Ravassa S., Beaumont J. et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. № 18. P. 1833–1843.
13. Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Lamb H.J. et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. № 16. P. 1524–1532.
14. Seferovic P.M., Paulus W.J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a twofaced disease with restrictive and dilated phenotypes // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. № 27. P. 1718–1727, 1727a–1727c.
15. Asbun J., Villarreal F.J. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. № 4. P. 693–700.
16. Wever R.M., Lüscher T.F., Cosentino F., Rabelink T.J. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase // *Circulation*. 1998. Vol. 97. № 1. P. 108–112.
17. Dei Cas A., Khan S.S., Butler J. et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure // *JACC Heart Fail.* 2015. Vol. 3. № 2. P. 136–145.
18. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. и др. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда // *Проблемы эндокринологии*. 2011. № 2. С. 9–13.
19. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е. Маркеры инсулинорезистентности и воспаления при инфаркте миокарда // *Цитокины и воспаление*. 2012. № 2. С. 44–50.
20. Голухова Е.З., Кузнецова Е.В. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий // *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 5. С. 406–413.
21. Ammirati E., Moroni F., Norata G.D. et al. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis // *Mediators Inflamm.* 2015. Vol. 2015. ID 718329.
22. Soeki T., Sata M. Inflammatory biomarkers and atherosclerosis // *Int. Heart J.* 2016. Vol. 57. № 2. P. 134–139.
23. Климонтов В.В., Тянь Н.В., Фазуллина О.Н. и др. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 4. С. 295–302.
24. Wang Z., Shen X.H., Feng W.M. et al. Analysis of inflammatory mediators in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes patients // *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. ID 7965317.
25. Yamamoto Y., Yamamoto H. RAGE-mediated inflammation, type 2 diabetes, and diabetic vascular complication // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013. Vol. 4. P. 105.
26. Chou E., Suzuma I., Way K.J. et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic states: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue // *Circulation*. 2002. Vol. 105. № 3. P. 373–379.
27. Aneja A., Tang W.H., Bansilal S. et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options // *Am. J. Med.* 2008. Vol. 121. № 9. P. 748–757.





28. Аметов А.С., Прудникова М.А. Ожирение и сахарный диабет типа 2: современные аспекты фармакотерапии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 15–21.
29. Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р., Черникова Н.А. и др. Роль липотоксичности в достижении гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением // Медицинский совет. 2013. № 6. С. 84–91.
30. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study // Am. J. Cardiol. 1974. Vol. 34. № 1. P. 29–34.
31. Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E. et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 2. P. 105–113.
32. Stone P.H., Muller J.E., Hartwell T. et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS study group // J. Am. Coll. Cardiol. 1989. Vol. 14. № 1. P. 49–57.
33. Bell D.S.H. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 8. P. 2433–2441.
34. Lindman B.R. The diabetic heart failure with preserved ejection fraction phenotype: is it real and is it worth targeting therapeutically? // Circulation. 2017. Vol. 135. № 8. P. 736–740.
35. Perin P.C., Maule S., Quadri R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension // Clin. Exp. Hypertens. 2001. Vol. 23. № 1–2. P. 45–55.
36. Преображенский Д.В., Маревич А.В., Романова И.Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение. Ч. 2 // Российский кардиологический журнал. 2000. № 4. С. 78–85.
37. Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Fail. 2018. Vol. 20. № 5. P. 853–872.
38. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. и др. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 4.
39. Brown J.B., Nichols G.A., Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 7. P. 1535–1540.
40. Шестакова М.В. Программа A1chieve в России: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших инсулин, в повседневной клинической практике // Сахарный диабет. 2012. Т. 15. № 1. С. 63–70.
41. Heise T., Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes // Diabetes Obes. Metab. 2017. Vol. 19. № 1. P. 3–12.
42. Weng J., Li Y., Xu W. et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9626. P. 1753–1760.
43. Steinaesser A., Schmidt R., Bergmann K. et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 9. P. 873–876.
44. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 10. P. 2755–2762.
45. Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R. et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/ml versus insulin degludec 100 Units/ml in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 10. P. 2147–2154.

## High Efficacy and Safety of Insulin Therapy Are Possible

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof., D.V. Kileynikov, PhD

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

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

*Diabetes mellitus is characterized by chronic hyperglycemia and insulin resistance of varying degrees. In addition, this pathology is often combined with disorders such as hypertension and dyslipidemia. In combination, this increases the cardiovascular risk and, as a result, contributes to the early development of diseases of the cardiovascular system. Achieving targeted glycemic control is associated with the reduced risk of late complications developing of diabetes mellitus. However, many patients require insulin therapy to maintain adequate control. Timely administration of insulin can prevent the progression of diabetes, reduce the risk of its complications and have less pronounced side effects. Basal insulin is the preferred treatment option in most cases of non-achievement of the target glycemia. Longer-lasting effects, reduced blood glucose variability and the risk of hypoglycemia observed with the use of basal insulin analogues of the latest generation simplify dose titration and can increase patient adherence to treatment.*

**Key words:** diabetes mellitus, basal insulin, glycemic control, hypoglycemia, insulin analogues, insulin therapy



<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

# Центральный несахарный диабет: этиопатогенез, подходы к диагностике и лечению

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, М.В. Шинкин<sup>2</sup>

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

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Центральный несахарный диабет: этиопатогенез, подходы к диагностике и лечению // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 26. С. 38–48.  
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-26-38-48

*Нарушение водно-солевого баланса нередко определяет симптоматику и тяжесть течения многих заболеваний. Одним из клинических проявлений изменения водно-электролитного обмена являются полиурия и полидипсия. Они же признаны основными признаками центрального несахарного диабета – редкого нейроэндокринного заболевания, вызываемого недостаточностью выработки антидиуретического гормона, в результате чего снижается почечная реабсорбция воды и экскретируется большое количество мочи с низкой относительной плотностью, при этом компенсаторно увеличивается потребление жидкости. Для диагностики заболевания применяются тесты с сухоедением и десмопрессинном. При недостаточности продукции антидиуретического гормона жизненно необходима заместительная терапия. Заместительная терапия центрального несахарного диабета может осуществляться разными лекарственными формами десмопрессина: интраназальной, таблетированной и сублингвальной. Независимо от варианта лечения терапевтическая доза подбирается индивидуально.*

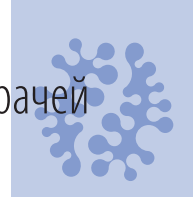
**Ключевые слова:** водно-электролитный обмен, антидиуретический гормон, полиурия – полидипсия, центральный несахарный диабет, десмопрессин

## Введение

Нарушение водно-электролитного гомеостатического механизма представляет значимую клиническую проблему. Организм человека чрезвычайно чувствителен к дегидратации. Быстрая потеря 1/5 общего количества жидкости может быть смертельной [1]. Одной из причин синдрома полиурии – полидипсии является центральный несахарный диабет (ЦНД), или нейрогенный несахарный диабет. Центральный несахарный диабет – тяжелая нейроэндокринная патология с поражением гипоталамо-гипофизарной системы. В основе развития заболевания лежит дефект синтеза или секреции антидиуретического гормона (АДГ), ведущий к неспособности почек реабсорбировать воду, концентрировать мочу, что проявляется выраженной жаждой, выделением большого количества мочи с низким удельным весом [2–4]. Второе название этого гормона – вазопрессин (аргинин-вазопрессин), поскольку он регулирует сосудистый тонус, стимулируя сокращение гладкомышечных клеток сосудов и повышение артериального давления.

Антидиуретический гормон – это нонапептид из шести аминокислот, замкнутых в кольцо дисульфидным мостиком с боковой цепью из трех аминокислот. Он играет важную роль в регуляции водно-осмотического баланса, артериального давления и работы почек [4–6], поэтому дефекты его синтеза, секреции и действия имеют большое клиническое значение.

Синтез АДГ главным образом происходит в нейросекреторных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, в значительно меньшей степени – в супрахиазматическом ядре, в медиальных ядрах миндалины, сосудистом сплетении, гиппокампе. С помощью аксонального транспорта АДГ вместе с нейрофизином мигрирует в виде нейросекреторных гранул в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз), где накапливается в контактирующих с капиллярами окончаниях аксонов [4, 7]. Вазопрессин хранится в нейрогипофизе. После стимуляции около 10–20% может быть выделено в кровоток. Секреция АДГ из нейросекреторных гранул



в кровеносную систему происходит путем экзоцитоза и опосредуется кальций-зависимым механизмом. Концентрация АДГ в крови зависит от времени суток. В ночное время она выше, поэтому ночью выделяется меньший объем мочи с более высокой осмоляльностью [4, 5].

Секрецию АДГ регулируют расположенные в гипоталамусе осморорецепторы, реагирующие на изменение осмоляльности плазмы крови (ОПК) (рис. 1). Кроме того, продукция АДГ зависит от объема циркулирующей крови и уровня артериального давления. Однако секреция вазопрессина более чувствительна к минимальным изменениям ОПК, чем к высвобождению гормонов, связанных с гиповолемией, гипотензией, что требует больших изменений давления и объема [2, 5, 7]. Повышение ОПК на 1–2% изменяет объем осморорецепторных клеток и электрическую активность нейронов и приводит к выраженному увеличению уровня вазопрессина в плазме.

У взрослых начальная точка секреции АДГ в норме находится в пределах 280–290 мОсм/кг. Пороговый уровень секреции может меняться при ряде физиологических и патологических состояний. В частности, беременность, недостаточное питание, острый психоз, онкологические заболевания иногда сопровождаются смещением этой точки к более низким значениям [4, 5, 7].

Одновременно с секрецией АДГ в случае повышения ОПК (гиперосмия) активируется механизм утоления жажды. В совокупности это приводит к увеличению потребления воды и препятствует дегидратации организма [4, 7]. Высвобождение АДГ тормозится при уровне ОПК ниже порогового, что приводит к выведению большого количества максимально разведенной мочи. При нарушении секреции аргинин-вазопрессина потеря воды обуславливает гипернатриемию. Жажда и потребление жидкости усиливаются в той степени, которая достаточна для восстановления и сохранения ОПК. Следует напомнить, что в пожилом возрасте уменьшаются количество осморорецепторов, а также чувствительность гипоталамических ядер к повышению ОПК, поэтому вероятность обезвоживания увеличивается [1, 5].

Как было отмечено ранее, на секрецию АДГ влияет изменение объема и давления крови [1, 6, 7]. Уменьшение внутрисосудистого объема крови на 10–15% существенно изменяет высвобождение АДГ, при этом снижается осмотический порог его секреции, но сохраняется линейная связь между ОПК и концентрацией пептида. Данный механизм реализуется посредством растяжения воломорорецепторов легочных вен, нервные импульсы от которых через *nervus vagus* и ретикулярную формацию головного мозга достаточно эффективно влияют на секрецию АДГ гипоталамическими ядрами [4–6]. Гемодинамическое воздействие опосредуется и афферентными волокнами, идущими от каротидных, аортальных барорецепторов и барорецепторов легочных артерий. Тошнота, боль и стресс, в том числе в послеоперационном пе-

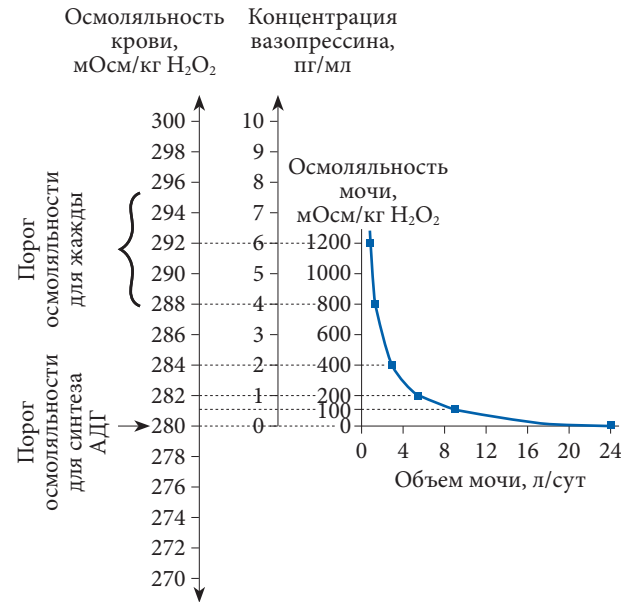


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем АДГ и осмоляльностью крови

риде, являются мощными стимуляторами секреции АДГ. И если в организм поступает избыточное количество свободной жидкости, может сформироваться угрожающая для жизни пациента гипонатриемия. Стимуляция АДГ происходит при болевых раздражениях, которые могут привести к рефлекторной анурии при эмоциональном возбуждении [5].

Главным физиологическим эффектом АДГ является сохранение воды в организме, поддержание ОПК посредством регуляции экскреции/реабсорбции воды почками путем снижения выделения мочи. Помимо традиционного гидроосмотического эффекта АДГ регулирует системную гемодинамику (прессорное действие), гемостаз, высвобождение ренина, синтез простагландинов в почках и, наконец, способность к обучению, а также поведение [1, 2, 8].

Эффекты АДГ реализуются за счет взаимодействия в тканях-мишенях с двумя типами мембранных рецепторов – V1 и V2 [6, 8].

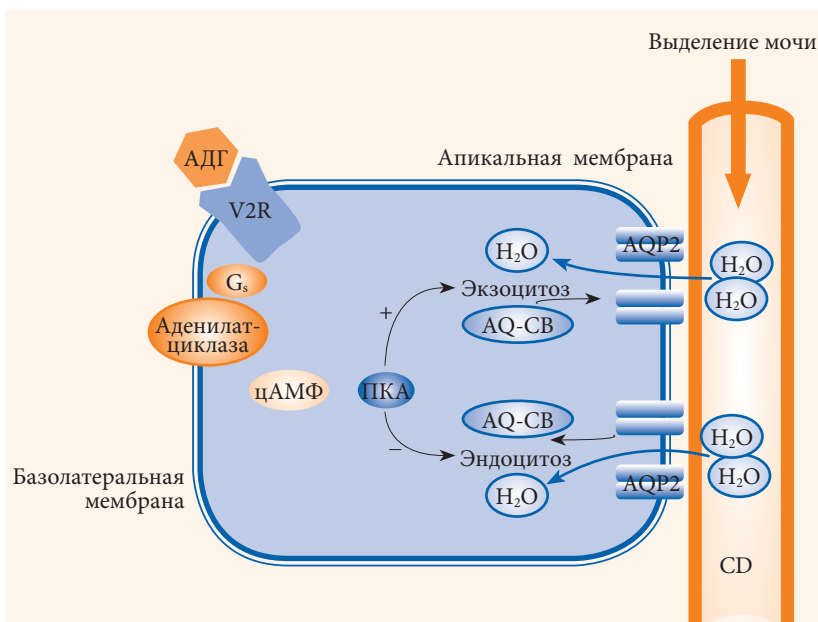
Способность АДГ повышать водную проницаемость стенки собирательных канальцев почек, концентрирование мочи, уменьшать экскрецию воды (увеличивать реабсорбцию) в значительной степени обусловлена стимуляцией V2-рецепторов (V2R) базолатеральной мембраны канальцев. Связывание АДГ с гладкомышечными клетками сосудов опосредовано V1a-рецепторами, что приводит к сосудосуживающему эффекту [6, 8]. Связывание с рецептором запускает внутриклеточный путь циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который вызывает фосфорилирование транспортных белков – аквапоринов 2 (AQP2), их транспорт к апикальной мембране и встраивание в нее, формирование водных каналов, увеличение проницаемости люминальной мембраны по отношению к воде. В итоге это обеспечивает пассивную реабсорбцию воды в гипертоническое





мозговое вещество почек (рис. 2) [9, 10]. В результате образуется концентрированная моча с высокой осмоляльностью, диурез уменьшается [9, 11].

Таким образом, чем выше концентрация АДГ в крови, тем выше концентрация образующейся мочи. При снижении концентрации АДГ моча становится более разбавленной. После достижения водного гомеостаза уровень АДГ снижается, AQP2 подвергаются эндоцитозу, водонепроницаемость плазматической мембраны восстанавливается [1, 11].



Примечание. PKA – протеинкиназа А, АQ-CB – комплекс аквапорина и водных каналов, содержащих везикулы, CD – собирательные каналцы.

Рис. 2. Механизм действия АДГ на уровне почечных каналцев

Первичный	Наследственный	Аутосомно-доминантный Аутосомно-рецессивный Синдром Вольфрама
	Нарушение развития мозга	Септо-оптическая дисплазия Микроцефалия
	Идиопатический	–
Вторичный	Травматический	После хирургических вмешательств После черепно-мозговых травм
	Опухолевый/ метастатический	Краниофарингиома, герминома, глиома, метастазы в гипофиз и т.д.
	Воспалительный	Саркоидоз, гистиоцитоз Лимфоцитарный инфундибулярный нейрогипофизит Аутоиммунный ЦНД Инфекции Менингит, энцефалит Синдром Гийена – Барре
	Сосудистый	Аневризма Инфаркт Синдром Шиена (апоплексия гипофиза) Серповидно-клеточная анемия

Рис. 3. Классификация центрального несахарного диабета в зависимости от причины развития

## Этиология и патогенез

Центральный несахарный диабет – редко встречающееся заболевание. Так, его распространенность в популяции в среднем составляет 0,004–0,01% и не различается у мужчин и женщин [2, 4].

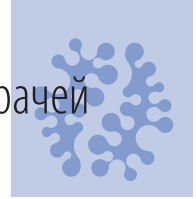
В зависимости от механизма развития выделяют первичный (врожденный), вторичный (приобретенный) и идиопатический ЦНД (рис. 3), от тяжести дефицита АДГ – полный и частичный ЦНД [2, 3, 12].

В большинстве случаев причину заболевания установить не удастся. Так, на идиопатический ЦНД приходится 25–30%. Однако благодаря повышению чувствительности визуализирующих методик и осведомленности об аутоиммунной воспалительной и сосудистой природе патологии удалось уменьшить долю идиопатического ЦНД [3, 4, 12].

Наследственные формы заболевания встречаются примерно в 5% случаев.

К частым причинам ЦНД относят транскраниальные, трансфеноидальные оперативные и лучевые вмешательства [13–15]. На их долю приходится 20% случаев. Острый послеоперационный ЦНД наблюдается не менее чем у 30% пациентов. У более половины больных он носит транзиторный характер. Транзиторный или постоянный характер ЦНД обусловлен анатомической локализацией повреждения [2, 12, 13]. При поражении области над срединным возвышением с вовлечением вазопрессин-синтезируемых клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер функция нейросекреторных клеток, как правило, утрачивается навсегда. Напротив, при локализации патологического процесса в нижележащих отделах процесс нередко оказывается обратимым [13, 16].

Другими распространенными причинами заболевания являются патологические изменения гипоталамо-гипофизарной области (внутричерепные опухоли, инфильтративные изменения и др.), повреждение гипоталамуса, ножки гипофиза, нейрогипофиза при различных черепно-мозговых травмах (травма головы, глазницы, перелом костей черепа) [4, 14, 15]. Примерно у трети взрослых развитие ЦНД связано с первичной или метастатической опухолью в гипоталамо-гипофизарной области [12, 16]. Среди первичных опухолей следует отметить краниофарингиому, герминому, пинеалому, менингиому, опухоли области хиазмы зрительных нервов, воронки и третьего желудочка. Аденомы гипофиза, сопровождающиеся развитием ЦНД, как правило, имеют значительный супраселлярный рост [12, 15, 16]. Ввиду повышения выживаемости пациентов с онкологической патологией благодаря совершенствованию диагностических и лечебных мероприятий чаще стали выявлять метастазы опухоли в гипофиз. Возникновение ЦНД у онкологических больных в 90% случаев связано с метастазированием опухоли. Нередко метастазы в гипофиз могут быть первым проявлением опухолевого процесса. В гипофиз чаще метастазируют лимфома, рак молочной и щитовидной желез, бронхов, почек, гепатоцеллюлярный рак, колоректальная карцинома, меланома [12, 16, 17].



Аутоиммунное поражение гипоталамо-гипофизарной области также сопровождается развитием ЦНД. Лимфоцитарный инфундибуло-нейрогипофизит (инфильтрация задней доли гипофиза лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами) может объяснить ЦНД примерно у половины пациентов с идиопатической формой заболевания и сочетаться с лимфоцитарной инфильтрацией аденогипофиза [1, 18]. Заболевание нередко возникает во время беременности и в послеродовом периоде. В данной клинической ситуации магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет обнаружить увеличенный в размерах гипофиз и утолщение гипофизарной ножки [3, 19].

Среди более редких причин ЦНД необходимо отметить системные инфильтративные заболевания (саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез), гемобластозы (лейкоз, лимфогранулематоз и др.). Известны случаи ЦНД, вызванные сосудистой патологией – центральным аневризмом, тромбозом или кровоизлиянием, послеродовым некрозом гипофиза (синдромом Шиена – Симмондса) [2, 4, 12].

Причиной ЦНД могут быть и генетические дефекты, существование которых подтверждается наличием семейных форм заболевания. Таковые встречаются в 5% случаев [2, 20, 21]. Например, синдром Вольфрама, или DIDMOAD-синдром, представляет собой сочетание сахарного и несахарного диабетов, нейросенсорной тугоухости и атрофии зрительного нерва. Считается, что в основе дефицита АДГ лежит аплазия нейросекреторных клеток [22].

### Клиническая картина и диагностика

Клиническая манифестация ЦНД отмечается при значительном (на 80–90%) снижении секреторной активности аргинин-вазопрессин-секретирующих нейронов нейрогипофиза [2, 23]. Начало заболевания обычно острое, внезапное, с развитием полиурии и полидипсии. Иногда развитию ЦНД предшествует полидипсия без нарушения концентрационной способности почек, что может отражать начальную, еще не критическую потерю секретирующих нейронов.

ЦНД в результате травмы, инфекции обычно проявляется или непосредственно после пускового фактора, или спустя две – четыре недели [2–4].

Классификация несахарного диабета по степени тяжести представлена в табл. 1.

Основными клиническими проявлениями заболевания являются повышенное выделение разведенной мочи (гипотоническая полиурия), выраженная жажда (полидипсия) (более 2 л/м<sup>2</sup>/сут), которая после приема жидкости возвращается и не прекращается в ночные часы (никтурия). Объем мочи увеличивается до 5–6 л, нередко достигает 10–12 л [2, 23]. При этом осмоляльность мочи (ОМ) ниже, чем ОПК (менее 290 мОсмоль/кг), а цвет мочи почти не отличается от воды. Гиперосмоляльность плазмы, обусловленная выраженной полиурией, стимулирует жажду. Больные выпивают от 5 до 15 л жидкости, отдавая предпочтение охлажденным напиткам. Длительные перерывы в приеме

Таблица 1. Степени тяжести несахарного диабета и критерии их оценки

Степень тяжести	Количество выделяемой мочи без лечения, л/сут
Легкая	До 6–8
Средняя	До 8–14
Тяжелая	Более 14

воды для них практически невозможны [2, 24]. Количество выделяемой мочи и выпиваемой жидкости обычно не различается. При недостаточном восполнении потери жидкости появляется сухость кожных покровов и слизистых оболочек. Нередко наблюдается уменьшение пото- и слюноотделения. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем нарушений, как правило, не фиксируется. Из-за систематического употребления больших количеств жидкости могут наблюдаться патологические изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (растяжение и опущение желудка, запоры). Часто снижены секреторная деятельность и аппетит. В редких случаях осложнением длительной полиурии (при несвоевременной диагностике) может стать гидронефроз, когда на фоне тех или иных причин (атония мочевого пузыря и др.) пациент не в состоянии полностью опорожнить мочевой пузырь [2, 4].

Характерны психические и эмоциональные нарушения – головные боли, бессонница, эмоциональная неуравновешенность вплоть до психозов, снижение умственной активности [12, 23, 24]. У пациентов с внутримозговой опухолью (герминомы, краниофарингиомы, глиомы и др.) могут наблюдаться неврологические (головные боли, птоз, косоглазие, нарушение походки и др.) и зрительные (снижение остроты и/или выпадение поля зрения, диплопия) нарушения, а также симптомы, связанные с изменением тропных функций гипофиза [14–16].

Из-за бессонницы вследствие полиурии и полидипсии может возникнуть физическая и психическая астенизация.

Без адекватного восполнения потери жидкости на фоне продолжающейся полиурии нарастают проявления дегидратации, такие как сухость слизистых оболочек и кожи, тахикардия, снижение артериального давления, выраженная слабость [2, 23]. При тяжелой дегидратации быстро снижается масса тела, появляются головная боль, тошнота, рвота, лихорадка, судороги, коллапс, падает фильтрационная способность почек, сгущается кровь.

В типичных случаях постановка диагноза ЦНД не вызывает трудностей. Следует учитывать, что при неполном дефиците АДГ клиническая симптоматика может быть не столь яркая, что требует тщательной диагностики во избежание выбора неправильной тактики ведения пациентов.

Обязательное обследование на наличие ЦНД рекомендуется пациентам после перенесенных нейрохирургических вмешательств, черепно-мозговых травм, субарахноидальных кровоизлияний. Манифестация ЦНД чаще происходит в первые дни после операции. Однако его появление регистрируется на про-



тяжении нескольких недель [3, 12, 14]. Подтверждением диагноза служат полиурия (выделение мочи более 3 л/сут или более 40 мл/кг/сут), полидипсия и наличие таких маркеров, как гиперосмоляльность плазмы (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с гипоосмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг), относительная плотность мочи менее 1005 г/л во всех порциях разовой мочи или при анализе мочи по Зимницкому [3, 12]. В отсутствие характерных диагностических маркеров в клинической практике используют тест с сухоедением (концентрационный тест, дегидратационная проба), который позволяет дифференцировать ЦНД и первичную полидипсию, когда отсутствие секреции АДГ и чувствительности к нему отсутствует [3, 12, 25]. Проведение указанного теста противопоказано при наличии гипернатриемии.

Суть теста заключается в том, что больные под постоянным медицинским наблюдением лишаются любой жидкости, желательно также ограничение пищи, по крайней мере в течение первых восьми часов его проведения. При кормлении пища не должна содержать много воды и легкоусвояемые углеводы, предпочтительны вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса и рыбы. До и в ходе проведения теста (каждые один-два часа) измеряют массу тела, артериальное давление, пульс, осмоляльность крови и мочи, объем мочи, содержание натрия в плазме [12]. Длительность пробы с сухоедением зависит от причины и выраженности полидипсии. Проба с сухоедением прекращается при потере более 5% массы тела, невыносимой жажде, объективно тяжелом состоянии пациента, нарастании содержания натрия, ОПК выше границ нормы и ОМ более 600 мОсм/кг [3, 25]. В норме или при психогенной (первичной) полидипсии (ПП) на фоне дегидратации самочувствие пациента существенно не меняется, происходит

концентрирование мочи (ОМ более 600 мОсм/кг), осмоляльность и натрий крови остаются в пределах референсных значений.

Результаты пробы с сухоедением свидетельствуют о несахарном диабете (табл. 2), если ОМ в ответ на дегидратацию не превышает ОПК и остается менее 300 мОсм/кг, осмоляльность крови и натрий повышаются, объем мочи существенно не уменьшается, отмечаются выраженная жажда, сухость слизистых оболочек, тахикардия [3, 12, 25].

Тест с десмопрессином проводится для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного несахарного диабета (ННД). Пациенту дается или 0,1 мг таблетированного десмопрессина (под язык до полного рассасывания), или 60 мкг в виде подъязычных лиофилизированных таблеток, или 10 мкг интраназально в виде спрея, спустя два и четыре часа определяют объем мочи и ОМ (см. табл. 2). Тест позволяет оценить чувствительность к действию экзогенного десмопрессина, то есть сохранение функциональной активности V2R [2, 3, 25].

Тест с десмопрессином проводится сразу после окончания теста с сухоедением, когда достигнут максимум возможности секреции/действия эндогенного АДГ.

В ходе теста пациенту разрешается пить (не более полторакратного объема выделенной мочи на пробе с сухоедением).

Результаты пробы с десмопрессином свидетельствуют о наличии ЦНД, если после введения препарата ОМ увеличивается более чем на 50% относительно величин, достигнутых на фоне дегидратации. Отсутствие эффекта, то есть прирост ОМ менее 50%, может указывать на ННД [2, 3, 25].

На практике точная диагностика полиуритического состояния не всегда легка. Трудности возникают при дифференциальной диагностике ПП и частичных форм ЦНД и ННД. С одной стороны, у многих пациентов с ПП наблюдаются незначительные нарушения почечной концентрационной функции за счет постоянного вымывания минеральных веществ и мочевины из интерстициального пространства мозгового вещества почек, с другой – у пациентов с частичными формами заболевания отмечается остаточная секреция (при ЦНД) или чувствительность к аргинин-вазопрессину (при ННД) [3, 25].

Частичные формы несахарного диабета и первичную полидипсию в большинстве случаев легко разграничить с помощью назначения низких доз десмопрессина (0,1 мг два-три раза в день перорально, или 60 мкг лиофилизированных таблеток подъязычных два-три раза в день, или 10 мкг в сутки интраназально) в течение пяти – семи дней [3, 25].

Осмоляльность и натрий крови, осмоляльность мочи, суточный диурез и самочувствие оцениваются до и во время проведения пробного лечения.

При назначении низких доз десмопрессина у пациентов с ЦНД симптомы купируются, у больных ННД состояние в целом не меняется, у лиц с дипсогенной ПП может развиваться гипотоническая гипонатриемия (табл. 3).

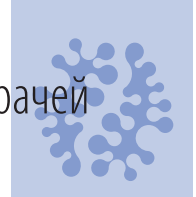
Таблица 2. Интерпретация результатов тестов с сухоедением и десмопрессином

Осмоляльность мочи, мОсм/кг		Диагноз
после дегидратации	после введения десмопрессина	
< 300	> 600	ЦНД
< 300	< 300	ННД
300–600	< 600	Частичный ЦНД Частичный ННД ПП
> 600	> 600	Норма ПП

Таблица 3. Интерпретация результатов диагностического лечения десмопрессином

Динамика симптомов	Вес	Осмоляльность мочи	Осмоляльность крови	Диагноз
Улучшение	↑	↑↑	Без изменений или ↓	ЦНД
Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	ННД
Минимальные изменения, возникновение отечности	↑↑	↑↑	↓↓	ПП





Определенную помощь в диагностике может оказать проведение пробы Зимницкого, предполагающей динамическое наблюдение относительной плотности мочи в течение суток. Эта проба характеризует состояние концентрационной и выделительной функции почек. Исследование проводится в условиях свободного приема жидкости (исключение избыточного потребления воды). В течение суток каждые три часа мочу собирают в отдельные банки, измеряют количество и определяют относительную плотность. В эти же временные промежутки учитывают объем выпитой жидкости. Пробу следует оценивать с учетом возможных экстраренальных потерь [26].

При сохраненной способности почек к осмотическому разведению и концентрированию мочи отмечают:

- значительные колебания объема мочи в отдельных порциях (50–250 мл);
- максимальная относительная плотность мочи, характеризующая способность почек концентрировать мочу, не ниже 1020–1025 г/л;
- минимальная относительная плотность мочи, отражающая способность почек к осмотическому разведению мочи, ниже осмотической концентрации (осмоляльности) безбелковой плазмы, она обычно составляет 1003–1006 г/л;
- значительные колебания относительной плотности мочи (разница между максимальными и минимальными показателями) должны составлять не менее 12–16 г/л (например, от 1006 до 1020 или от 1010 до 1026 г/л и т.д.);
- значительные суточные колебания относительной плотности мочи связаны с сохранной способностью почек к концентрированию, то разводить мочу в зависимости от постоянно меняющихся потребностей организма;
- преобладание дневного диуреза над ночным (соотношение 3:1).

С целью выявления и последующего специализированного лечения патологии, являющейся причиной

ЦНД (маркер патологии гипоталамо-гипофизарной области), также используются инструментальные методы [3, 12, 15]. МРТ головного мозга имеет ряд преимуществ перед другими методами визуализации. Она необходима для исключения органической природы заболевания, на которую приходится около 50% случаев. Метод позволяет распознать опухолевые или воспалительные образования, а также аномалии развития гипоталамо-гипофизарной области. Известно, что в норме на T1-взвешенных изображениях нейросекреторные гранулы вызывают образование высокоинтенсивного яркого пятна нейрогипофиза. Отличительная особенность ЦНД – отсутствие изображения нейрогипофиза или визуализация более тусклого свечения вследствие сниженного синтеза АДГ [27]. В отсутствие патологических изменений рекомендуется проведение МРТ в динамике, поскольку нередки случаи, когда ЦНД развивается за несколько лет до обнаружения самой опухоли.

Для гипопизита характерно значительное утолщение ножки гипофиза, которая после контрастного усиления приобретает гиперинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях [3, 15, 27].

### Лечение

При недостаточности продукции АДГ необходима заместительная терапия аналогами гормона. Она направлена на восстановление и поддержание водно-солевого гомеостаза.

Наибольшей антидиуретической активностью среди синтезированных синтетических аналогов вазопрессина обладает 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, десмопрессин – селективный агонист V2R [2, 3] (рис. 4).

Клинические эффекты препарата обусловлены взаимодействием десмопрессина со специфическими V2R почечных канальцев, способность активировать которые у него в 1,6 раза выше, чем у нативного вазопрессина [28, 29].

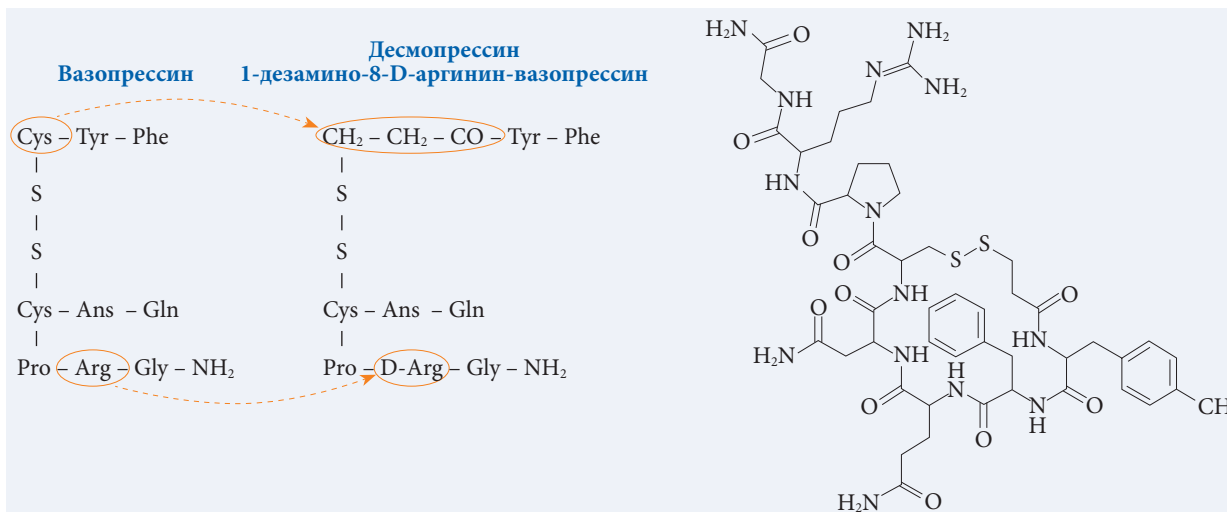


Рис. 4. Структурные формулы вазопрессина и десмопрессина



Особенности химической структуры десмопрессина обеспечивают не только устойчивость молекулы к разрушению, но и ряд важных клинических преимуществ по сравнению с природным гормоном. Так, замещение L-аргинина в восьмом положении цепи D-аргинином обуславливает пониженную сосудосуживающую активность (отношение антидиуретической активности к прессорной составляет примерно 2000:1 против 1:1 у природного пептида). Дополнительное дезаминирование цистеина в первом положении цепи еще больше повышает соотношение антидиуретической активности пептида к прессорной и увеличивает продолжительность действия десмопрессина.

Итак, антидиуретическое действие десмопрессина по сравнению с природным АДГ выражено в большей степени, как по силе, так и по продолжительности. При этом препарат практически лишен прессорной активности [28, 30].

При лечении десмопрессином важным моментом считается подбор минимально оптимальной дозы для конкретной лекарственной формы с целью устранения жажды и мочеизнурения. На фоне применения десмопрессина возможно развитие гипонатриемии и водной интоксикации, поэтому с учетом преимущественно пожизненного характера терапии крайне важны вопросы ее безопасности [2, 12, 31].

Разнообразие лекарственных форм десмопрессина (интраназальный спрей, пероральные таблетки, таблетки подъязычные) обеспечивает выбор наиболее эффективного варианта лечения в соответствии с состоянием больного и другими значимыми факторами [3, 30, 31].

Биодоступность существующих препаратов десмопрессина различается, что нивелировано разнообразием доз в разных формах выпуска (табл. 4).

Длительное время в качестве заместительной терапии ЦНД десмопрессин применялся в виде интраназального спрея (независимо от приема пищи) [29, 31]. При впрыскивании препарат распределяется по передней поверхности слизистой оболочки носовых ходов, фиксируется на ней, что обеспечивает длительный терапевтический эффект. Высокая интраиндивидуальная вариабельность действия этой формы десмопрессина может затруднять подбор дозы и повышать риск развития гипонатриемии [28, 29]. Следует учитывать, что абсорбция может нарушаться у пациентов с патологией слизистой оболочки носа, что, безусловно, ограничивает применение этой формы лекарственного средства при

хроническом рините или катаральных явлениях. Противопоказаниями для интраназального применения десмопрессина являются аллергический ринит, заложенность носа, отек, рубцовые изменения слизистой оболочки носа, инфекции верхних дыхательных путей.

Начальная доза интраназальной формы десмопрессина для взрослых составляет по 10 мкг один-два раза в день. В дальнейшем ее изменяют в зависимости от эффекта. Терапевтическая доза десмопрессина индивидуальна – от 10 до 40 мкг/сут в один или несколько приемов.

Интраназальная форма наиболее часто применяется во время операций, в послеоперационном периоде, при резко выраженном негативизме к таблетированным препаратам [2, 3, 31].

Важным этапом фармакотерапии ЦНД стала разработка таблетированных форм десмопрессина – пероральной и подъязычной. Преимуществами таблетированных форм являются более широкие возможности изменения и подбора оптимальных доз, в большинстве случаев хорошая комплаентность пациентов лечению [1, 2, 31].

До недавнего времени на российском фармацевтическом рынке были представлены в основном импортные препараты десмопрессина.

На современном этапе развития здравоохранения РФ применение генерических препаратов, в том числе десмопрессина, в клинической практике является обоснованным как с медицинской, так и с экономической точек зрения.

Безусловно, при выборе препарата следует учитывать соблюдение производителем стандартов качества, процедур медико-биологического контроля (оценка биоэквивалентности).

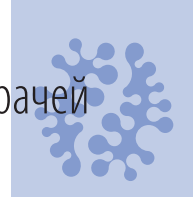
Препарат вазопрессина Ноурем российского производителя «Канонфарма продакш» выпускается в виде таблеток пероральных по 0,1 и 0,2 мг и подъязычных по 60 и 120 мкг. Он разрешен для применения и у детей с пяти лет.

Широкий диапазон доз и наличие разных форм выпуска позволяют достаточно точно подбирать терапию с учетом индивидуальных характеристик пациентов с ЦНД.

Биоэквивалентность гарантирует схожесть терапевтического эффекта генерика и оригинального препарата. Сравнение фармакокинетики и терапевтической эквивалентности генерика Ноурем и референтного препарата продемонстрировало полную их биоэквивалентность [32, 33].

Таблица 4. Сравнительная характеристика разных форм десмопрессина

Форма выпуска	Доза	Начало действия	Длительность действия	Особенности и ограничения применения
Таблетки пероральные	0,1 и 0,2 мг	1–2 ч	8–12 ч	Низкая биодоступность при приеме с пищей, при патологии желудочно-кишечного тракта
Таблетки подъязычные	60, 120 и 240 мкг	15–45 мин	8–12 ч	–
Спрей назальный дозированный	10 мкг	15–30 мин	8–12 ч	Заболевания, сопровождающиеся отеком слизистой оболочки носа



Согласно рекомендациям фармацевтического производителя, доза препарата Ноурем подбирается индивидуально, исходя из клинической ситуации и состояния больного с учетом сопутствующей патологии.

Прием с пищей снижает абсорбцию пероральной формы десмопрессина на 40%, в силу чего препарат рекомендуется принимать за 30 минут до или через два часа после еды.

Для больных ЦНД доза десмопрессина составляет 0,1–0,2 мг два-три раза в день [34].

Биодоступность десмопрессина при сублингвальном применении выше, чем при пероральном, и достаточна для того, чтобы обеспечить продолжительный антидиуретический эффект.

Сублингвальная форма десмопрессина быстро растворяется в ротовой полости и характеризуется стабильной фармакокинетикой. Это дает возможность лечить больных ЦНД с использованием меньших доз, что снижает риск развития гипонатриемии [34].

В целом риск гипонатриемии выше у лиц пожилого возраста, за счет повышения чувствительности почечных канальцев к АДГ, нарушения осморегуляции, недостаточно выраженного чувства жажды и нарушения способности почек сохранять натрий [2, 4]. Развитию данного осложнения способствует избыточное потребление жидкости.

Другим значимым преимуществом сублингвальной формы является отсутствие влияния приема пищи на абсорбцию и необходимости запивать препарат. Оптимальная поддерживающая доза составляет 60–120 мкг три раза в день [35, 36].

Клинический опыт применения сублингвальной формы десмопрессина продолжает накапливаться. Согласно регистру больных ЦНД Дании, три четверти па-

циентов получали сублингвальную форму. Ни об одном серьезном побочном эффекте не сообщалось [37].

С целью реализации терапевтического эффекта для каждой конкретной формы десмопрессина должны быть соблюдены определенные условия назначения (табл. 5) [3].

Особого внимания заслуживает начальный этап терапии десмопрессином с титрацией дозы до достижения клинического результата, что может сопровождаться увеличением риска гипонатриемии и водной интоксикации. На данный момент времени существуют несколько алгоритмов старта терапии десмопрессином в зависимости от лекарственной формы (табл. 6) [3]. Интраназальный спрей десмопрессина содержит сравнительно большую дозу, чем таблетированные формы, без возможности снижения, что делает ее избыточной для части пациентов с ЦНД. Поэтому применение интраназального спрея для инициации терапии может быть связано с большим риском водной интоксикации [37].

При необходимости смены одной лекарственной формы десмопрессина на другую (отсутствие эффекта, низкая приверженность терапии, сопутствующая патология) можно воспользоваться следующим ориентировочным перерасчетом дозы: клиническая эффективность 0,2 мг десмопрессина в пероральных таблетках равна эффективности 120 мкг десмопрессина в подъязычных таблетках и 10 мкг десмопрессина в виде интраназального спрея.

Следует рекомендовать пациентам потреблять жидкость в количестве, необходимом для удовлетворения жажды. Приема жидкости по любой другой причине следует избегать, так как в отличие от лиц с нормальной секрецией АДГ больные ЦНД не могут

Таблица 5. Принципы использования разных лекарственных форм десмопрессина

Форма выпуска	Принципы использования
Таблетки пероральные	Прием натощак, за 30 минут до или через два часа после еды, поскольку прием с пищей снижает всасывание приблизительно на 40%
Таблетки подъязычные	Положить под язык, для оптимизации всасывания необходимо выдержать 15-минутный интервал перед приемом пищи
Спрей назальный дозированный	Инсуффляция в носовой ход, располагая дозирующее устройство параллельно спинке носа для более полного орошения слизистой оболочки, при применении важно следить за тем, чтобы трубочка дозирующего устройства была погружена в раствор с препаратом, для некоторых торговых марок важно хранение в холодильнике

Таблица 6. Схемы назначения десмопрессина на старте терапии

Вид алгоритма	Схема назначения
По средней дозе	Десмопрессин назначается в средней дозе для таблеток подъязычных по 60 мкг 3 раза в день, таблеток пероральных по 0,1 мг 3 раза в день, дозированного спрея по 10 мкг (одна доза) 2 раза в день с дальнейшей титрацией дозы в зависимости от клинических симптомов
По потребности	Десмопрессин назначается в разовой дозе 60 мкг для таблеток подъязычных, 0,1 мг для таблеток пероральных, 10 мкг для интраназального спрея, последующая доза принимается по окончании действия предшествующей (появлении полиурии и чувства жажды), через 2–3 дня рассчитывается суточная доза препарата и перераспределяется на удобное время приема





быстро увеличить диурез в ответ на увеличение потребления жидкости [3, 37]. Важно, чтобы на фоне фармакотерапии ЦНД суточный диурез не был ниже нормального уровня (15–30 мг/кг/сут).

При декомпенсации заболевания обязательно ведение дневника объема выпитой и выделенной жидкости.

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости ограничить потребление жидкости и прекращения приема десмопрессина в случае рвоты, диареи, системных инфекционных заболеваний и повышения температуры и не возобновлять прием препарата до нормализации водно-электролитного баланса.

В процессе лечения осуществляется мониторинг эффективности назначенной терапии: контроль диуреза, частоты мочеиспускания ночью, массы тела, уровня электролитов (натрия, калия) в сыворотке крови [2, 3, 12]. Все эти мероприятия проводятся до стабилизации состояния.

Не следует считать терапевтической целью обязательное повышение относительной плотности мочи, особенно в каждой из проб анализа мочи по Зимницкому, поскольку не у всех пациентов с ЦНД на фоне клинической компенсации заболевания достигаются нормальные показатели концентрационной почеч-

ной функции (учет суточной физиологической вариабельности концентрации мочи, возраста, заболевания почек и др.).

При идиопатической форме ЦНД рекомендуется проведение МРТ головного мозга через 6 и 12 месяцев, далее ежегодно в течение пяти – семи лет после дебюта заболевания на предмет выявления возможной опухоли [3, 12].

## Заключение

Несмотря на то что ЦНД относится к редкой нейроэндокринной патологии, он всегда должен оставаться в фокусе внимания врачей, поскольку нарушается способность сохранять воду в организме и существует риск развития тяжелой дегидратации. Ранняя диагностика заболевания на основании клинических признаков, анализа характера водно-электролитных нарушений с проведением диагностических тестов позволяет избежать тяжелой дегидратации и вовремя назначить адекватную терапию.

Наличие различных форм десмопрессина обеспечивает персонализированный подход к выбору лекарственного средства, что максимально оптимизирует лечебный процесс, повышает приверженность терапии. ❁

## Литература

1. Ball S.G. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology of vasopressin // *Ann. Clin. Biochem.* 2007. Vol. 44. Pt. 5. P. 417–431.
2. Laczi F. Diabetes insipidus: etiology, diagnosis, and therapy // *Orv. Hetil.* 2002. Vol. 143. № 46. P. 2579–2585.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых // *Ожирение и метаболизм.* 2018. Т. 15. № 2. С. 56–71.
4. Baylis P.H., Cheetham T. Diabetes insipidus // *Arch. Dis. Child.* 1998. Vol. 79. № 1. P. 84–89.
5. Demiselle J., Fage N., Radermacher P., Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review // *Ann. Intensive Care.* 2020. Vol. 10. № 1. P. 9.
6. Aoyagi T., Koshimizu T.A., Tanoue A. Vasopressin regulation of blood pressure and volume: findings from V1a receptor-deficient mice // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76. № 10. P. 1035–1039.
7. Baylis P.H., Thompson C.J. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1988. Vol. 29. № 5. P. 549–576.
8. Juul K.V., Bichet D.G., Nielsen S., Nørgaard J.P. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014. Vol. 306. № 9. P. F931–940.
9. Nielsen S., Frokiaer J., Marples D. et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine // *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82. № 1. P. 205–244.
10. Verkman A.S. Aquaporins in clinical medicine // *Annu. Rev. Med.* 2012. Vol. 63. P. 303–316.
11. Sands J.M., Layton H.E. The physiology of urinary concentration: an update // *Semin. Nephrol.* 2009. Vol. 29. № 3. P. 178–195.
12. Fenske W., Allolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 10. P. 3426–3437.
13. Capatina C., Paluzzi A., Mitchell R., Karavitaki N. Diabetes insipidus after traumatic brain injury // *J. Clin. Med.* 2015. Vol. 4. № 7. P. 1448–1462.
14. Schreckinger M., Szerlip N., Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013. Vol. 115. № 2. P. 121–126.
15. Varan A., Atas E., Aydin B. et al. Evaluation of patients with intracranial tumors and central diabetes insipidus // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013. Vol. 30. № 7. P. 668–673.
16. Моргунов Л.Ю. Несахарный диабет: малоизвестные факты // *Исследования и практика в медицине.* 2019. Т. 6. № 2. С. 100–109.
17. Castle-Kirszbaum M., Goldschlager T., Ho B. et al. Twelve cases of pituitary metastasis: a case series and review of the literature // *Pituitary.* 2018. Vol. 21. № 5. P. 463–473.

# НОУРЕМ®

ДЕСМОПРЕССИН

## НОВЫЙ УРОВЕНЬ КОМФОРТА ТЕРАПИИ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА<sup>1</sup>



**КОМФОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ<sup>1</sup>**



**ВЫСОКАЯ  
БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ<sup>3,4</sup>**



**ДОСТУПНАЯ ЦЕНА<sup>5</sup>**



**РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ  
ДЕТЯМ С 5-ТИ ЛЕТ<sup>1,2</sup>**



**ТАБЛЕТКИ  
ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ  
60 мкг и 120 мкг**



**ТАБЛЕТКИ  
0,1 мг и 0,2 мг**

1. ИМП Ноурем таблетки подъязычные ЛП-005279 2. ИМП Ноурем таблетки ЛП-003031 3. Проспективное, открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Ноурем®, таблетки подъязычные 240 мкг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия) и Минириг®, таблетки подъязычные 240 мкг (Ферринг АГ, Швейцария) у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/158-20.03.2017.htm> 4. Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Ноурем таблетки, 0,2 мг (ЗАО Канонфарма Продакшн, Россия) и Минириг® таблетки, 0,2 мг (Ферринг АБ, Швеция). <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/906-23.04.2012.html> 5. По данным IQVIA, MAT05'2021 средняя оптовая цена на Ноурем® (таблетки, таблетки подъязычные) на 37% ниже средне оптовой цены на МНН десмопрессин (все пероральные формы) в рынке.







18. Bellastella A., Bizzarro A., Coronella C. et al. Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease? // Eur. J. Endocrinol. 2003. Vol. 149. № 5. P. 363–376.
19. Zak I.T., Dulai H.S., Kish K.K. Imaging of neurologic disorders associated with pregnancy and the postpartum period // Radiographics. 2007. Vol. 27. № 1. P. 95–108.
20. De Fost M., van Trotsenburg A.S., van Santen H.M. et al. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus due to a novel mutation in the arginine vasopressin-neurophysin II gene // Eur. J. Endocrinol. 2011. Vol. 165. № 1. P. 161–165.
21. Turkkahraman D., Saglar E., Karaduman T., Mergen H. AVP-NPII gene mutations and clinical characteristics of the patients with autosomal dominant familial central diabetes insipidus // Pituitary. 2015. Vol. 18. № 6. P. 898–904.
22. Ghirardello S., Dusi E., Castiglione B. et al. Congenital central diabetes insipidus and optic atrophy in a Wolfram newborn: is there a role for WFS1 gene in neurodevelopment? // Ital. J. Pediatr. 2014. Vol. 40. ID 76.
23. Maghnie M. Diabetes insipidus // Horm. Res. 2003. Vol. 59. Suppl. 1. P. 42–54.
24. Verbalis J.G. Diabetes insipidus // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2003. Vol. 4. № 2. P. 177–185.
25. Fleseriu M., Hashim I.A., Karavitaki N. et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocr. Metab. 2016. Vol. 101. № 11. P. 3888–3921.
26. Наточин Ю.В. Введение в нефрологию / под ред. Ю.В. Наточина, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
27. Tien R., Kucharczyk J., Kucharczyk W. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus // Am. J. Neuroradiol. 1991. Vol. 12. № 3. P. 533–542.
28. Kim R.J., Malattia C., Allen M. et al. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2004. Vol. 2. Suppl. 1. P. 115–123.
29. Carraro A., Fano M., Porcella E. et al. Treatment of central diabetes insipidus using oral DDAVP. Comparison with intranasal treatment // Minerva Endocrinol. 1991. Vol. 16. № 3. P. 141–145.
30. Mendoza M.F., Cordenas T.H., Montero G.P., Bravo R.L. Desmopressin tablets in treatment of patients with central diabetes insipidus // Cir. Ciruj. 2002. Vol. 70. № 2. P. 93–97.
31. Walle J.V., Stockner M., Raes A., Nørgaard J.P. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review // Curr. Drug Saf. 2007. Vol. 2. № 3. P. 232–238.
32. Проспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Ноурем®, таблетки подъязычные 240 мкг (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Минирин®, таблетки подъязычные 240 мкг (Ферринг АГ, Швейцария) у здоровых добровольцев после однократного приема натошак // <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij/158-20.03.2017.html>.
33. Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Ноурем, таблетки 0,2 мг (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Минирин®, таблетки 0,2 мг (Ферринг АБ, Швеция) // <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij/906-23.04.2012.html>.
34. Инструкция по медицинскому применению препарата Ноурем®, таблетки 0,1 и 0,2 мг (ЛП-003031).
35. Osterberg O., Savic R.M., Karlsson M.O. et al. Pharmacokinetics of desmopressin administered as an oral lyophilisate dosage form in children with primary nocturnal enuresis and healthy adults // J. Clin. Pharmacol. 2006. Vol. 46. № 10. P. 1204–1211.
36. Инструкция по медицинскому применению препарата Ноурем®, таблетки подъязычные 60 и 120 мкг (ЛП-005279).
37. Juul K.V., Schroeder M., Rittig S., Nørgaard J.P. National Surveillance of Central Diabetes Insipidus (CDI) in Denmark: results from 5 years registration of 9309 prescriptions of desmopressin to 1285 CDI patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 6. P. 2181–2187.

## Central Diabetes Insipidus: Etiopathogenesis, Approaches to Diagnosis and Treatment

Ye.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, M.V. Shinkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Yelena V. Biryukova, [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)

*Violation of the water-salt balance often determines the symptoms and severity of many diseases course. One of the clinical manifestations of changes in water-electrolyte metabolism is polyuria-polydipsia. It is also recognized as the main indication of central diabetes insipidus – a rare neuroendocrine disease caused by insufficient production of antidiuretic hormone, as a result of which the renal reabsorption of water decreases and the large amount of urine with a low relative density is excreted, while the fluid intake compensatorily increases. To diagnose the disease, the dry-eating test and the desmopressin test are used. In the case of all forms of the disease with insufficient production of antidiuretic hormone, replacement therapy is vital. Substitution therapy for central diabetes insipidus can be carried out with different dosage forms of desmopressin: intranasal, tablet and sublingual. With any treatment option, the therapeutic dose is selected individually.*

**Key words:** water-electrolyte metabolism, antidiuretic hormone, polyuria-polydipsia, central diabetes insipidus, desmopressin





# IV ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «РОССИЯ – ТЕРРИТОРИЯ ЗАБОТЫ»

**11–12 ноября 2021 года**

г. Москва, ул. Русаковская, 24 (Холидей Инн Москва Сокольники)

*Регистрация на сайте [ru-care.ru](http://ru-care.ru)*





<sup>1</sup> Воронежский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. Н.Н. Бурденко

<sup>2</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр эндокринологии

# Возможности фармакотерапии синдрома гипогонадизма у мужчин

Д.И. Есауленко, к.м.н.<sup>1</sup>, О.В. Золотухин, д.м.н.<sup>1</sup>, Р.В. Роживанов, д.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Игоревич Есауленко, [desaulenko79@gmail.com](mailto:desaulenko79@gmail.com)

Для цитирования: Есауленко Д.И., Золотухин О.В., Роживанов Р.В. Возможности фармакотерапии синдрома гипогонадизма у мужчин // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 26. С. 50–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-26-50-54

*Мужской гипогонадизм, определяемый как снижение уровня тестостерона в сыворотке крови в сочетании с симптомами половой дисфункции, может наблюдаться при патологических изменениях яичек и/или гипофиза, а также при идиопатических, метаболических или ятрогенных нарушениях, приводящих к дефициту андрогенов. Развитие данного патологического состояния требует назначения андрогенной терапии, так как гипогонадизм крайне негативно влияет на качество жизни пациентов. Для андрогенной терапии, когда нет необходимости в проведении репродуктивной реабилитации, используются препараты тестостерона. В настоящее время в России зарегистрированы следующие препараты: трансдермальный тестостерон в виде геля, смесь эфиров тестостерона для внутримышечного введения, раствор тестостерона ундеcanoата для внутримышечного введения. Эти препараты имеют определенные различия. В статье сделан акцент на смеси эфиров тестостерона, которая наиболее давно используется при синдроме гипогонадизма у мужчин.*

**Ключевые слова:** мужчины, гипогонадизм, тестостерон, смесь эфиров

Гипогонадизм у мужчин – клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также с нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, способный оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество и прогноз жизни [1, 2]. Гипогонадизм обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропин-продуцирующей функции гипофиза, а также регуляторным прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи. Если нарушена функция только яичек, такой гипогонадизм является первичным и гипергонадотропным (избыточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона). Если нарушена только гипоталамо-гипофизарная функция, гипогонадизм считается

вторичным и гипогонадотропным (недостаточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона) [3]. Если нарушены обе функции и/или наблюдается нечувствительность рецепторного аппарата, гипогонадизм признается смешанным [4]. Еще один тип гипогонадизма, связанный с нарушением механизмов отрицательной обратной связи «гипофиз – гонады», развивается на фоне метаболических нарушений, что предполагает его потенциальную обратимость при их устранении в отличие от первичного (гипергонадотропного), вторичного (гипогонадотропного) или смешанного типов гипогонадизма, которые являются необратимыми [1, 2].

Распространенность гипогонадизма среди молодых мужчин без сопутствующих хронических заболеваний составляет около 5% [2]. Однако с воз-



растом и при развитии хронических заболеваний, в особенности висцерального ожирения и сахарного диабета 2 типа, она повышается до 30% [3, 5]. Клиническая картина, признаки и симптомы гипогонадизма могут быть скрыты вследствие физиологической фенотипической вариабельности. Вероятность возникновения большинства симптомов возрастает по мере уменьшения уровня плазменного тестостерона [6]. У большинства пациентов снижается либидо и развивается эректильная дисфункция [6]. Кроме того, при гипогонадизме часто отмечаются многие компоненты метаболического синдрома, а именно: ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена и инсулинорезистентность [7, 8].

Поскольку гипогонадизм оказывает разноплановое негативное влияние на большинство органов и систем мужского организма, необходимость его лечения не вызывает сомнений. Целью лечения является облегчение симптомов гипогонадизма путем восстановления сывороточных уровней тестостерона до нормальных физиологических значений (более 12 нмоль/л для общего и более 243 пмоль/л для свободного тестостерона) [1, 2]. Пациент должен быть проинформирован о предполагаемой пользе лечения и побочных эффектах каждого метода [9]. Немедикаментозная терапия назначается в случае потенциально обратимого гипогонадизма, обусловленного нарушением отрицательной обратной связи в системе «гипофиз – гонады» из-за другого заболевания, например висцерального ожирения, то есть лечится не гипогонадизм, а вызвавшее его заболевание. В отсутствие положительной динамики показаны препараты тестостерона [10].

Препараты тестостерона используются при необратимых типах гипогонадизма: первичном гипергонадотропном, вторичном гипогонадотропном, а также смешанном [11, 12]. Если для мужчины актуально сохранение репродуктивной функции или проводится репродуктивная реабилитация, препараты тестостерона не назначаются [13]. Поскольку при экзогенном введении тестостерона возможно подавление сперматогенеза вследствие отрицательной обратной связи в системе «гипоталамус – гипофиз – гонады», для репродуктивной реабилитации (мужского бесплодия) следует рассматривать терапию гонадотропинами или антиэстрогенами, а также использование методов вспомогательных репродуктивных технологий [13]. В иных случаях назначаются именно препараты тестостерона [1, 2, 14].

В настоящее время в России для лечения гипогонадизма зарегистрированы следующие препараты тестостерона: трансдермальный тестостерон в виде геля, смесь эфиров тестостерона для внутримышечного введения, раствор тестостерона ундеканоата для внутримышечного введения. Данные препараты имеют определенные

различия. Одно из них – длительность действия. Трансдермальный тестостерон в виде геля действует в течение одного-двух дней, смесь эфиров тестостерона – в течение двух – четырех недель, раствор тестостерона ундеканоата – в течение 12–14 недель. При инициации терапии гипогонадизма не рекомендуется использовать препараты длительного действия, поскольку таковая, как правило, проводится в зрелом или пожилом возрасте и применение короткодействующих препаратов позволяет быстро прекратить лечение в случае возникновения любых нежелательных явлений [1, 2, 14]. Следовательно, трансдермальный тестостерон и смесь эфиров тестостерона для инъекций имеют преимущество перед раствором тестостерона ундеканоата.

Некоторым пациентам из-за частого изменения режима дня, переездов, а также из-за элементарной забывчивости бывает затруднительно использовать трансдермальную терапию ежедневно. В этом случае удобной опцией является смесь эфиров тестостерона. Препарат, содержащий смесь эфиров тестостерона, применяется внутримышечно каждые две – четыре недели. Время оценки уровня тестостерона также через две – четыре недели с момента инъекции [15, 16].

Согласно российским и зарубежным рекомендациям по лечению синдрома гипогонадизма, необходимо восстанавливать сывороточный уровень тестостерона до средненормальных значений, избегать супрафизиологических уровней тестостерона в крови [1, 2, 14]. Поскольку препарат состоит из смеси эфиров с разной скоростью высвобождения тестостерона, концентрация гормона в крови является стабильной. Если отмечаются супрафизиологические пики концентрации тестостерона, они коротки. Кроме того, существует возможность изменения как дозы, так и интервала между инъекциями [9].

Следует отметить, что терапия смесями эфиров тестостерона является наиболее изученной. Данные препараты применяются с 1970-х гг., и проблем с безопасностью не установлено [17]. Их популярность также обусловлена низкой стоимостью. На сегодняшний день это наиболее экономичный вариант лечения.

Для демонстрации эффективности и безопасности смеси эфиров тестостерона приведем два клинических случая.

*Клинический случай 1.* Мужчина, 19 лет, обратился к эндокринологу с жалобами на увеличение грудных желез, избыточную массу тела, общую слабость и утомляемость. При осмотре обнаружен маленький размер яичек, а также их плотная консистенция, скудное половое оволосение. При обследовании выявлен кариотип 47 ХХУ, гипергонадотропный гипогонадизм. У пациента диагностирован синдром Клайнфельтера с первичным гипогонадизмом. Назначена смесь эфиров тестостерона (препарат Сустанон) 1 мл внутримы-





шечно один раз в три недели. После трех месяцев терапии в срок через три недели после очередной инъекции определена концентрация тестостерона, которая составила 8,7 нмоль/л. Далее интервал между инъекциями был сокращен до двух недель. При очередном контроле к концу установленного интервала концентрация тестостерона составила 12,3 нмоль/л. Пациент продолжил получать терапию с интервалом две недели между инъекциями. Побочных эффектов и нежелательных реакций не отмечено.

Приведенная в описанном выше клиническом случае методика коррекции интервала между инъекциями является универсальной для всех смесей эфиров тестостерона. Срок первого контроля – через три месяца терапии, время анализа – перед очередной инъекцией, то есть в день окончания назначенного интервала. Оптимальный интервал тот, при котором уровень тестостерона к концу интервала находится на нижней границе нормы.

*Клинический случай 2.* Мужчина, 53 года, обратился к эндокринологу с жалобами на слабость, утомляемость, снижение либидо. Жалобы появились после удаления аденомы гипофиза по поводу акромегалии. В исходе операции – гипогонадотропный гипогонадизм. В сохранении репродуктивной функции пациент не был заинтересован, поэтому назначена терапия смесью эфиров тестостерона (препаратом Сустанон) 1 мл внутримышечно один раз в три недели. В срок проведения контроля, то есть к концу назначенного интервала, уровень тестостерона оказался оптимальным – 12,5 нмоль/л, что не требовало коррекции интервала. Наряду с устранением первичных жалоб пациент указал на подъем артериального давления в первые два дня после инъекции препарата тестостерона. Уровень тестостерона в эти дни составлял 37 нмоль/л, что является супрафизиологической величиной. Естественно, это требовало коррекции и дозы препарата, и интервала его введения – 0,5 мл Сустанона внутримышечно один раз в две недели. На фоне такой схемы лечения пациент был физиологически компенсирован.

Данный пример подтверждает легкость титрации дозы смеси эфиров тестостерона.

Еще одним преимуществом препаратов, представляющих собой смесь эфиров тестостерона,

является то, что они разрешены к применению в педиатрической практике [15]. Если у пациента врожденный гипогонадизм, речь идет об индукции пубертата. Как правило, индукцию пубертата проводят в 14–16 лет, однако ориентируются не столько на возраст, сколько на зоны роста и дальнейший ростовой прогноз [18]. Лечение начинают с 0,5 мл препарата внутримышечно один раз в три-четыре недели в течение полугодия, далее переходят на схему титрации и дозирования у взрослых, которая приведена в клинических примерах.

Длительность лечения препаратами тестостерона не ограничивается возрастом пациента [1, 2]. При назначении любого препарата тестостерона проводится исключение противопоказаний, таких как рак простаты, рак грудной железы и уровень гематокрита более 54%. Кроме того, осуществляется мониторинг динамики клинических проявлений дефицита тестостерона: в первый год терапии один раз в три месяца, далее ежегодно [1, 2]. В те же сроки контролируется уровень гематокрита [19]. Оценивается состояние грудной и предстательной желез (у мужчин старше 40 лет на основании результатов ультразвукового исследования и/или пальцевого ректального исследования, а также на основании показателя общего простатического специфического антигена) исходно, в первый год терапии один раз в три месяца, далее ежегодно [20, 21].

Терапия тестостероном не увеличивает риск развития рака простаты. Однако она может выявить скрытый рак простаты. Признаком тому служит повышение уровня простатического специфического антигена в течение шести – девяти месяцев применения препаратов тестостерона [22].

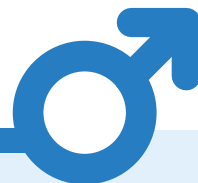
Как продемонстрировано в большинстве исследований, терапия препаратами тестостерона является эффективной и безопасной [1, 2, 14]. На фоне лечения улучшается не только половая функция, но и композитный состав тела, сила, выносливость, общая активность, настроение. Препараты тестостерона позволяют достичь указанных эффектов с минимальным риском развития нежелательных реакций. Поэтому при выявлении гипогонадизма терапия препаратами тестостерона должна быть рекомендована. ☼





### Литература

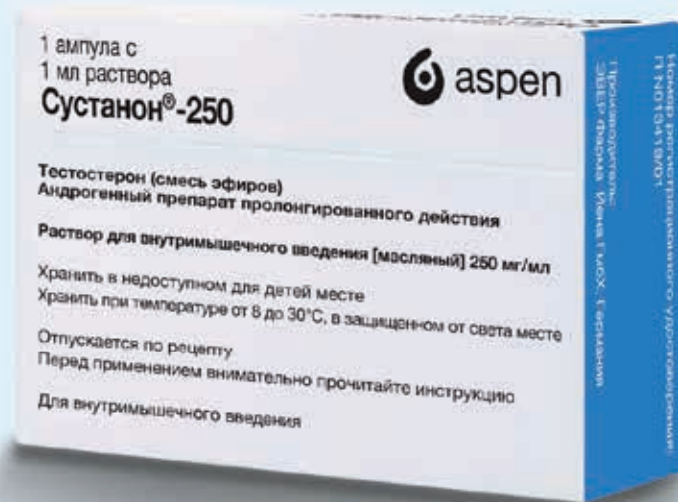
1. Wu F.C.W., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 2. P. 123–135.
2. Tajar A., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W. et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 5. P. 1508–1516.
3. Agarwal P.K., Singh P., Chowdhury S. et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with type 2 diabetes mellitus // *Indian J. Endocr. Metab.* 2017. Vol. 21. № 1. P. 64–70.
4. Beatrice A., Dutta D., Kumar M. et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2014. Vol. 7. P. 481–486.

# Сустанон®-250

тестостерон (смесь эфиров)



-  **Экономически выгодный вариант** для поддержания стабильного уровня тестостерона между инъекциями<sup>1, 2</sup>
-  **Формула из четырех сложных эфиров** природного мужского гормона тестостерона
-  **Обычная доза составляет 1 мл 1 раз в 3 недели**  
Режим дозирования, как правило, зависит от индивидуальной реакции пациента на лечение<sup>4</sup>
-  **Возможность быстрой отмены при необходимости** в отличие от более пролонгированных\* форм парентерального тестостерона<sup>3</sup>



Реклама

\*тестостерона ундеканоат, вводимый 1 раз в 10–14 недель

<sup>1</sup> По данным справочной аптек [www.aptekamos.ru](http://www.aptekamos.ru) по сравнению с препаратом тестостерона ундеканоата. Дата обращения к источнику 01.08.21

<sup>2</sup> Cantrill JA, Dewis P, Large DM, et al. Which testosterone replacement therapy? *Clinical Endocrinology*, 1984; 21:97–107.

<sup>3</sup> [https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/8728?locale=ru\\_RU](https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/8728?locale=ru_RU) Дата обращения к источнику 01.08.21

<sup>4</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Сустанон раствор для внутримышечного введения [масляный], 250 мг/мл, 1 мл – ампула №1, П N013419/01.

Регистрационное удостоверение: Сустанон раствор для внутримышечного введения (масляный), 250 мг/мл, 1 мл – ампула №1, П N013419/01.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Вы можете ознакомиться с ней по ссылке: [https://www.vidal.ru/drugs/sustanon-250\\_5967](https://www.vidal.ru/drugs/sustanon-250_5967)

Держатель регистрационного удостоверения: Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Ирландия.

Наименование, адрес организации, уполномоченной владельцем регистрационного

удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя

ООО «Аспен Хэлс» 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр.2, этаж 49.

Тел.: +7 (495) 969-20-51. Для получения дополнительной медицинской информации направляйте запросы на элек-

тронную почту: [aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk) или звоните по телефону: +7 (495) 108 02 40

[www.aspenpharma.com](http://www.aspenpharma.com)

RU-TES-08-21-00002 Отпускается по рецепту.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания.

Перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией.





5. Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2006. Vol. 295. № 11. P. 1288–1299.
6. Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 11. P. 4335–4343.
7. Tan W.S., Ng C.J., Khoo E.M. et al. The triad of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome: findings from a multi-ethnic Asian men study (The Subang Men's Health Study) // Aging Male. 2011. Vol. 14. № 4. P. 231–236.
8. Tsujimura A., Miyagawa Y., Takezawa K. et al. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? // Urology. 2013. Vol. 82. № 4. P. 814–849.
9. Роживанов П.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин // Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., испр. и доп. М., 2013. С. 754–775.
10. Роживанов П.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин // Ожирение и метаболизм. 2009. Т. 6. № 4. С. 38–41.
11. Tracz M.J., Sideras K., Bolona E.R. et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 6. P. 2011–2016.
12. Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. et al. Effects of testosterone on body composition, body metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2005. Vol. 63. № 3. P. 280–293.
13. Ohlander S.J., Lindgren M.C., Lipshultz L.I. Testosterone and male infertility // Urol. Clin. North Am. 2016. Vol. 43. № 2. P. 195–202.
14. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands // <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
15. Инструкция по применению препарата Сустанон-250 // [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru).
16. Giagulli V.A., Triggiani V., Corona G. et al. Evidence-based medicine update on testosterone replacement therapy (TRT) in male hypogonadism: focus on new formulations // Curr. Pharm. Des. 2011. Vol. 17. № 15. P. 1500–1511.
17. Rastrelli G., Maggi M., Corona G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2018. Vol. 11. № 4. P. 439–458.
18. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит Студио, 2002.
19. Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved // Eur. J. Endocrinol. 2011. Vol. 165. № 5. P. 675–685.
20. Taber J.K.A., Morisy L.R., Osbahr A.J., Dickinson B.D. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review) // Oncol. Rep. 2010. Vol. 24. № 5. P. 1115–1120.
21. Shabsigh R., Crawford E.D., Nehra A., Slawin K.M. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review // Int. J. Impot. Res. 2009. Vol. 21. № 1. P. 9–23.
22. Parizi M.K., Abufaraj M., Fajkovic H. et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis // Urol. Oncol. 2019. Vol. 37. № 10. P. 637–646.

## Possibilities of Pharmacotherapy for Male Hypogonadism

D.I. Esaulenko, PhD<sup>1</sup>, O.V. Zolotukhin, MD, PhD<sup>1</sup>, R.V. Rozhivanov, MD, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Dmitry I. Esaulenko, [desaulenko79@gmail.com](mailto:desaulenko79@gmail.com)

*Male hypogonadism, defined as the decrease in the level of testosterone in the blood serum in combination with symptoms of sexual dysfunction, can be observed with pathological changes in the testicles and/or pituitary gland, as well as with idiopathic, metabolic or iatrogenic disorders leading to androgen deficiency. The development of this pathological condition requires the appointment of androgen therapy, as hypogonadism has the extremely negative effect on the quality of patients' life. For androgen therapy, when there is no need for reproductive rehabilitation, testosterone preparations are used. Currently, there are registered the following testosterone preparations in Russia: transdermal testosterone in the form of the gel, the mixture of testosterone esters for intramuscular administration, the solution of testosterone undecanoate for intramuscular administration. These drugs have certain differences. The review focuses on the mixture of testosterone esters, which has been used most for a long time in hypogonadism syndrome in men.*

**Key words:** men, hypogonadism, testosterone, mix of ethers





# VII

## Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием

### «ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ»

6–8 октября 2021 года | МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, зал № 20 | г. Красногорск, ул. Международная, д. 20

## НАУЧНАЯ ПРОГРАММА СЪЕЗДА

- Современная московская детская поликлиника. Роль первичного звена в ранней диагностике хронических прогрессирующих заболеваний
- Недоношенные дети. Новые возможности и технологии. Динамическое наблюдение в различные возрастные периоды
- Мультидисциплинарный подход в детской аллергологии, дерматологии и косметологии. Объединенный взгляд педиатра, аллерголога, дерматолога, гастроэнтеролога, диетолога
- Детские инфекционные заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению
- Коронавирусная инфекция у детей. Клинический опыт и научный анализ
- Противовирусные препараты и антибиотикотерапия. Когда лечить и кого лечить?
- Вакцинация и иммунитет
- Частоболеющие дети (ЧБД). Где миф, а где реальность? Что лечим?
- 3-я Московская научно-практическая конференция «Детская кардиология. Достижения и перспективы»
- Ожирение и метаболический синдром как медико-социальная проблема
- Заболевания органов пищеварения. От новорожденного к подростку
- Рациональное сбалансированное питание как основа здоровья детей
- Сахарный диабет и ребенок. Современные возможности и доступность высокотехнологической медицинской помощи. Школы для родителей
- Пограничные проблемы в педиатрии и детской хирургии
- Детская нефроурология. От мочевого синдрома до трансплантологии
- ЛОР-патология в практике врача-педиатра
- Патология нервной системы у детей. Объединение усилий неонатологов, педиатров, неврологов, нейрохирургов, кардиологов, эндокринологов
- Детская онкогематология на современном этапе
- Клинические маски ревматологических заболеваний у детей.
- Хронические бронхолегочные заболевания в детском возрасте
- Неотложные состояния у детей в амбулаторной и стационарной практике. Современные подходы, преемственность, роль педиатра скорой медицинской помощи
- Инвалидизирующие состояния у детей. Преемственность в оказании медицинской помощи
- Роль общественных и волонтерских организаций в укреплении и сохранении здоровья детского населения
- Современные методы гигиены и ухода за детьми раннего возраста
- Непрерывное медицинское образование детских врачей в системе московского здравоохранения (передовой опыт в отечественной и мировой практике)
- Статус «Московский врач». Квалификационные категории. Современные требования и возможности подготовки
- Система добровольного медицинского страхования в педиатрической практике
- IT-технологии на службе здоровья детей
- Игрушки и ребенок. Роль родителей и детского врача в правильном и безопасном выборе



Реклама

# ЯРОСЛАВ ЭНД 1-11 2021

## Российский научно-практический конгресс ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

### ОРГАНИЗАТОРЫ

- › ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- › Межрегиональная общественная организация «Ассоциация гинекологов-эндокринологов»
- › Российская ассоциация по менопаузе
- › Российское общество акушеров-гинекологов



Российская ассоциация по менопаузе



### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

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



Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Ивент»

Подробнее на сайте [www.medievent.ru](http://www.medievent.ru)

› Научная программа  
Гюзьяль Искандеровна  
Табеева  
[doctor.gtab@gmail.com](mailto:doctor.gtab@gmail.com)

› Регистрация участников  
Николай Скибин  
[reg@medievent.ru](mailto:reg@medievent.ru)  
+7 (929) 646-51-66

› Менеджер проекта  
Светлана Ранская  
[pro\\_1@medievent.ru](mailto:pro_1@medievent.ru)  
+7 (926) 610-23-74

› Аккредитация СМИ  
Еремеева Ольга  
[pr@medievent.ru](mailto:pr@medievent.ru)  
+7 (926) 611-23-59





### Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакотерапия»

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

Реклама



Журнал для врачей  
**«Национальная онкологическая программа 2030»**



Журнал для организаторов здравоохранения

**Hi + Med.**  
**Высокие технологии в медицине**



# УВЕРЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ



**Сопоставимое снижение HbA1c по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл<sup>1\*</sup>**



**Меньший риск гипогликемии в любое время суток в период титрации и сопоставимый в поддерживающий период по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл<sup>1\*\*</sup>**



**Сравнимая вариабельность глюкозы плазмы в течение суток при применении Туджео и деглудек 100 ЕД/мл<sup>1\*</sup>**

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

\* - у пациентов с СД 2 типа на фоне применения ПССП с или без агПП-1 и не получавших ранее инсулинотерапию через 24 недели  
\*\* - у пациентов с СД 2 типа на фоне применения ПССП с или без агПП-1 и не получавших ранее инсулинотерапию

ПССП - пероральные сахароснижающие препараты агПП-1 - агонисты глюкоagonоподобного пептида-1

1. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения Туджео SoloStar®.

Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штамм K12), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (0,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид-0,19 мг (соответствует 0,09 м г цинка), глицерол (85%)–20 мг, натрия гидроксид-до pH 4,0, хлористоводородная кислота-до pH 4,0, вода для инъекций - до 1,0 мл. Показание к применению: сахарный диабет у пациентов 6 лет и старше, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: препарат Туджео SoloStar® следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедра. Места инъекций должны чередоваться в пределах рекомендованных областей для введения препарата для того чтобы снизить риск развития липодистрофии и локализованного кожного амилоидоза. Не допускается введение препарата в места липодистрофии и локализованного кожного амилоидоза. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео SoloStar® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата (возраст до 6 лет). ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, диопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропранолол, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики; глюкогон, изолиназид, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протазы и атипичные нейролептики. При применении гипогликемия в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео SoloStar® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео SoloStar® при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. При применении инсулина отмечались случаи локализованного кожного амилоидоза. Имеются сообщения о развитии гипертонии при повторных инъекциях в область кожного амилоидоза. При внезапном изменении места инъекции на неповрежденный участок сообщалось о развитии гипогликемии. Постоянная смена мест инъекций в пределах области тела, рекомендованных для введения инсулина, может способствовать уменьшению выраженности этой реакции и предотвратить её развитие. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни тяжелой гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстро усваиваемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкогона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: А10АЕ04. Срок годности: 2,5 года.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru  
MAT-RU-2102722-1-0-06.2021