ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 3 (20), 2017

Главный редактор

профессор А.С. Аметов

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов,
которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией Министерства образования
и науки Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций
на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 3 (20), 2017

Тема номера
Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики эндокринных заболеваний

Журнал издается совместно
с ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Главный редактор

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член Президиума Правления Российской ассоциации эндокринологов

Редакционная коллегия

Анциферов Михаил Борисович – докт. мед. наук, проф., главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы; главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Бардымова Татьяна Прокопьевна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Бирюкова Елена Валерьевна – докт. мед. наук, проф. кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Бова Елена Викторовна – доцент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный эндокринолог Минздрава Ростовской области (Ростов-на-Дону)

Бондарь Ирина Аркадьевна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирская государственная медицинская академия» Минздрава России, член Правления Российской ассоциации эндокринологов; главный диабетолог Новосибирской области

Вагапова Гульнара Рифатовна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Вербовой Андрей Феликсович – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Волкова Наталия Ивановна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Городского эндокринологического центра

Воробьев Сергей Владиславович – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии факультета постдипломного образования ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Галстян Гагик Радикович – докт. мед. наук, проф. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, зав. отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Гирш Яна Владимировна – докт. мед. наук, проф. кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры»

Гринева Елена Николаевна – докт. мед. наук, проф., директор Института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Гурьева Ирина Владимировна – докт. мед. наук, проф. кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Дворяшина Ирина Владимировна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (Архангельск)

Демидова Ирина Юрьевна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Демидова Татьяна Юльевна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Догадин Сергей Анатольевич – докт. мед. наук, проф., зав. Эндокринологическим научным центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница», главный эндокринолог Минздрава Красноярского края (Красноярск)

Древаль Александр Васильевич – докт. мед. наук, проф., главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Кудлай Инна Степановна – руководитель Эндокринологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», главный внештатный эндокринолог Минздрава Краснодарского края (Краснодар)

Мисникова Инна Владимировна – докт. мед. наук, проф. кафедры эндокринологии, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Мкртумян Ашот Мусаелович – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Минздрава России

Петунина Нина Александровна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Руяткина Людмила Александровна – проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Самсонова Любовь Николаевна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Славицкая Елена Семеновна – главный врач ГБУЗ Ставропольского края «Краевой эндокринологический диспансер»; главный внештатный эндокринолог Минздрава Ставропольского края

Стронгин Леонид Григорьевич – докт. мед. наук, проф., проректор по международной деятельности, зав. кафедрой терапии факультета обучения иностранных студентов ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Фадеев Валентин Викторович – член-корреспондент РАН, зав. кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, председатель Московской ассоциации эндокринологов

Халимов Юрий Шавкатович – докт. мед. наук, проф., главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства г. Санкт-Петербурга, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург)

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, докт. мед. наук, проф., директор НИИ диабета, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва)

Редакционный совет

Гиоргадзе Елена Романовна – докт. мед. наук, проф. Тбилисского государственного университета им. Ив. Джавахишвили (Тбилиси, Грузия)

Кирилюк Михаил Лазаревич – докт. мед. наук, проф., зав. отделением клинической эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации Минздрава Украины (Киев, Украина)

Куликов Александр Геннадьевич – проф., проректор по научной работе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Мошетова Лариса Константиновна – акад. РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, проф., зав. кафедрой онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Савченко Людмила Михайловна – проф., ученый секретарь Совета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Тронько Николай Дмитриевич – акад. НАМН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины (Киев, Украина)

Черныш Павел Павлович – докт. мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней Ташкентского института усовершенствования врачей (Ташкент, Узбекистан)

Schernthaner Guntram – professor of medicine, head of the Department of Medicine I Rudolfstiftung Hospital (Vienna, Austria)

Itamar Raz – professor, head of the Prevention of Diabetes and Diabetes Clinical Research Center (Israel)

Chan Juliana C.N. – chair professor department of medicine and therapeutics director, Hong Kong Institute of Diabetes and Obesity director, Clinical Research Management Office consultant endocrinologist, Prince of Wales Hospital (Hong Kong P.R. China)

Ответственный секретарь редакции
Галенина Ирина Владимировна, endocrine.nmo@gmail.com

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС-50408 от 25.06.2012.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Сайт журнала: http://endocrine-nmo.geotar.ru

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции.
При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал
«Эндокринология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных врачей-эндокринологов.
Для остальных подписчиков: подписной индекс 25144 (в каталоге Агентства «Роспечать»).

Все права защищены.

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2017.

Издатель
ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Медицинский редактор Ефимова Ольга, myahar@geotar
Верстка Килимник А.И.
Корректор Макеева Е.И.
Выпускающий редактор Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Подписано в печать 30.10.2017.
Тираж 5000 экземпляров. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 14,5.
Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».
Филиал «Чеховский Печатный Двор».
142300, Московская область, г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.
Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

5 ОТ РЕДАКЦИИ

6 НОВОСТИ

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

17 *Шарафетдинов Х.Х.*
Высокобелковая низкокалорийная диета с включением белковых заменителей пищи как эффективная стратегия улучшения состояния пациентов с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом

28 *Кривошеева А.А.*
Оптимальная фиксированная низкодозированная комбинация глибенкламида и метформина

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

37 *Аметов А.С., Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Картавенков С.А., Братчик А.В.*
Предиабет и впервые выявленный сахарный диабет типа 2: метаболические аспекты и гемостаз

51 *Аметов А.С., Невольникова А.О., Мишра О.А., Голубева Л.Б.*
Гларгин 300 ЕД/мл (Туджео) у пациентов с сахарным диабетом типа 1 в реальной амбулаторной практике: клинические особенности практического применения

64 *Давиденко О.П., Гирш Я.В., Гурьева И.В.*
Синдром диабетической стопы: сравнительный анализ терапии на этапах оказания специализированной медицинской помощи

71 *Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б., Попова В.М., Жиленков Е.Л., Юскевич В.В.*
Оценка микробного состава хронических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы

78 *Бржезинская Л.Б., Самсонова Л.Н., Латышев О.Ю., Окминян Г.Ф., Киселева Е.В., Касаткина Э.П.*
Клинико-гормональная характеристика конституциональной задержки полового развития у мальчиков с ожирением

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

85 *Аметов А.С., Удовиченко А.Е., Гиляров М.Ю., Махнырь Е.Ф., Нестеров А.П., Камынина Л.Л.*
Острый инфаркт миокарда при низком сердечно-сосудистом риске: прандиальные нарушения и другие неучтенные факторы

91 *Кондратьева Л.В., Иванова Л.П., Войчик Э.А., Рогова Л.А., Чаниева Э.В.*
Клинический случай: синдром Киари–Фроммеля у пациентки с гистерэктомией в анамнезе

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ФГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНЗДРАВА РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» (24 АПРЕЛЯ 2017 г.)

94 *Алимова Г.У.*
Эффективность комплексного подхода к терапии сахарного диабета типа 2

CONTENT

5 EDITORIAL

6 NEWS

REVIEWS

17 *Sharafetdinov Kh.Kh.*
High-protein low-calorie diet with inclusion of protein meal replacements as an effective strategy for improving condition of patients with overweight, obesity and metabolic syndrome

28 *Krivosheeva A.A.*
Optimal fixed low-dose combination of glibenclamide and metformin

ORIGINAL RESEARCHES

37 *Ametov A.S., Petrik G.G., Kosmacheva E.D., Kartavenkov S.A., Bratchik A.V.*
Prediabetes and first diagnosed diabetes 2 types: metabolic and hemostatics aspects

51 *Ametov A.S., Nevolnikova A.O., Mishra O.A., Golubeva L.B.*
Glargine 300 IU/ml (Toujeo) in patients with diabetes mellitus type 1 in a real outpatient practice: clinical features of practical use

64 *Davidenko O.P., Girsh Ya.V., Gurieva I.V.*
Diabetic foot syndrome: a comparative analysis of the treatment at the stages of specialized medical care

71 *Komelyagina E.Yu., Antsiferov M.B., Popova V.M., Zhilenkov E.L., Yuskevich V.V.*
Assessment of chronic diabetic foot ulcers microbiome

78 *Brzhezinskaya L.B., Samsonova L.N., Latyshev O.Yu., Okminyan G.F., Kiseleva E.V., Kasatkina E.P.*
Clinical and hormonal characteristic of constitutional delay ofpuberty in boys with obesity

CLINICAL CASES

85 *Ametov A.S., Udovichenko A.E., Gilyarov M.Yu., Makhnyr E.F., Nesterov A.P., Kamynina L.L.*
The acute heart attack with the low cardiovascular risk: the disturbanse of the prandial carbohydrate metabolism and the other unrecorded factors

91 *Kondratyeva L.V., Ivanova L.P., Voychik E.A., Rogova L.A., Chanieva E.V.*
Clinical case: the syndrome chiari-frames in a patient with history of hysterectomy

ABSTRACTS OF RESEARCH-TO-PRACTICE CONFERENCE FOR YOUNG SCIENTISTS OF THE RUSSIAN MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION "TOPICAL QUESTIONS OF ENDOCRINOLOGY" (APRIL 24, 2017)

94 *Alimova G.U.*
Efficiency of integrated approach to therapy of type 2 diabetes mellitus

95 *Бобков Д.Н.*
Нарушения репродуктивной функции у мужчин после комплексного лечения медуллобластомы

96 *Гариева М.А.*
Показатели углеводного обмена у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта, работающих в ночные смены

97 *Горшков И.П., Волынкина А.П.*
Применение препаратов α-липоевой кислоты у больных сахарным диабетом типа 2 с диабетической полинейропатией

99 *Дружинина А.С.*
Трудности диагностики ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза (тиреотропиномы). Клинический случай

100 *Каболова К.Л.*
Клинико-гормональная характеристика задержки полового развития у девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом

102 *Караманян Н.В.*
Реальные возможности и перспективы применения метформина у больных с нарушением углеводного обмена

104 *Косян А.А.*
Влияние метформина на уровень гомоцистеина в крови и функцию эндотелия сосудов у пациентов с сахарным диабетом типа 2

105 *Куленок С.Г., Гасанзаде П.А.*
Первичная надпочечниковая недостаточность. Клинический случай

107 *Рождественская О.А.*
Динамика антиоксидантного и метаболического статуса у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и мужским гипогонадизмом на фоне андрогенотерапии

108 *Санникова Е.С.*
Нарушение формирования пола 46,XY, синдром нечувствительности к андрогенам: клинико-лабораторная характеристика пациентов

110 *Серегина С.С.*
Современный взгляд на диагностику ожирения

111 *Сучкова О.В., Гурфинкель Ю.И., Сасонко М.Л.*
Оценка влияния секреции С-пептида на показатели микроциркуляции крови у пациентов с сахарным диабетом типа 2

114 ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

95 *Bobkov D.N.*
Decrease in men fertility after medulloblastoma complex treatment

96 *Garieva M.A.*
Carbohydrate metabolism parameters among railway transport foot-plate workers who had job on night shiftare

97 *Gorshkov I.P., Volynkina A.P.*
Alpha-lipoic acid treatment in type 2 diabetes patients with diabetic polyneuropathy

99 *Druzhinina A.S.*
Difficulties in diagnostics of TSH-producing pituitary adenoma. Clinical case

100 *Kabolova K.L.*
Clinical and hormonal characteristics of delayed puberty in girls with hypergonadotropic hypogonadism

102 *Karamanyan N.V.*
Real possibilities and prospects of the use of the metformin in patients with impaired carbohydrate metabolism

104 *Kosyan A.A.*
Effect of metformin on the level of homocysteine in the blood and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus

105 *Kulenok S.G., Gasanzade P.A.*
Primary adrenal insufficiency. Clinical event

107 *Rozhdestvenskaya O.A.*
Dynamics of antioxidant and metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and male hypogonadism on the back of androgen therapy

108 *Sannikova E.S.*
Disorders of sex development 46,XY, androgen insensitivity syndrome: clinical and laboratory characteristics of patients

110 *Seregina S.S.*
The modern opinion on the diagnosis of obesity

111 *Suchkova O.V., Gurfinkel' Yu.I., Sasonko M.L.*
Evaluation of C-peptide secretion effect on microcirculation parameters in type 2 diabetes mellitus

114 INFORMATION FOR AUTHORS

Уважаемые читатели!

Главный редактор
Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член Президиума Правления Российской ассоциации эндокринологов

Редакция журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение» рада приветствовать своего читателя на страницах третьего номера, в котором опубликованы материалы наших соотечественников и зарубежных коллег.

Раздел «Аналитические обзоры» представлен статьей, посвященной высокобелковой низкокалорийной диете с включением белковых заменителей пищи, назначаемой пациентам с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом (безопасной при долгосрочном применении в отношении функций печени, почек и уровня минерализации костной ткани).

В разделе «Оригинальные исследования» 7 публикаций посвящены основным проблемам профилактики и лечения сахарного диабета и других эндокринологических патологий: предиабету и впервые выявленному сахарному диабету типа 2, клиническим особенностям практического применения гларгина у пациентов с сахарным диабетом типа 1, эффективности и безопасности фиксированной комбинации ситаглиптина/метформина по сравнению с глимепиридом у пациентов с сахарным диабетом типа 2, эффективности и безопасности алоглиптина у пациентов с сахарным диабетом типа 2, сравнительному анализу терапии и оценке микробного состава хронических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы, клинико-гормональной характеристике конституциональной задержки полового развития у мальчиков с ожирением.

Также в номере опубликованы 2 интересных клинических случая: по синдрому Киари–Фроммеля у пациентки с гистерэктомией и острому инфаркту миокарда у пациента при низком сердечно-сосудистом риске.

Редакция выражает надежду, что эти и другие материалы будут интересны практикующим врачам и помогут им в повседневной клинической практике.

АЭРОБНЫЕ УПРАЖНЕНИЯ, УПРАЖНЕНИЯ С ОТЯГОЩЕНИЕМ ИЛИ ОБА ВИДА УПРАЖНЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ, СОБЛЮДАЮЩИХ ДИЕТУ

Источник:
Villareal D.T., Aguirre L., Gurney A.B., et al.
N Engl J Med. 2017; 376 (20): 1943–55.
doi: 10.1056/NEJMoa1616338.
PMID: 28514618

У пожилых людей ожирение провоцирует немощь, однако снижение массы тела может ускорять связанное с возрастом снижение мышечной и костной массы, что приводит к развитию саркопении и остеопении.

Материал и методы. В настоящем клиническом исследовании приняли участие 160 пожилых людей с ожирением. Авторы оценивали эффективность нескольких режимов упражнений в отношении обратного развития старческой субтильности и профилактики уменьшения мышечной и костной массы, спровоцированных снижением массы тела. Участники были рандомизированы в группы, следовавшие программе коррекции массы тела и одной из 3 программ упражнений (аэробная тренировка, тренировка с отягощением или комбинация аэробной тренировки и тренировки с отягощением), а также в контрольную группу (в которой не применялась программа коррекции массы тела и программы вышеназванных упражнений). Первичной конечной точкой было изменение количественного показателя физической результативности (Physical Performance Test) через 6 мес после начала исследования, по сравнению с исходным уровнем (значения показателя варьировали в пределах от 0 до 36 баллов; более высокие значения соответствуют более высокому уровню работоспособности). Вторичные конечные точки включали изменения других показателей, характеризующих старческую субтильность, конституцию, минеральную плотность костной ткани, а также функциональный статус пациента.

Результаты. Суммарно 141 участник выполнил программу исследования. Количественный показатель физической результативности увеличился в большей степени в группе комбинированных упражнений по сравнению с группами аэробных упражнений и упражнений с отягощением [с 27,9 до 33,4 балла (увеличение на 21%) по сравнению с увеличением с 29,3 до 33,2 балла (увеличение на 14%) и с 28,8 до 32,7 балла (увеличение на 14%) соответственно; p=0,01 и 0,02 с поправкой по методу Бонферрони]; также количественный показатель статистически значимо вырос в большей степени во всех группах, в которых выполнялись упражнения, по сравнению с группой контроля (p<0,001 для межгрупповых сравнений). Пиковое потребление кислорода (миллилитров на килограмм массы тела в минуту) в большей степени увеличилось в группах комбинированных и аэробных упражнений [с 17,2 до 20,3 (увеличение на 17%) и с 17,6 до 20,9 (увеличение на 18%) соответственно] по сравнению с группой упражнений с отягощением [с 17,0 до 18,3 (увеличение на 8%)] (p<0,001 для обоих сравнений). Мышечная сила в большей степени увеличилась в группах комбинированных упражнений и упражнений с отягощением [с 272 до 320 кг (увеличение на 18%) и с 288 до 337 кг (увеличение на 19%) соответственно] по сравнению с группой аэробных упражнений [с 265 до 270 кг (увеличение на 4%)] (p<0,001 для обоих сравнений). Масса тела уменьшилась на 9% во всех группах, выполнявших упражнения, однако статистически значимо не изменилась в контрольной группе. Безжировая масса тела в меньшей степени снизилась в группе комбинированных упражнений и упражнений с отягощением по сравнению с группой аэробных упражнений [с 56,5 до 54,8 кг (снижение на 3%) и с 58,1 до 57,1 кг (снижение на 2%) соответственно по сравнению со снижением с 55,0 до 52,3 кг (снижение на 5%)], как и минеральная плотность костной ткани в области тазобедренного сустава [в граммах на 1 см^2; с 1,010 до 0,996 (снижение на 1%) и с 1,047 до 1,041 (снижение на 0,5%) соответственно по сравнению со снижением с 1,018 до 0,991 (снижение на 3%)] (p<0,05 для всех сравнений). Нежелательные явления, связанные с упражнениями, включали мышечно-скелетные травмы.

Заключение. Из числа исследованных методик снижение массы тела в сочетании с комбинацией аэробных упражнений и упражнений с отягощением являлось наиболее эффективным в отношении улучшения функционального статуса пожилых пациентов с ожирением.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НАТРИЯ ПЕРТЕХНЕТАТА ^{99M}TC, ПОЛУЧЕННОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИКЛОТРОНА СРЕДНЕЙ МОЩНОСТИ: БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Было проведено одноцентровое проспективное открытое клиническое исследование применения натрия пертехнетата ^{99m}Tc, полученного с помощью циклотрона (^{99m}Tc-$NaTcO_4$), в группе

пациентов с показаниями на проведение сканирования щитовидной железы с целью демонстрации клинической безопасности и диагностической эффективности препарата, а также для подтверждения его эквивалентности обычно используемому ^{99m}Tc-NaTcO$_4$, элюированному из генератора.

Методы. ^{99m}Tc-NaTcO$_4$ был произведен из обогащенного ^{100}Mo (99,815%) при помощи циклотрона (24 МэВ; 2 ч облучения) или поставлялся коммерческой промышленной организацией (флакон, готовый к употреблению; раствор, элюированный из генератора). Одиннадцать пациентов получали 325±29 МБк ^{99m}Tc-NaTcO$_4$ [среднее значение ± стандартное отклонение (СО)], полученного с помощью циклотрона, в то время как пациенты из группы контроля, критериями отбора которых были возраст и пол, получали сопоставимое количество радиоактивного препарата, полученного с помощью генератора. Для каждого участника были получены 2D-изображения всего организма и щитовидной железы. В дополнение к стандартному энергетическому окну (140,5 кэВ ± 7,5%) также были получены данные в окнах с меньшей (117 кэВ ± 10%) и большей (170 кэВ ± 10%) энергией. Мониторинг основных показателей жизнедеятельности, гематологических и биохимических параметров осуществлялся до и после введения радиофармацевтического препарата.

Результаты. Полученный с использованием циклотрона ^{99m}Tc-NaTcO$_4$ показал хорошую переносимость и одинаковый с обычно используемым ^{99m}Tc-NaTcO$_4$ уровень распределения препарата как в одном органе, так и в организме в целом. Все полученные изображения позволили поставить точный окончательный диагноз. Установленное статистически значимо большее число отсчетов в окне с большей энергией для ^{99m}Tc-NaTcO$_4$, полученного с использованием циклотрона, не влияло на качество изображения, получаемого в стандартном энергетическом окне. Разрешающая способность в стандартном энергетическом окне при использовании ^{99m}Tc, полученного с использованием циклотрона, была эквивалентна таковой при применении ^{99m}Tc, элюированного из генератора. Конкретные признаки, позволяющие констатировать различие между методами получения ^{99m}Tc, отсутствовали.

Заключение. Системное распределение, клиническая безопасность и эффективность визуализации у человека при использовании полученного с помощью циклотрона ^{99m}Tc-NaTcO$_4$ подтверждают обоснованность применения данного радиофармацевтического препарата в повседневной клинической практике в качестве эквивалента ^{99m}Tc-NaTcO$_4$, элюированного из генератора.

Ключевые слова:
циклотрон, эффективность, безопасность, натрия пертехнетат ^{99m}Tc, визуализация щитовидной железы
Источник:
Selivanova S.V., Lavallye E., Senta H., et al.
J Nucl Med. 2017; 58 (5): 791–8.
doi: 10.2967/jnumed.116.178509.
PMID: 27738005

ТЕРАПИЯ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ У ПОЖИЛЫХ ЛИЦ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Данные о применении левотироксина в ходе лечения субклинического гипотиреоза противоречивы.

Цель исследования – определить, опосредует ли назначение левотироксина положительные клинические эффекты у пациентов пожилого возраста с субклиническим гипотиреозом.

Методы. Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, в которое были включены данные 737 пациентов в возрасте не менее 65 лет с персистирующим субклиническим гипотиреозом (уровень тиреотропного гормона от 4,60 до 19,99 мМЕ/л; уровень свободного тироксина находился в пределах диапазона нормальных значений). Суммарно 368 пациентов были рандомизированы в группу, получавшую левотироксин (в стартовой дозе 50 мкг/сут или 25 мкг/сут, если масса тела была <50 кг или у пациента диагностирована ишемическая болезнь сердца) с корректировкой дозы в соответствии с уровнем тиреотропного гормона. 369 пациентов были рандомизированы в группу плацебо с имитацией корректировки дозы. Двумя первичными конечными точками были изменения на шкалах оценки симптомов гипотиреоза (Hypothyroid Symptoms score) и утомляемости (Tiredness score) исходя из данных опросника по определению изменения качества жизни, связанного с патологией щитовидной железы, в течение 1 года (диапазон каждой шкалы от 0 до 100, более высокая балльная оценка отражает более выраженную симптоматику или уровень утомляемости соответственно; минимальное клинически значимое различие составляло 9 баллов).

Результаты. Средний возраст пациентов составил 74,4 года, 396 (53,7%) пациентов были женского пола. Средний [± стандартное отклонение (СО)] уровень тиреотропного гормона на момент начала исследования составил 6,40±2,01 мМЕ/л; через 1 год данный уровень

Источник:
Stott D.J., Rodondi N., Kearney P.M., et al.
N Engl J Med. 2017; 376 (26): 2534–44.
doi: 10.1056/NEJMoa1603825.
PMID: 28402245

снизился до 5,48 мМЕ/л в группе плацебо по сравнению с 3,63 мМЕ/л в группе левотироксина (p<0,001) при медианной дозе 50 мкг. Через 1 год поле начала исследования изменений средних значений на шкалах оценки симптомов гипотиреоза [0,2±15,3 в группе плацебо и 0,2±14,4 в группе левотироксина; межгрупповое различие 0,0; 95% доверительный интервал (ДИ) от -2,0 до 2,1] или утомляемости (3,2±17,7 и 3,8±18,4 соответственно; межгрупповое различие 0,4; 95% ДИ от -2,1 до 2,9) не выявлено. По вторичным конечным точкам никаких положительных клинических эффектов не наблюдалось. Статистически значимого увеличения количества серьезных нежелательных явлений, заранее обозначенных как представляющие особый интерес, не выявлено.

Заключение. Применение левотироксина у пожилых пациентов с субклиническим гипотиреозом не связано с достижением статистически значимых положительных клинических эффектов.

ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ БРОМОКРИПТИНОМ-QR В ОТНОШЕНИИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2, У КОТОРЫХ НЕ БЫЛ ДОСТИГНУТ НАДЛЕЖАЩИЙ УРОВЕНЬ КОНТРОЛЯ ДИСГЛИКЕМИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИНСУЛИНА

Ключевые слова: бромокриптин, циркадный, дофамин, инсулинорезистентность, усилитель чувствительности рецепторов к инсулину, сахарный диабет типа 2

Источник: Chamarthi B., Cincotta A.H. Postgrad Med. 2017; 129 (4): 446–55. doi: 10.1080/00325481.2017.1315290.

PMID: 28374645

Сопутствующее использование усилителя чувствительности рецепторов к инсулину у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2), у которых не был достигнут надлежащий контроль гликемии при применении базис-болюсной инсулинотерапии, может способствовать улучшению гликемического контроля, снижая при этом потребность инсулина в будущем. Бромокриптин-QR (B-QR – быстро высвобождающийся симпатолитический агонист дофаминовых D2-рецепторов, применяемый для лечения СД2) представляет собой постпрандиальный (возникающий после приема пищи) усилитель чувствительности рецепторов к инсулину. В настоящем исследовании оценивали эффект B-QR в отношении дисгликемии у пациентов с СД2 и неоптимальным гликемическим контролем на фоне базис-болюсной инсулинотерапии в сочетании с метформином.

Материал и методы. Эффект терапии B-QR (при введении препарата раз в сутки утром) в отношении дисгликемии оценивали у 60 пациентов с СД2, принявших участие в исследовании безопасности применения циклосета (Cycloset Safety Trial), у которых уровень HbA_{1c} на момент начала исследования составлял >7% на фоне базис-болюсной инсулинотерапии в сочетании с метформином. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие B-QR (n=44) и плацебо (n=16). Период лечения исследуемым препаратом составлял 12 нед. В анализ также были включены данные подгруппы пациентов, получавших инсулин в высоких дозах [суммарная суточная доза инсулина (ССДИ) ≥70 единиц; n=36: 27 – B-QR; 9 – плацебо).

Результаты. На момент начала исследования группы пациентов были удачно подобраны. Через 12 нед лечения B-QR средний процент HbA_{1c} снизился на -0,73% по сравнению с исходным уровнем (p<0,001) и на -1,13% по сравнению с данными группы плацебо (p<0,001). В подгруппе пациентов, получавших высокие дозы инсулина, терапия B-QR обусловила снижение процента HbA_{1c} на -0,95 и -1,49 по сравнению с исходным уровнем (p<0,001) и данными группы плацебо (p=0,001) соответственно. В ходе проведения вторичного анализа эффекта терапии через 24 и 52 нед после ее начала было выявлено аналогичное влияние B-QR на уровень HbA_{1c}. Изменения уровня глюкозы натощак (УГН) и ССДИ в каждой группе лечения были статистически незначимыми. Через 12 нед у большего количества пациентов, получавших B-QR, по сравнению с плацебо, был достигнут уровень HbA_{1c} ≤7% [у 36,4%, получавших B-QR, по сравнению с 0% в группе плацебо, p=0,003 (двусторонний точный тест Фишера) для всей когорты; и у 37% по сравнению с 0%, p=0,039 (двусторонний тест) для подгруппы пациентов, получавших инсулин в высокой дозе].

Заключение. Терапия B-QR улучшает гликемический контроль у пациентов с СД2, у которых гликемия плохо контролируется метформином в сочетании с базис-болюсной инсулинотерапией, также это касается пациентов, получающих базис-болюсную инсулинотерапию в высоких дозах. Такого рода влияние на уровень гликемии не сопровождалось значимым изменением УГН, что позволяет предполагать, что механизм действия заключается в снижении уровня постпрандиальной гликемии.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНА В ГРУППЕ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН НЕ ВЛИЯЕТ НА УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ, НО СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ ЦЕПЬЮ

Источник:
Scherer T., Wolf P., Smajis S., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102 (4): 1325–32. doi: 10.1210/jc.2016-3623.
PMID: 28323986

Неалкогольная жировая болезнь печени и повышенный уровень циркулирующих аминокислот с разветвленной цепью (АКРЦ) часто выявляются при ожирении и сахарном диабете типа 2. У грызунов инсулиновая сигнализация в головном мозге контролирует секрецию триглицеридов печени и метаболизм АКРЦ. Контролирует ли инсулиновая сигнализация в головном мозге человека аналогичные метаболические пути, неизвестно.

Цель. В настоящем исследовании авторы оценивали, может ли интраназальное введение инсулина (метод, который обеспечивает преимущественное поступление инсулина в центральную нервную систему) изменять уровень липидов в печени и уровни АКРЦ в плазме крови человека.

Дизайн исследования. В Венском медицинском университете было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.

Материал и методы. В ходе исследования у 20 здоровых добровольцев мужского пола авторы оценивали, снижает ли длительное 4-недельное интраназальное введение инсулина (40 МЕ, 4 раза в сутки) уровень липидов в печени и уровень циркулирующих АКРЦ.

Основные конечные точки. Уровень липидов в печени оценивали неинвазивно с применением метода протонной магнитно-резонансной спектроскопии (^{1}H-МРС), а уровень АКРЦ определяли посредством применения газовой хромато-масс-спектрометрии в заданных временных точках.

Результаты. Длительное интраназальное введение инсулина не влияло на массу тела, индекс массы тела и уровень липидов в печени, однако снижало уровни циркулирующих АКРЦ.

Заключение. Полученные данные подтверждают предположение о том, что инсулиновая сигнализация в головном мозге контролирует метаболизм АКРЦ у человека. Таким образом, инсулинорезистентность в головном мозге может по меньшей мере частично обусловливать повышенные уровни АКРЦ, наблюдаемые при инсулинорезистентном состоянии.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ НА ОБЪЕМНУЮ ПЛОТНОСТЬ И ПРОЧНОСТЬ КОСТЕЙ У ПОЖИЛЫХ МУЖЧИН С НИЗКИМ УРОВНЕМ ТЕСТОСТЕРОНА: КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Источник:
Snyder P.J., Kopperdahl D.L., Stephens-Shields A.J., et al. JAMA Intern Med. 2017; 177 (4): 471–9. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539.
PMID: 28241231

У мужчин по мере старения наблюдаются снижение концентрации тестостерона в сыворотке крови, минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и повышение риска переломов.

Цель исследования – установить, повышает ли лечение тестостероном объемную МПКТ (оМПКТ) и оцениваемую прочность костей у пожилых мужчин с низкими уровнями тестостерона.

Материал и методы. Проведено плацебо-контролируемое двойное слепое исследование с распределением в группы методом минимизации в 9 университетских медицинских центрах США у мужчин в возрасте 65 лет и старше, у которых среднее значение 2 концентраций тестостерона составило менее 275 нг/л и которые участвовали в Исследованиях тестостерона (Testosterone Trials) в период с декабря 2011 г. по июнь 2014 г. Анализ, основанный на исследовании выборки, включающей в себя всех пациентов, первоначально отобранных для исследования, представлял собой модифицированное сравнение данных групп лечения с использованием многопараметрической линейной регрессии с поправкой на коэффициент уравновешивания, как того требует процедура минимизации. В исследовании применяли тестостерон в виде геля. Доза препарата была скорректирована таким образом, чтобы поддерживать уровень тестостерона в пределах нормального для молодых мужчин диапазона. Либо назначалось плацебо. Исследование длилось в течение 1 года.

Основные исходы. Значение оМПКТ костей позвоночника и бедренной кости определяли с использованием трехмерной количественной компьютерной томографии на момент включения в исследование и через 12 мес после его начала. Прочность костей оценивали по данным трехмерной количественной компьютерной томографии с применением анализа методом конечных

элементов. Локальную МПК оценивали с применением двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на момент включения в исследование и через 12 мес после его начала.

Результаты. В исследовании принял участие 211 человек [средний (СО) возраст 72,3 (5,9) года; 86% европеоидной расы; средний (СО) индекс массы тела 31,2 (3,4)]. Терапия тестостероном по сравнению с плацебо была связана со значимо более выраженным повышением: средних уровней оМПК трабекулярного компонента костей позвоночника (7,5%; 95% ДИ 4,8%–10,3% по сравнению с 0,8%; 95% ДИ от -1,9–3,4%; терапевтический эффект 6,8%; 95% ДИ 4,8–8,7%; p<0,001), оМПК периферического компонента костей позвоночника, оМПК трабекулярного и периферического компонентов бедренной кости и средних значений оценки прочности трабекулярного компонента костей позвоночника (10,8%; 95% ДИ 7,4–14,3% по сравнению с 2,4%; 95% ДИ -1,0–5,7%; терапевтический эффект 8,5%; 95% ДИ 6,0–10,9%; p<0,001), периферического компонента костей позвоночника, а также трабекулярного и периферического компонентов бедренной кости. Повышение уровня оцениваемой прочности было более выраженным для трабекулярного, чем для периферического компонента кости, а также для костей позвоночника по сравнению с бедренной костью. Терапия тестостероном также повышала поверхностную МПК позвоночника, но в меньшей степени, чем оМПК.

Заключение. Терапия тестостероном в течение 1 года у пожилых мужчин с низкими его уровнями статистически значимо повышала уровень оМПК и оцениваемую прочность костей: в большей степени трабекулярных костей, чем периферических; и в большей степени костей позвоночника, чем бедренной кости. Проведение более масштабного и продолжительного исследования позволило бы установить, снижает ли такого рода терапия риск переломов.

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК И ИНСУЛИНА ГЛАРГИН В ДОЗИРОВКЕ 100 ЕД НА ГИПОГЛИКЕМИЮ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ SWITCH 1

Источник:
Lane W., Bailey T.S., Gerety G., et al. JAMA. 2017; 318 (1): 33–44. doi: 10.1001/jama.2017.7115.
PMID: 28672316

Гипогликемия – достаточно часто явление у пациентов с сахарным диабетом типа 1, представляющее собой основное препятствие для достижения хорошего гликемического контроля. Тяжелая гипогликемия может привести к коме или летальному исходу.

Цель – установить, не уступает ли инсулин деглудек инсулину гларгин 100 Ед либо превосходит его по показателю снижения частоты симптомных эпизодов гипогликемии.

Дизайн исследования. Было проведено двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование не меньшей эффективности, в котором приняли участие 501 взрослый пациент не менее чем с 1 фактором риска развития гипогликемии. Лечение проводилось в 84 медицинских центрах США и 6 медицинских центрах в Польше (январь 2014 г. – 12 января 2016 г.) в виде двух 32-недельных периодов терапии: каждый состоял из 16-недельного периода титрования и 16-недельного периода поддерживающей терапии.

Методы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы: получавшую сначала инсулин деглудек 1 раз в сутки, а затем инсулин гларгин 100 Ед (n=249); получавшую инсулин гларгин 100 Ед, а затем инсулин деглудек (n=252). Внутри каждой группы пациенты были рандомизированы в подгруппы утреннего или вечернего введения препаратов в соотношении 1:1.

Основные исходы. Первичной конечной точкой была суммарная частота тяжелых или подтвержденных уровнем глюкозы в крови (<56 мг/дл) симптомных эпизодов гипогликемии в течение периода поддерживающей терапии. Вторичные конечные точки включали частоту ночных симптомных эпизодов гипогликемии и долю пациентов с тяжелой гипогликемией в ходе периода поддерживающей терапии. Критерий не меньшей эффективности для первичной конечной точки и для вторичной конечной точки (ночная гипогликемия) был определен как верхняя граница 2-стороннего 95% ДИ для отношения рисков 1,10 и менее; при подтверждении не меньшей эффективности выполнялось двустороннее статистическое тестирование для выявления превосходства.

Результаты. Из 501 рандомизированного пациента (средний возраст 45,9 года; 53,7% мужского пола) 395 (78,8%) выполнили программу исследования. В ходе периода поддерживающей терапии суммарная частота выявления симптомной гипогликемии составила 2200,9 эпизодов на 100 пациенто-лет воздействия (ПЛВ) в группе инсулина деглудек по сравнению

с 2462,7 эпизодами на 100 ПЛВ в группе инсулина гларгин 100 Ед, отношение рисков (ОР) составило 0,89 (95% ДИ 0,85–0,94; *p*<0,001 для не меньшей эффективности; *p*<0,001 для оценки превосходства; различие в частоте составило 130,31 эпизода на 100 ПЛВ; 95% ДИ -193,5–-67,16). Частота ночной симптомной гипогликемии составила 277,1 эпизодов на 100 ПЛВ в группе инсулина деглудек по сравнению с 428,6 эпизодами на 100 ПЛВ в группе инсулина гларгин 100 Ед, ОР составило 0,64 (95% ДИ 0,56–0,73; *p*<0,001 для оценки не меньшей эффективности; *p*<0,001 для оценки превосходства; различие в частоте составило -61,94 эпизод на 100 ПЛВ; 95% ДИ -83,85–-40,03). Тяжелая гипогликемия в ходе периода поддерживающей терапии имела место у меньшей доли пациентов в группе инсулина деглудек по сравнению с группой инсулина гларгин 100 Ед [10,3%, 95% ДИ 7,3–13,3% по сравнению с 17,1%, 95% ДИ 13,4–20,8% соответственно; *p*=0,002 (метод Мак-Немара); разность рисков составила -6,8%; 95% ДИ -10,8–-2,7%].

Заключение. У пациентов с сахарным диабетом типа 1, имеющим не менее 1 фактора риска гипогликемии, 32-недельная терапия инсулином деглудек по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед снижала суммарную частоту симптомных эпизодов гипогликемии.

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК И ИНСУЛИНА ГЛАРГИН В ДОЗИРОВКЕ 100 ЕД НА ГИПОГЛИКЕМИЮ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ SWITCH 2

Источник:
Wysham C., Bhargava A., Chaykin L., et al. JAMA. 2017; 318 (1): 45–56. doi: 10.1001/jama.2017.7117.
PMID: 28672317

Гипогликемия представляет серьезный риск для пациентов с сахарным диабетом типа 2, получающих инсулин, и негативно влияет на гликемический контроль.

Цель исследования – установить, опосредует ли терапия базальным инсулином деглудек меньшую частоту развития гипогликемии по сравнению с терапией инсулином гларгин в дозировке 100 Ед у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2).

Дизайн. Было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование с коррекцией до целевой величины, включавшее два 32-недельных периода терапии: каждый состоял из 16-недельного периода титрования и 16-недельного периода поддерживающей терапии. Исследование было проведено в 152 центрах в США с января 2014 г. по декабрь 2015 г. у 721 взрослого пациента с СД2 и по меньшей мере 1 фактором риска гипогликемии. Все пациенты ранее получали терапию базальным инсулином в сочетании с пероральными противодиабетическими препаратами или без них.

Методы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на группы: 1-я группа получала инсулин деглудек 1 раз в сутки, а затем инсулин гларгин в дозировке 100 Ед (*n*=361), и в группу, получавшую инсулин гларгин в дозировке 100 Ед, а затем инсулин деглудек (*n*=360). Внутри каждой группы пациенты были рандомизированы в подгруппы утреннего или вечернего введения препаратов в соотношении 1:1.

Основные исходы. Первичной конечной точкой была суммарная частота тяжелых или подтвержденных уровнем глюкозы в крови (<56 мг/дл) симптомных эпизодов гипогликемии в течение периода поддерживающей терапии. Вторичные конечные точки включали частоту ночных симптомных эпизодов гипогликемии (тяжелых или подтвержденных уровнями глюкозы в крови с 00:01 по 05:59) и долю пациентов с тяжелой гипогликемией в ходе периода поддерживающей терапии.

Результаты. Из 721 пациента [средний возраст (СО) 61,4 (10,5) года; 53,1% мужского пола] 580 (80,4%) выполнили программу исследования. В ходе периода поддерживающей терапии суммарная частота симптомной гипогликемии в группе инсулина деглудек и в группе инсулина гларгин в дозировке 100 Ед составила 185,6 по сравнению с 265,4 эпизода на 100 пациенто-лет воздействия (ПЛВ) [отношение рисков =0,70 (95% ДИ 0,61–0,80); *p*<0,001; различие -23,66 эпизодов/100 ПЛВ (95% ДИ: от -33,98 до -13,33)], а доля пациентов, у которых были выявлены гипогликемические эпизоды, составила 22,5% по сравнению с 31,6% [различие -9,1% (95% ДИ: от -13,1% до -5,0%)]. Частота ночной симптомной гипогликемии в группе инсулина деглудек и в группе инсулина гларгин в дозировке 100 Ед составила 55,2 по сравнению с 93,6 эпизода/100 ПЛВ [отношение рисков =0,58 (95% ДИ 0,46–0,74); *p*<0,001; различие -7,41 эпизода/100 ПЛВ (95% ДИ: от -11,98 до -2,85)], а доля пациентов, имевших эпизоды гипогликемии, составила 9,7% по сравнению с 14,7% [различие -5,1% (95% ДИ: от -8,1 до 2,0%)]. Доля паци-

ентов, у которых имела место тяжелая гипогликемия в ходе периода поддерживающей терапии, составила 1,6% (95% ДИ 0,6–2,7%) в группе инсулина деглудек по сравнению с 2,4% (95% ДИ 1,1–3,7%) для инсулина гларгин в дозировке 100 Ед [*p*=0,35 (тест Мак-Немара); разность рисков -0,8%; (95% ДИ от -2,2 до 0,5%)]. На протяжении всего периода терапии наблюдалось статистически значимое снижение частоты всех, а также ночных симптомных эпизодов гипогликемии при применении инсулина деглудек по сравнению с инсулином гларгин в дозировке 100 Ед.

Заключение. У пациентов с СД2, получавших инсулин и имевших не менее 1 фактора риска гипогликемии, 32-недельная терапия инсулином деглудек снижала суммарную частоту симптомных эпизодов гипогликемии по сравнению с терапией инсулином гларгин 100 Ед.

ЭФФЕКТ ЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРЫ НА УРОВНИ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРА И ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, ОСНОВАННОЕ НА ДАННЫХ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Ключевые слова: абдоминальное ожирение у женщин, электроакупунктура, жировая фракция печени, магнитно-резонансная томография, висцеральная жировая ткань

Источник: Lei H., Chen X., Liu S., Chen Z. J Altern Complement Med. 2017; 23 (4): 285–94. doi: 10.1089/acm.2016.0361.

PMID: 28394670

Накопление жира в висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и печени – важный фактор риска для здоровья женщин. Акупунктура, в том числе электроакупунктура (ЭА), применяется для лечения ожирения во всем мире. Эффект ЭА оценивается главным образом по индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Исследования, в которых оценивался эффект в отношении уменьшения объема ВЖТ и жировой фракции печени (ЖФП), немногочисленны [данные получены с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ)].

Цель исследования – решить вышеизложенную проблему.

Материал и методы. 30 пациентов были рандомизированы в 2 группы. В контрольной группе (*n*=15) не выполнялись никакие вмешательства, а пациенты следовали нормальной диете с обычным для них режимом двигательной активности. В группе лечения (*n*=15) пациентам выполняли ЭА 3 раза в неделю в течение 3 мес. Измеряли ИМТ и ОТ. ВЖТ и ЖФП определяли до и после вмешательства с помощью МРТ и программного обеспечения, прилагаемого к томографу.

Результаты. В группе, получавшей ЭА, наблюдались выраженные изменения по таким параметрам, как ИМТ (*U*=21,00, *p*<0,001), ОТ (*U*=40,50, *p*=0,002), объем ВЖТ (*U*=13,00, *p*<0,001) и среднее значение ЖФП (*U*=0,00, *p*<0,001) до и после вмешательства (все перечисленные изменения в группе лечения были явными и статистически значимыми по сравнению с таковыми в контрольной группе). Через 3 мес в группе лечения наблюдались более низкие значения: ИМТ (*W*=91,00, *p*=0,001), ОТ (*t*=4,755, *p*<0,001), объем ВЖТ (*t*=5,164, *p*<0,001) и среднее значение ЖФП (*W*=120,00, *p*=0,001) по сравнению с данными до начала лечения. В группе лечения, по сравнению с контрольной группой, объем ВЖТ снизился (*t*=60,00, *p*=0,029) через 3 мес терапии. Также через 3 мес в контрольной группе среднее значение ЖФП (*t*=-2,900, *p*=0,012) и объем ВЖТ (*W*=11,50, *p*=0,006) были выше по сравнению с исходными уровнями.

Заключение. В настоящем рандомизированном контролируемом исследовании, основанном на применении МРТ, доказано, что ЭА-терапия снижает ИМТ и ОТ, а также объем ВЖТ и ЖФП у женщин с абдоминальным ожирением.

ОТКРЫТИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО БИОДОСТУПНОГО ИНГИБИТОРА БЕНЗИМИДАЗОЛ-ДИАЦИЛГЛИЦЕРОЛ АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ 1 (DGAT), ПОДАВЛЯЮЩЕГО УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА У СОБАК С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ, А ТАКЖЕ СНИЖАЮЩЕГО ПОСТПРАНДИАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ТРИГЛИЦЕРИДОВ У ЧЕЛОВЕКА

В результате модификации ограниченного класса бензимидазольных ингибиторов кишечника DGAT1 № 1 был получен DGAT1 № 9 с хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Основные

изменения, внесенные в структуру № 1, включают биоизостерическую замену амида оксадиазолом и α,α-диметилирование карбоновой кислоты, что повысило активность и кишечную проницаемость ингибитора DGAT1. Поскольку DGAT1 экспрессируется в тонкой кишке, как № 1, так и № 9 могут снижать постпрандиальный уровень триглицеридов в ходе острых проб с пероральным введением липидов у крыс и собак. Примечательно, что, по сравнению с контролем, эффективность в отношении подавления набора массы тела у собак с алиментарным ожирением в качестве экспериментальной модели была установлена только для № 9, что позволяет сделать вывод о важности системного ингибирования DGAT1 для контроля массы тела. Начато клиническое исследование № 9, в котором было показано, что препарат успешно снижал постпрандиальный уровень триглицеридов у человека во время острой пробы с приемом пищи.

Источник:
Nakajima K., Chatelain R., Clairmont K.B., et al.
J Med Chem. 2017; 60 (11): 4657–64.
doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00173.
PMID: 28498655

МЕТАБОЛИЗМ СУБСТРАТОВ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ ВО ВРЕМЯ ГОЛОДАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ: ВЛИЯНИЕ БЛОКИРОВАНИЯ СВЯЗЫВАНИЯ ГОРМОНА РОСТА С РЕЦЕПТОРАМИ

Резистентность к инсулину и метаболическая ригидность являются характерными чертами ожирения, усиливающимися при голодании. Секреция гормона роста (ГР) повышается во время голодания, при этом ГР вызывает инсулинорезистентность.

Цель – изучить метаболические эффекты блокирования связывания гормона роста с рецепторами во время голодания у пациентов с ожирением.

Материал и методы. 9 мужчин прошли обследование в соответствии с системой случайной выборки: 1) после ночного воздержания от приема пищи (контроль); 2) после 72 ч голодания (голодавшие) и 3) после 72 ч голодания с блокировкой связывания ГР с рецепторами (пегвисомант) [голодание + антагонист ГР (аГР)]. Каждый день исследования состоял из 4-часового базального периода, после которого следовал 2-часовой гиперинсулинемичный эугликемический клэмп-тест (методика определения инсулинорезистентности) в сочетании с непрямой калориметрией, оценкой уровней обмена глюкозы и пальмитата, биопсией мышечной и жировой тканей.

Результаты. Уровни ГР повышались при голодании (p<0,01), а индуцированное голоданием снижение сывороточного уровня инсулиноподобного фактора роста I усиливал аГР (p<0,05). При голодании, независимо от аГР, усиливались липолиз и уровень окисление липидов, однако при голодании и приеме аГР наблюдалось более выраженное снижение уровня промежуточных продуктов липидного обмена в ответ на применение гиперинсулинемичного эугликемического клэмп-теста. Индуцированная голоданием инсулинорезистентность была нивелирована приемом аГР (p<0,01) преимущественно за счет снижения эндогенной выработки глюкозы (p=0,003). Голодание с приемом аГР также повышало уровни глицерола и снижало уровни контррегуляторных гормонов. Голодание статистически значимо уменьшало экспрессию антилиполитических сигналов в жировой ткани независимо от применения аГР.

Заключение. Ингибирование активности ГР во время голодания у пациентов с ожирением приводит к обратному развитию инсулинорезистентности и усиливает стимулированную инсулином супрессию промежуточных продуктов липидного обмена, что свидетельствует о роли ГР как важного регулятора: метаболизма субстратов, чувствительности к инсулину и гибкости метаболизма у пациентов с ожирением.

Источник:
Pedersen M.H., Svart M.V., Lebeck J., et al.
J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102 (4): 1340–9.
doi: 10.1210/jc.2016-3835.
PMID: 28324055

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА ГИПЕРТИРЕОЗА ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ АНТИТИРЕОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПУТЕМ СКАНИРОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРИЕМА ТЕХНЕЦИЯ

Поглощение технеция щитовидной железой (ПТЩЖ) не ингибируется антитиреоидными препаратами (АТП) и отражает уровень стимуляции щитовидной железы.

Целью исследования было спрогнозировать частоту рецидивов гипертиреоза на основании количественной оценки ПТЩЖ.

Источник:
Nakhjavani M., Abdollahi S., Farzanefar S., et al. Endocr Pract. 2017; 23 (4): 466–70. doi: 10.4158/EP161523.OR.
PMID: 28437154

Материал и методы. Из 44 изначально включенных в исследование участников программу выполнили 38 пациентов с болезнью Грейвса (продолжительность – 84±78 мес), возраст которых составлял 41,6±14,6 года. Оценка уровня ПТЩЖ была выполнена с использованием 40-секундного рентгенорадиологического исследования шеи и средостения через 20 мин после инъекции 1 мКи технеция-99m пертехнетата. Уровень ПТЩЖ определяли как процент величины активности препарата, накопленного в области щитовидной железы за вычетом фонового уровня в средостении, до счета 1мКи технеция-99m в схожих условиях поглощения. Затем прекращали терапию метимазолом и проводили наблюдение за пациентами. Оптимальное граничное значение ПТЩЖ для прогнозирования рецидива болезни Грейвса было рассчитано с помощью индекса Юдена (Youden's J statistic).

Результаты. Рецидив гипертиреоза наблюдался у 11 (28,9%) пациентов через 122±96 (диапазон: 15–290) дня после прекращения терапии АТП. Наблюдение за пациентами в стадии ремиссии осуществлялось в течение 209±81 дней (диапазон: 88–390). Уровень ПТЩЖ был статистически значимо выше у пациентов с последующим рецидивом (12,0±8,0 по сравнению с 3,9±2,0, p=0,007). Различие было статистически значимым с учетом поправки на возраст, пол, анамнестические данные о предшествующем рецидиве, продолжительность заболевания и уровни тиреотропного гормона (ТТГ) до прекращения терапии. Площадь под графиком зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (ROC-кривой) составила 0,87. Значение оптимального граничного значения ПТЩЖ для систематизации пациентов с рецидивами и ремиссиями составило 8,7, при этом чувствительность, специфичность и прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составили 73, 100, 100 и 90% соответственно (отношение шансов =10,0; 95% доверительный интервал: 3,4–29,3).

Заключение. Количественная оценка ПТЩЖ у пациентов с гипертиреозом, получающих антитиреоидную терапию, представляет собой точный и практичный метод прогнозирования рецидива заболевания после прекращения терапии АТП.

* Под физиологической комбинацией подразумевается совместное назначение пациенту инсулинов Туджео и Апидра, фармакокинетические профили которых схожи с базальной и прандиальной составляющими физиологической секреции инсулина в организме человека[5, 6, 8].

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АПИДРА® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007048/09. Торговое название препарата: Апидра® СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин глулизин. Лекарственная форма и состав: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. 1 мл раствора содержит инсулин глулизин 100 МЕ (3,49 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного, бесцветного стекла. Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®, 5 х 3 мл. Показания к применению: сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше шести лет. Способ применения и дозы: препарат Апидра® СолоСтар® следует вводить незадолго (за 0–15 минут) до приема пищи или вскоре после него. Апидра® СолоСтар® должен использоваться в схемах лечения, включающих в себя или инсулин средней продолжительности действия или длительно действующий инсулин или аналог инсулина длительного действия. Кроме этого, препарат Апидра® СолоСтар® может использоваться в сочетании с пероральными гипогликемическими средствами. Режим дозирования Апидра® СолоСтар® подбирается индивидуально. Апидра® СолоСтар® вводится или путем подкожной инъекции или путем непрерывной инфузии в подкожно-жировую клетчатку с помощью помповой системы. Препарат Апидра® СолоСтар® не должен смешиваться ни с каким другим препаратом, кроме человеческого инсулина – изофана. При использовании Апидра® СолоСтар® с помповой системой для инфузии инсулина его нельзя смешивать с другими лекарственными средствами. Противопоказания: гиперчувствительность к инсулину глулизин или к какому-либо из компонентов препарата. Гипогликемия. Особые указания: перевод пациента на новый тип инсулина или инсулин другого производителя должен осуществляться под строгим медицинским наблюдением. Кроме того, может потребоваться коррекция сопутствующей пероральной гипогликемической терапии. Использование неадекватных доз инсулина или прекращение лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза – состояний, которые являются потенциально опасными для жизни. Беременность и кормление грудью: отсутствует достаточное количество информации по использованию инсулина глулизин у беременных женщин. Назначение препарата Апидра® СолоСтар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. Побочные действия: гипогликемия, наиболее частый нежелательный эффект инсулинотерапии, может возникать в случае применения слишком высоких доз инсулина, превышающих потребность в нем. Во время лечения инсулином могут возникать местные реакции гиперчувствительности (гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции). Эти реакции обычно являются преходящими, и в норме при продолжении лечения они исчезают. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: отсутствуют специальные данные относительно передозировки инсулина глулизин. Однако при его передозировке возможно развитие гипогликемии. Эпизоды легкой гипогликемии могут быть купированы с помощью приема глюкозы или продуктов, содержащих сахар. Эпизоды тяжелой гипогликемии, во время которых пациент теряет сознание, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением 0,5–1 мг глюкагона, которое производится лицом, получившим соответствующие инструкции, или внутривенным введением декстрозы (глюкозы) медицинским работником. Если пациент не реагирует на введение глюкагона в течение 10–15 минут, необходимо также вводить декстрозу внутривенно. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство, аналог инсулина короткого действия. Код АТХ: A10AB06. Срок годности: 2 года. Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения ТУДЖЕО СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида Escherichia coli (штаммы К12), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео СолоСтар® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует 0,09 мг 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 взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы. Препарат Туджео СолоСтар® следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео СолоСтар® 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 СолоСтар® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 18 лет. Особые указания. У пациентов с 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, дизопирамид; фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропоксифен, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики; глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протеаз и атипичные нейролептики. При применении пиоглитазона 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 СолоСтар® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео СолоСтар® 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 инъекций может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни больного гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстроусваиваемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 2,5 года.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Апидра® СолоСтар®. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар®. 3. Riddle M. C. et al. Diabetes Care. 2014; 37: 2755–2762. 4. Home P. D. et al. Diabetes Care. 2015; 38 (12): 2217–2225. 5. Bolli G. B. et al. Diabetologia, 1999; 42: 1151-1167. 6. Becker R. H., et al. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2005; 113: 435–443. 7. Dreyer M. et al. Horm. Metab. Res. 2005; 37: 702–707. 8. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38: 637–643.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru.

SARU.GLU.17.02.0222

SANOFI DIABETES

Для жизни с СД 1 и 2 типа*

Туджео

инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!

Стабильный предсказуемый контроль гликемии 24 часа и более[1, 3]

Меньший риск гипогликемии по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл[2, 4, 6]

Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность гларгина[1, 5]

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА[1,7]

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл

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

* Лечение сахарного диабета у взрослых.

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

1. Инструкция по применению Туджео СолоСтар®. **2.** Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243. **3.** Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637–643. **4.** Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859–867. **5.** Gerstein H. C. et al. New Eng. J. Med. 2012; 3667: 319–328. **6.** Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217–2225. **7.** Инструкция по медицинскому применению Лантус® СолоСтар®.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Туджео СолоСтар® Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео СолоСтар®. 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 СолоСтар® - более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) - 2,70 мг, цинка хлорид - 0,19 мг (соответствует - 0,09 мг цинка), глицерол (85 %) - 20 мг, натрия гидроксид - до pH 4.0, хлористоводородная кислота - до pH 4.0, вода для инъекций - до 1,0 мл. Показания по применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином Способ применения и дозы: Единицы препарата Туджео СолоСтар® (инсулина гларгин 300 ЕД/мл) относятся только к препарату Туджео СолоСтар® и не эквивалентны другим единицам, выражающим силу действия других аналогов инсулина. Туджео СолоСтар® следует вводить подкожно в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время. При необходимости пациенты могут проводить инъекцию в течение 3 часов до или 3 часов после обычного для них времени ее проведения. С помощью шприц-ручки Туджео СолоСтар® можно вводить дозы от 1 до 80 единиц на инъекцию с шагом увеличения дозы в 1 единицу. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат Туджео СолоСтар® должен применяться один раз в сутки в сочетании с инсулином, вводимым во время приема пищи, и требует индивидуальной коррекции дозы. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Туджео СолоСтар® может применяться, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Комбинированная терапия начинается с дозы инсулина гларгина 0,2 ЕД/кг массы тела один раз в сутки и в последующем схема лечения корректируется индивидуально. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл и препарат Туджео СолоСтар® не биоэквивалентны и непосредственно не взаимозаменяемы. Переход с инсулина гларгина 100 ЕД/мл на препарат Туджео СолоСтар® может быть проведен из расчета единица на единицу, но для достижения целевого диапазона концентраций глюкозы в плазме крови может потребоваться более высокая доза препарата Туджео СолоСтар®. При переходе с применения препарата Туджео СолоСтар® на инсулин гларгин 100 ЕД/мл для снижения риска развития гипогликемии доза должна быть уменьшена (приблизительно на 20 %) с последующей корректировкой дозы при необходимости. Во время перехода на препарат Туджео СолоСтар® и в течение нескольких недель после него рекомендуется проведение тщательного метаболического мониторинга. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео СолоСтар® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином или разводить. Препарат Туджео СолоСтар® не является инсулином выбора для лечения диабетического кетоацидоза, не предназначен для внутривенного введения и не предназначен для введения с помощью инсулиновой инфузионной помпы. Во избежание возможной передачи заболеваний, передающихся через кровь, инсулиновые шприц-ручки не должны использоваться более чем одним пациентом, даже при условии замены иглы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео СолоСтар® после первого применения - 4 недели. Противопоказания: Повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков). С осторожностью: У беременных женщин (возможность изменения потребности в инсулине в течение беременности и после родов), пациентов пожилого возраста; пациентов с некомпенсированным эндокринным нарушением (такими как гипотиреоз, недостаточность аденогипофиза и коры надпочечников); при заболеваниях, сопровождающихся рвотой или диареей; при выраженном стенозе коронарных артерий или сосудов головного мозга; при пролиферативной ретинопатии (особенно если пациентам не проводилось фотокоагуляции); при почечной недостаточности; при тяжелой печеночной недостаточности. Нежелательные эффекты: Обмен веществ. Очень часто: гипогликемия. Орган зрения. Редко: нарушения зрения, ретинопатия. У пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно не получающих лечения фотокоагуляцией, эпизоды тяжелой гипогликемии могут приводить к развитию преходящей потери зрения. Иммунная система. Редко: системные аллергические реакции, Образование антител к инсулину, аллергические реакции немедленного типа на инсулин Кожа и подкожные ткани. Часто: липодистрофия (у 1–2 % пациентов). Нечасто: липоатрофия. Скелетно-мышечная и соединительная ткань. Очень редко: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: реакции в месте введения (3 – 4 %) (покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление). Редко: задержка натрия, отеки (особенно, если интенсифицированная инсулинотерапия приводит к улучшению ранее недостаточного метаболического контроля). Профиль безопасности для детей и подростков моложе 18 лет на настоящий момент не установлен. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. По истечении срока годности препарат применять нельзя. Условия отпуска: Отпускается по рецепту.
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

SARU DIA.16.04.0497

SANOFI DIABETES

Высокобелковая низкокалорийная диета с включением белковых заменителей пищи как эффективная стратегия улучшения состояния пациентов с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом

Шарафетдинов Х.Х.

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

В обзоре представлены данные сравнительных рандомизированных клинических исследований, проведенных в разных странах с участием более чем 500 пациентов, по оценке эффективности низкокалорийной высокобелковой диеты с включением заменителей пищи у людей с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом. Применение низкокалорийной высокобелковой диеты по сравнению с диетой, содержащей стандартное количества белка в рационе, в большинстве случаев оказывается более эффективным в отношении снижения массы тела, особенно за счет жирового компонента, уменьшения потери тощей массы тела, улучшения липидного и углеводного профилей, а также уменьшения чувства голода у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Такая диета способна частично или полностью нивелировать проявления метаболического синдрома, уменьшая тем самым количество пациентов, страдающих этим недугом. Важно отметить, что рекомендованный режим питания также является безопасным при долгосрочном применении и не оказывает неблагоприятного воздействия на функцию печени, почек и минерализацию костной ткани.

Ключевые слова:
заменители пищи, высокобелковая диета, ожирение, метаболический синдром, избыточная масса тела

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 17–27.
Статья поступила в редакцию: 01.09.2017. Принята в печать: 20.09.2017.

High-protein low-calorie diet with inclusion of protein meal replacements as an effective strategy for improving condition of patients with overweight, obesity and metabolic syndrome

Sharafetdinov Kh.Kh.

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The review presents data from comparative randomized clinical trials conducted in different countries, with the participation of more than 500 subjects assessing the effectiveness of a low-calorie high-protein diet that include partial meal replacement in individuals with overweight, obesity and metabolic syndrome. The use of a low-calorie high-protein diet in comparison with a diet containing a standard amount of protein in the diet is in most cases more effective in reducing body weight, especially through adipose tissue, reducing lean body weight loss, improving lipid and carbohydrate profiles, reducing hunger in subjects with overweight and obesity. Such a diet is able to partially or completely neutralize the manifestations of the metabolic syndrome, thereby reducing the number of patients suffering from this ailment. It is important to note that the recommended diet is also safe for long-term use and does not adversely affect the function of the liver, kidneys and bone mineralization.

Keywords:
meal replacement, high-protein diet, obesity, weight loss, metabolic syndrome, overweight

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 17–27.
Received: 01.09.2017. Accepted: 20.09.2017.

Избыточная масса тела и ожирение становятся все более серьезными и дорогостоящими проблемами во всем мире. По данным ВОЗ (2017), более 1,9 млрд взрослого населения планеты имеют избыточную массу тела (39%), среди них 600 млн страдают ожирением (13%) [1, 2]. При этом с 1980 по 2014 г. распространенность ожирения увеличилась более чем в 2 раза. В США ожирение выявляется у 36% населения старше 20 лет (34,3% мужчин и 38,3% женщин) [3]. В странах Европы, в том числе в России, распространенность избыточной массы тела составляет более 50% населения старше 20 лет, а ожирения – более 20% [4]. Увеличение индекса массы тела (ИМТ) является фактором риска развития таких хронических заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет типа 2 (СД2), некоторые злокачественные новообразования, что приводит к сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни пациентов, требует значительных экономических затрат [2, 5, 6].

Наряду с избыточной массой тела и ожирением неуклонно растет и распространенность метаболического синдрома (МС). Термином МС, или «синдром Х», введенным в 1988 г. профессором G. Reaven, объясняется взаимосвязь ожирения, нарушения углеводного, липидного обмена и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии с общим патогенетическим механизмом – снижением чувствительности тканей организма к действию инсулина – инсулинорезистентностью. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающими нарушения углеводного, липидного и пуринового обмена, а также артериальную гипертонию.

По данным ряда исследований, снижение избыточной массы тела позволяет существенно снизить риск развития хронических заболеваний, связанных с ожирением, улучшить их прогноз или контроль над ними [7–9].

Снижение массы тела может быть достигнуто применением диетотерапии, увеличением физической активности, назначением фармакотерапии, поведенческой терапией и хирургическим лечением (операции на желудке и кишечнике) [10, 11].

Диетотерапия является базовым методом в программах снижения массы тела и направлена на долгосрочное поддержание в организме пациента отрицательного энергетического баланса за счет ограничения калорийности рациона (обычно на 500 ккал/сут). Применение традиционных пищевых продуктов и блюд в низкокалорийной диете вызывает определенные трудности, связанные с необходимостью сбалансированного подбора макро- и микронутриентов, что не всегда возможно, и при длительном применении редуцированных диет может привести к гиповитаминозу, недостатку пищевых волокон или снижению потребления полноценного белка.

В ряде исследований показано, что белок является главным макронутриентом, ответственным за чувство насыщения. Увеличение процентного содержания белка в составе низкокалорийных диет ведет к более выраженному снижению массы тела с сохранением мышечной массы. Было показано, что даже один прием пищи с увеличенным соотношением белки/углеводы приводит к более выраженному чувству насыщения и уменьшает потребление пищи [12, 13],

что способствует более значительной потере массы тела и позволяет сохранить достигнутые результаты в долгосрочном периоде [14–16]. Увеличение содержания белка при использовании традиционных продуктов и блюд неизбежно влечет за собой повышение содержания жиров, что, в свою очередь, приводит к повышению калорийности рациона.

С целью увеличения только белкового компонента рациона диетологи с успехом применяют белковые заменители пищи (ЗП) (например, протеиновый коктейль «Формула 1» и протеиновую смесь «Формула 3», программы снижения массы тела «Herbalife», США). К преимуществам их использования относятся сбалансированный состав всех необходимых нутриентов, отсутствие больших временных затрат при приготовлении пищи и разнообразие вкусов коктейлей, а также возможность использования различных жидких сред для их разведения, что частично позволяет решить проблему приедаемости подобных продуктов.

ЗП упрощают разрабатываемые схемы потери массы тела, заменяя один или два приема пищи в день продуктом с определенным содержанием питательных веществ и калорий. В исследовании M. Flechtner-Mors и соавт. [17] показано, что включение в рацион ЗП приводило к увеличению потерь массы тела уже через 12 нед по сравнению с простым ограничением потребления любимых пищевых продуктов, а достигнутые результаты поддерживались дальнейшим употреблением ЗП в течение 4 лет.

Клинические исследования ЗП компании «Гербалайф» (США), проведенные в Германии, США, России и других странах, демонстрируют эффективность низкокалорийных диет с включением белковых ЗП в программы коррекции избыточной массы тела, ожирения и МС.

Низкокалорийная диета с высоким содержанием протеинов при избыточной массе тела и ожирении

В 2008 г. Treyzon и соавт. [18] опубликовали результаты слепого рандомизированного плацебо-контролируемого сравнительного исследования 100 амбулаторных пациентов с ожирением, находившихся на 2 изокалорийных диетах с добавлением ЗП и белкового порошка [высокобелковая диета (ВБД)] или углеводного порошка [группа сравнения – стандартная белковая диета (БД)]. ЗП применяли 2 раза в день (1 раз вместо приема пищи и 1 раз в качестве перекуса). Дополнительно в план приема пищи был включен еще 1 ЗП для индивидуализации потребления белка, а именно: 1) 2,2 г белка на 1 кг тощей массы тела (ТМТ) в день – в группе ВБД; 2) 1,1 г белка на 1 кг ТМТ – в группе БД. ТМТ была определена при помощи биоимпедансометрии (БИМ). Дефицит калорийности пищи в обеих группах составлял 500 ккал относительно расчетного показателя. Массу тела, состав тела и липидный профиль пациентов определяли до начала воздействия и сразу после 12 нед вмешательства.

В исследовании приняли участие мужчины и женщины старше 30 лет с ИМТ от 27 до 40 кг/м^2 и хорошими показателями физического здоровья. Лица, страдающие СД2 или имеющие нарушенную толерантность к глюкозе, в исследование не включались. Показано, что из 100 пациентов 85 завершили исследование полностью. Как ВБД, так и БД хорошо переносились и не вызывали развития нежелательных реакций. Через 12 нед исследования в обеих группах наблюдалось достоверное снижение массы тела по сравнению со значениями до начала воздействия. Разницы в потере массы тела между группами выявлено не было (-4,19±0,5 кг для ВБД и -3,72±0,7 кг для БД, p>0,1). Следует отметить, что, по данным БИМ, у пациентов из группы ВБД отмечено достоверно большее снижение массы тела за счет жирового компонента по сравнению с группой БД (ВБД=-1,65±0,63 кг; БД=-0,64±0,79 кг, p=0,05) (рис. 1).

В обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое снижение ТМТ (ВБД=-2,78±0,62 кг; БД=-4,06±1,74 кг, p<0,0001), достоверных различий между группами по этому показателю не выявлено. Не обнаружено достоверных различий показателей липидного обмена, а также глюкозы натощак между группами. Однако группа ВБД характеризовалась достоверным снижением холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через 12 нед по сравнению с исходными значениями. В группе БД таких различий не выявлено. Авторы полагают, что отсутствие достоверных различий между 2 группами по показателю массы тела и ИМТ может быть связано с недостаточным комплайенсом пациентов из группы БД, которые могли принимать дополнительные порции белка дома. Сохранение ТМТ в данном исследовании подтверждается более выраженной потерей массы жировой ткани в группе ВБД при одинаковой с группой БД потере фактической массы тела. Отсутствие достоверных различий между группами по показателю ТМТ может быть связано с недостаточно точной его оценкой посредством БИМ и значительными межиндивидуальными колебаниями показателя. Кроме того, по данным метаанализа 87 коротких исследований, касающихся эффективности диетотерапии с различным содержанием белков и углеводов, потребление белка более 1,05 г на 1 кг фактической массы тела способствовало сохранению дополнительных 0,6 кг мышечной массы. В вышеописанном исследовании обе диеты содержали большее количества белка, что могло нивелировать разницу в потере мышечной массы между группами ВБД и БД [18].

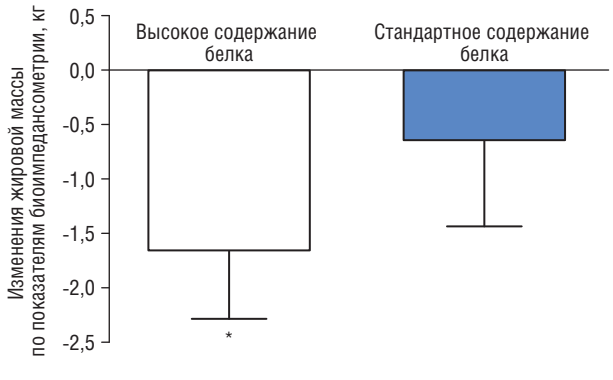


Рис. 1. Изменение жировой массы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением через 12 нед вмешательства [18]

** – p<0,001 по сравнению со значением до начала вмешательства.*

Та же группа авторов в 2010 г. [19] опубликовала результаты II этапа исследования среди пациентов, принимавших участие в исследовании [18] и завершивших его. Второй этап продолжительностью 9 мес (общая продолжительность исследования составила 1 год) характеризовался назначением ЗП 1 раз в сутки, а также дополнительным назначением белка: 1) 2,2 г белка на 1 кг ТМТ в день – в группе ВБД, 2) 1,1 г белка на 1 кг ТМТ в группе БД. Целью исследования в первую очередь стало изучение переносимости и безопасности предложенных диетических вмешательств. Поскольку в литературе имеются отдельные данные о неблагоприятном влиянии ВБД (преимущественно с увеличенным содержанием белков животного происхождения) на функцию печени, почек и экскрецию ионов кальция [20–22], исследователи оценивали не только изменения массы тела и липидный профиль, но и функцию печени, почек и минеральную плотность костной ткани перед началом исследования и через 1 год после начала исследования. Авторы сообщили, что полностью завершили исследование 70 пациентов. Обе группы имели достоверное снижение массы тела (ВБД -4,29±5,90 кг и БД -4,66±6,91 кг, p<0,01), различия между группами не были статистически значимыми. Значительное снижение уровня ХС в группе ВБД наблюдалось через 3 и 6 мес (-15,20±35,84 мг/дл, p<0,05; -10,47±30,46 мг/дл, p<0,05). Для группы БД изменения не были статистически значимыми (-4,98±25,14 мг/дл; -9,31±30,26 мг/дл, p>0,05). Концентрация ЛПНП также достоверно снижалась через 3 и 6 мес в группе ВБД, но не в группе БД. Для группы ВБД также было зафиксировано статистически значимое увеличение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (2,53±7,45 мг/дл, p<0,05) через 6 мес.

Через 12 мес после начала исследования не отмечено никаких нарушений функции печени [аспартатаминотрансфераза (АСТ) (ВБД -2,07±10,32 ЕД/л, p=0,28; БД -0,27±6,67 ЕД/л, p=0,820), аланинаминотрансфераза (АЛТ) (ВБД -1,03±10,08 ЕД/л, p=0,34; БД –2,6±12,51 ЕД/л, p=0,24), билирубин (ВБД 0,007±0,33, ЕД/л, p=0,91; БД -0,07±0,24 ЕД/л, p=0,120), щелочная фосфатаза (ЩФ) (ВБД -2,00±9,07 ЕД/л, p=0,240; БД -2,12±11,01 ЕД/л, p=0,280)], функции почек [сывороточный креатинин (ВБД -0,31±1,89 мг/дл, p=0,380; БД -0,05±0,15 мг/дл, p=0,060), азот мочевины (ВБД -1,33±4,68 мг/дл, p=0,130; БД -0,24± 3,03 мг/дл, p=0,650), 24-часовой клиренс креатинина (ВБД -0,02±0,16 мл/мин, p=0,480; БД -1,18±7,53 мл/мин, p=0,400) и экскреция кальция (ВБД -0,41±9,48 мг/24 ч, p=0,830; БД -0,007±6,76 мг/24 ч, p=0,990)] или минеральной плотности костей, определенной при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) (Dual Energy X-ray Absorptiometry – метод, используемый для определения минеральной плотности костной ткани, а также для точного измерения тощей массы тела; ВБД -0,04±0,19 г/см^2, p=0,210; БД -0,03±0,17 г/см^2, p=0,320) в обеих группах. Таким образом, исследователи доказали, что долгосрочное применение ЗП с высоким содержанием белка эффективно в отношении снижения массы тела и улучшения липидного профиля у взрослых пациентов с ожирением. Длительное соблюдение рекомендованного пищевого режима не оказывает неблагоприятного влияния на функцию печени и почек, а также на минеральную плотность костной ткани.

В России [23] проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности ВБД у пациентов в возрасте от 21 года до 60 лет с избыточной массой тела и ожирением I–II степени. Исследование проводилось в 2 этапа длительностью по 3 мес в 3 группах пациентов.

Для модификации рационов использовались белковые ЗП: протеиновый коктейль «Формула 1» и протеиновая смесь «Формула 3» производства компании «Herbalife» (США).

В группе заменителя пищи – ГЗП (n=30) на I этапе пациенты получали 2 белковых ЗП в составе низкокалорийного рациона (15–25% белков, 30% жиров, 45–55% углеводов): 2 основных блюда заменялись 2 приемами протеинового коктейля «Формула 1» (26 г сухого вещества, смешанного с 250 мл обезжиренного молока, за 1 прием пищи), а к 2 перекусам добавлялась протеиновая смесь «Формула 3» (6 г на каждый прием пищи). На протяжении II этапа исследования проводилась замена 1 приема пищи на протеиновый коктейль «Формула 1», приготовленный на молоке, и в 1 прием пищи добавляли 6 г протеиновой смеси «Формула 3».

В группе ВБД (n=30) на I этапе пациенты получали 2 белковых ЗП в составе низкокалорийного рациона (25–35% белков, 25–30% жиров, 40% углеводов): 2 основных блюда заменялись 2 приемами протеинового коктейля «Формула 1» (26 г сухого вещества, смешанного с 250 мл обезжиренного молока, за 1 прием пищи) с добавлением протеиновой смеси «Формула 3» (6 г за 1 прием пищи) и в 2 перекуса добавлялась протеиновая смесь «Формула 3» (6 г за 1 прием). На протяжении II этапа исследования проводилась замена 1 приема пищи на протеиновый коктейль «Формула 1», приготовленный на молоке, и в 2 приема пищи добавляли протеиновую смесь «Формула 3» (6 г за 1 прием).

Пациенты контрольной группы (n=30) получали стандартную низкокалорийную диету (НКД: 15% белков, 30% жиров, 55% углеводов калорийности рациона). Калорийность диет на I этапе составляла 1600–1700 ккал/сут, а на II этапе энергетическая ценность всех рационов была на 500 ккал ниже индивидуальной потребности.

Оценка эффективности применения в составе НКД белковых ЗП (группа ВБД) в течение 6 мес продемонстрировала достоверно более выраженное снижение ИМТ у пациентов с ожирением и избыточной массой тела: уже с 20-й нед наблюдения ИМТ был достоверно ниже, чем в группе сравнения (27,9±2,76 и 28,7±2,02 кг/м^2 соответственно, p=0,04). К концу периода наблюдения среднее значение ИМТ стало достоверно ниже и в группе ГЗП (27,9±2,6 кг/м^2) по сравнению с контрольной группой. На 24-й неделе ИМТ групп ГЗП и ВБД также достоверно различались (27,9±2,6 и 27,2±2,7 кг/м^2 соответственно, p=0,015), что свидетельствует о большей эффективности влияния ВБД на динамику массы тела в отдаленном сроке наблюдения (рис. 2).

Следует отметить, что снижение массы тела по результатам изменения показателей БИМ у пациентов группы ВБД было преимущественно за счет жирового компонента

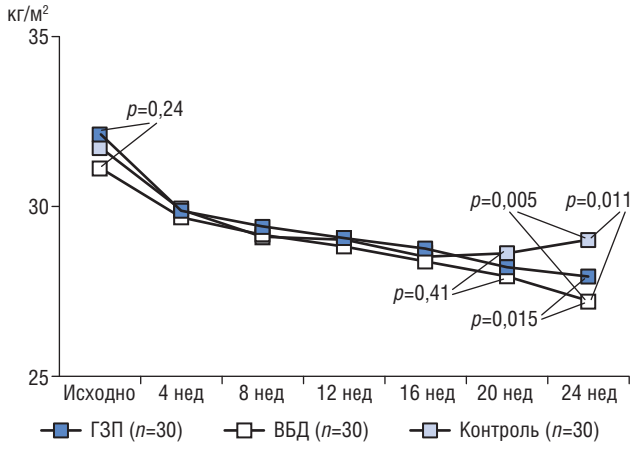


Рис. 2. Динамика индекса массы тела у пациентов исследуемых групп [23]

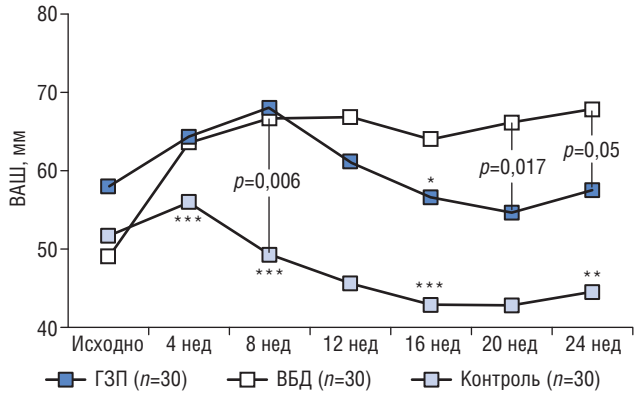


Рис. 3. Динамика Визуальной аналоговой шкалы насыщения (ВАШ) в исследуемых группах [23]

** – p=0,05; ** – p=0,01; *** – p=0,001.*

(в среднем на 10,8 кг), ТМТ при этом не изменялась, а к концу исследования наблюдалась тенденция к росту показателя. Редукция массы в остальных группах сопровождалась нежелательным сокращением ТМТ (в среднем на 1,3 и 1,1 кг). Об уменьшении висцеральных жировых отложений в группе ВБД также свидетельствовало более выраженное уменьшение окружности талии на 24-й неделе по сравнению с пациентами, которым назначался стандартный низкокалорийный рацион (86,0±8,7 и 92,5±9,2 см соответственно, *p*=0,013).

При оценке биохимического профиля на 12-й и 24-й неделях во всех группах наблюдалось снижение уровня ХС, триглицеридов (ТГ), ЛПНП, глюкозы и инсулина. Следует отметить, что у пациентов, получавших белковые ЗП, наблюдалась также четкая тенденция к нормализации показателей липидного и углеводного обмена по сравнению с группой пациентов, которым назначалась стандартная НКД.

Анализ динамики выраженности ощущения голода и насыщения, проведенный по аналоговым шкалам, показал, что в течение первых 2 мес во всех группах отмечалось выраженное снижение чувства голода с некоторым ростом его к 20-й неделе и последующим достоверным снижением в группах ВБД и ГЗП. У пациентов группы сравнения к концу срока наблюдения был зафиксирован достоверный рост чувства голода (29,56±11,38 мм, *p*=0,008). В группе ВБД, несмотря на исходно более выраженное чувство голода, отмечалось максимальное снижение этого показателя до 24,6±12,6 мм, обусловленное, по-видимому, высоким содержанием белка в рационе. За первый месяц применения режимов калорической редукции во всех исследуемых группах наблюдался рост чувства насыщения, наиболее выраженный у пациентов группы ВБД. Однако в конце 2-го месяца чувство насыщения пациентов группы сравнения достоверно снизилось (в среднем до 45,7±5,8 мм), в то время как в группах ГЗП и ВБД наблюдалась тенденция к его росту (в среднем до 68±20,3 и 66,7±24,0 мм, *p*=0,006). К 12-й неделе наблюдения у пациентов группы ГЗП также появилась тенденция к снижению чувства насыщения в среднем до 61,1±21,4 мм, достигшего уровня достоверности к 16-й неделе наблюдения. С 20-й недели различия уровней насыщаемости групп ГЗП и ВБД стали статистически значимыми (54,6±23,06 и 66,1±15,98 мм соответственно) и оставались таковыми до конца периода наблюдения (рис. 3).

В 2016 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного в Китае Chen и соавт. [24], целью которого стала оценка эффективности ВБД у пациентов с избыточной массой тела (в том числе с ожирением) и гиперлипидемией. В исследовании приняли участие пациенты обоего пола в возрасте 18–65 лет с ИМТ 25–35 кг/м² и гипертриглицеридемией (от 1,7 до 5,4 ммоль/л). Основными критериями исключения были СД2, уровень глюкозы натощак ≥7,0 ммоль/л, перенесенные хирургические вмешательства, направленные на снижение массы тела, и прием гиполипидемических средств и/или препаратов для снижения массы тела. Отобранных пациентов рандомизировали в 2 группы: ВБД (2,2 г белка на 1 кг/сут) и БД (1,1 г белка на 1 кг/сут). Обе группы получали белковый ЗП 2 раза в день в течение 12 нед.

Для оценки эффективности предложенных методов коррекции массы тела определяли изменение массы тела, соотношение талия/бедро, процентное содержание жировой ткани, уровни липидов, глюкозы и инсулина в крови, показатели функции печени и почек.

Из 108 отобранных участников исследование полностью завершил 101 пациент. В обеих группах наблюдалось достоверное снижение массы тела по сравнению с исходными данными через 4, 8 и 12 нед. Через 12 нед потеря массы тела составила 3,38±2,65 кг для группы ВБД и 2,72 ±2,84 кг для группы БД. Исследователи продемонстрировали, что, несмотря на большее значение средней потери массы тела в группе ВБД через 12 нед, разница между группами не достигла статистической значимости. Следует отметить, что группа ВБД характеризовалась достоверно более выраженным снижением соотношения талия/бедро (-0,03±0,03 против -0,01±0,04; *p*<0,05). Уровень ТГ снижался в обеих группах на 4-й и 12-й неделе исследования, однако разница между группами не была достоверной. Общий ХС и ХС ЛПНП

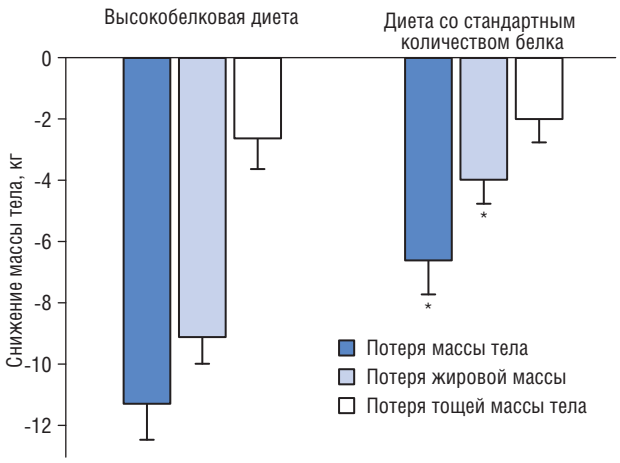


Рис. 4. Потеря массы тела, жировой и тощей массы тела у субъектов с метаболическим синдромом после 12 мес применения высокобелковой диеты (*n*=31) и диеты со стандартным количеством белка (*n*=43) [27]

** – p<0,001 между группами.*

был значительно ниже по сравнению с начальным уровнем в группе ВБД, но не БД на 4-й и 12-й неделях. При исследовании функционального состояния печени (АЛТ, АСТ, общий и непрямой билирубин), почек (азот мочевины, креатинин и мочевая кислота) на 4-й и 12-й неделе достоверных различий по сравнению с исходными значениями, а также между группами не выявлено. Полученные данные продемонстрировали эффективность ВБД с применением ЗП у пациентов с гиперлипидемией, приводящей к более выраженному уменьшению соотношения талия/бедро по сравнению с диетой, содержащей стандартное количество белка.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать применение белковых ЗП, предназначенных для контроля массы тела, сбалансированных по нутриентному составу и энергетической ценности, в пролонгированных программах по редукции массы тела с целью повышения эффективности низкокалорийных диет и улучшения качества жизни у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Важно отметить, что рекомендованный режим питания безопасен при долгосрочном применении и не оказывает неблагоприятного воздействия на функцию печени, почек и минерализацию костной ткани.

Низкокалорийная диета с высоким содержанием протеинов при метаболическом синдроме

Применение низкокалорийных ВБД, по данным ряда авторов, эффективно не только для снижения массы тела как таковой, но и в лечении МС и СД2 [17, 25, 26]. Результаты ряда исследований, касающихся изучения эффективности белковых ЗП в составе НКД при МС, представлены ниже.

Flechtner-Mors и соавт. [27] провели рандомизированное исследование эффективности 2 вариантов НКД: ВБД (1,34 г белка на 1 кг массы тела) и рациона со стандартным количеством белка СКБ (0,8 г белка на 1 кг массы тела) в течение 1 года у пациентов с избыточной массой тела и МС. В исследовании приняли участие 110 мужчин и женщин в возрасте 25–75 лет с ИМТ от 27 до 45 кг/м^2 и наличием 3 и более критериев МС (согласно критериям Американской ассоциации кардиологов), включающих: 1) окружность талии ≥102 см для мужчин и ≥88 см для женщин; 2) уровень триглицеридов ≥1,7 ммоль/л (150 мг/дл); 3) уровень ХС ЛПВП <1,03 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин; 4) артериальное давление ≥130/≥85 мм рт.ст. и 5) уровень глюкозы натощак ≥5,5 ммоль/л (100 мг/дл). В первые 3 мес исследования (период снижения массы тела) группа ВБД получала 2 приема пищи в виде ЗП («Herbalife», Германия), 1 традиционный прием пищи и 2 перекуса (продукция «Herbalife», Германия), через 3 мес (период поддержания массы тела) пациенты из данной группы получали 1 прием ЗП, 2 традиционных приема пищи и 2 перекуса. Группа СКБ в течение первых 3 мес получала 3 традиционных приема пищи и 2 традиционных перекуса, в течение последующих 9 мес 1 традиционный прием пищи заменялся приемом ЗП. Дефицит калорийности обоих рационов составлял 500 ккал/сут.

Авторы сообщили, что из 110 пациентов завершили исследование только 74 (67,2%).

Снижение массы тела наблюдалось в обеих группах среди пациентов, вовлеченных в исследование, через 3 мес: 7,36±4,59 кг для ВБД и 4,80±3, 98 кг для СКБ; через 12 мес: 8,96±6,38 кг для ВБД и 6,41±5,40 кг для СКБ. Разница между группами была статистически значимой. При анализе изменения массы тела только у пациентов, завершивших исследование полностью, снижение массы тела было более выражено и составило через 12 мес 11,81±6,76 кг в группе ВБД и 6,92±6,36 кг в группе СКБ. Следует отметить, что через 12 мес потеря массы тела за счет жировой ткани, исследованной при помощи БИМ, в группе ВБД была достоверно выше, чем в группе СКБ. Снижение ТМТ было одинаковым в обеих группах (рис. 4).

Редукция массы тела сопровождалось уменьшением окружности талии, более выраженным в группе ВБД. При анализе биохимических показателей было выявлено, что через 12 мес диетотерапии в обеих группах снизилось содержание С-реактивного белка (маркер воспаления), более выраженное в группе ВБД. Уровни глюкозы натощак, инсулина и гликированного гемоглобина постепенно уменьшались у пациентов обеих групп, однако снижение уровня гликированного гемоглобина было достоверно более выражено в группе ВБД. Уровни ТГ, ХС достоверно снижались в обеих группах по сравнению с исходными значениями, однако в группе ВБД эти изменения были более выраженными. Следует отметить, что изменения относительных и абсолютных показателей специфических метаболических параметров через 12 мес были небольшими и, следовательно, ограничивающими их клиническую значимость. При оценке функциональной активности почек выявлено достоверное повышение уровня азота мочевины в группе ВБД, что связано с увеличенным потреблением белков. Уровень креатинина умеренно снизился в обеих группах, но оставался при этом в пределах нормальных значений. Уровни АЛТ, АСТ, ЩФ и γ-глутамилтрансферазы также значительно не менялись.

Формула 1

Сбалансированная Еда в стакане

- 17 Г НАТУРАЛЬНОГО БЕЛКА*
- БОЛЕЕ 20 ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ
- ПОЛЕЗНАЯ КЛЕТЧАТКА
- ВСЕГО 200 ККАЛ*

*ПРИ ПРИГОТОВЛЕНИИ 250 МЛ МОЛОКА 1,5% ЖИРНОСТИ

HERBALIFE
СБАЛАНСИРОВАННОЕ
ПИТАНИЕ

В начале исследования все пациенты, вовлеченные в исследование, имели как минимум 3 из 5 признаков МС. Через 12 мес после начала диетотерапии 64,5% (*n*=20) в группе ВБД и 34,8% (*n*=15) в группе СКБ не имели достаточных для постановки диагноза 3 признаков МС. Разница между группами была достоверной.

В другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Тайване, Lee и соавт. [28] продемонстрировали эффективность ВБД с применением ЗП в отношении потери массы тела у пациентов с МС. В исследовании приняли участие 75 пациентов обоего пола с признаками МС: ИМТ ≥25, окружность талии ≥90 у мужчин или ≥80 у женщин, уровень ТГ ≥150 мг/дл и имеющих по крайней мере 1 из следующих признаков: ХС ЛПВП <40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин; артериальное давление ≥135/85 мм рт.ст.; уровень глюкозы натощак >100 мг/дл. В течение 12 нед пациенты обеих групп следовали плану низкокалорийной диеты (суточная калорийность рациона составляла 1500 ккал для мужчин и 1200 ккал для женщин) с заменой 2 приемов пищи высокобелковыми ЗП (протеиновый коктейль «Формула 1») и 1 приемом традиционной пищи. В группе ВБД дополнительно использовался протеиновый порошок («Формула 3») для достижения необходимого уровня потребления белка в рационе. Пациенты группы СКБ применяли аналогичный по органолептическим свойствам порошок, содержащий мальтодекстрин. Для оценки эффективности 2 типов диетических вмешательств оценивали изменения массы тела, липидный и углеводный профиль, а также функцию почек в начале исследования и сразу после его окончания (через 3 мес). Кроме того, исследователи оценивали комплайенс пациентов путем измерения оставшейся массы ЗП. Потребление ЗП ≥70% расценивалось как хороший комплайенс. Через 12 нед в обеих группах наблюдалось достоверное снижение массы тела, ИМТ, окружности талии, массы жировой ткани и тощей массы тела. В обеих группах значительно снизились уровни ТГ и инсулина, а уровень ЛПВП повысился. Однако межгрупповые различия приведенных показателей не были статистически значимыми. Экскреция ионов кальция не изменилась по сравнению с первоначальными значениями в обеих группах, межгрупповых различий также не выявлено. Важно отметить, что у пациентов с хорошим комплайенсом редукция жировой ткани была достоверно более выражена в группе ВБД по сравнению с группой СКБ. Авторы объясняют одинаковую эффективность 2 диет некоторыми отличиями в дизайне исследования (в большинстве исследований, посвященных изучению эффективности ВБД, в том числе в описанных выше, разница в содержании белка между ВБД и СКБ составляла не менее 15%, в то время как в данной работе авторы указали на разницу примерно в 10%), что, по мнению авторов, особенно в условиях плохого комплайенса (<70%), привело к нивелированию различий между двумя группами.

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о возможности снижения массы тела и увеличения чувствительности к инсулину за счет изменения макронутриентного качества диеты. Показано, что уменьшение калорийности пищи и увеличение содержания в рационе определенных макронутриентов, особенно ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК-3), могут способствовать улучшению состояния пациентов с МС. Так, интервенционные исследования пациентов, находящихся на диете с уменьшенным содержанием калорий, обогащенной белками [29, 30] и ПНЖК-3 [31], продемонстрировали уменьшение гиперлипидемии и гипертензии у пациентов с МС. Кроме того, в проспективном эпидемиологическом наблюдении продемонстрировано, что потребление рыбы может предотвратить развитие резистентности к инсулину [32].

Учитывая вышеизложенное, в Тайване [33] было проведено рандомизированное параллельное открытое контролируемое исследование среди 143 женщин в возрасте старше 40 лет с МС [ИМТ ≥24 и ≤35 кг/м^2; обхват талии (ОТ) ≥80 см]; и 2 или более признаками МС (согласно критериям МС, принятым в Тайване): низкий уровень ХС ЛПВП <50 мг/дл у женщин, гипертензия (артериальное давление ≥135/85 мм рт.ст.), высокий уровень глюкозы (>100 мг/дл) и гипертриглицеридемия (ТГ≥150 мг/дл). Целью исследования было определить эффективность ВБД, а также диеты с содержанием ПНЖК-3 в отношении улучшения состояния пациентов с МС. Пациенты, страдающие СД2, сердечно-сосудистыми болезнями, заболеваниями почек, печени и эндокринной системы, а также пациенты, принимающие антигипертензивные, гиполипидемические, гипогликемические средства или ПНЖК-3 в исследование не включались. Участники исследования были разделены на 4 группы: 1-я группа в течение 12 нед получала стандартную НКД (1500 ккал/сут), 2-я группа – НКД с высоким содержанием белковых ЗП (ВБД) (производства «Herbalife», США), 3-я группа получала вариант низкокалорийной диеты с добавлением 10 капсул рыбьего жира (ДЖК) (Herbalifeline; «Herbalife») в день, которые соответствуют 2130 мг ПНЖК-3 (1280 мг эйкозапентаеновой кислоты и 850 мг докозагексаеновой кислоты), а 4-я – НКД и комбинацию белковых ЗП + капсулы рыбьего жира (ВБД+ДЖК). Для оценки выбранных методов воздействия на течение МС исследователи определяли динамику антропометрических данных, метаболический профиль, воспалительный ответ и комплексный Z-балл, отражающий степень тяжести МС и включающий 5 критериев. Из 143 женщин с МС, включенных в 12-недельное исследование, полностью завершили его 136 участниц. Спустя 12 нед авторы наблюдали уменьшение массы тела (на 2,3–6,2 кг) и ОТ (на 6,5–9,6 см) во всех группах. ИМТ снижался достоверно в группах ВБД, ДЖК и ВБД+ДЖК, но не в группе НКД. Кроме того, наблюдалось достоверное уменьшение процентного содержания андроидного жира в группе ДЖК и гиноидного жира в группе ВБД. При оценке метаболического статуса выявлено, что уровень глюкозы натощак и после приема пищи достоверно уменьшился в группах ДЖК и ВБД+ДЖК, во всех 4 группах наблюдалось снижение уровня инсулина натощак. Уровень ТГ также значительно снизился во всех группах, кроме группы, получавшей НКД. В постинтервенционный период было выявлено значительное уменьшение ХС ЛПНП (138,1±35,9 против 117,3±31,8 мг/дл, *p*=0,012) в группе ВБД+ДЖК и ХС ЛПВП (54,6±10,9 против 48,0±9,2 мг/дл, *p*=0,014) в группе ВБД. Индекс ИР HOMA-IR [показатель модели гомеостаза для оценки резистентности к инсулину,

определяемый по формуле: инсулин натощак (мкЕД/моль) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5] значительно улучшился во всех 4 группах, а уровни интерлейкина-6 и С-реактивного белка достоверно снизились в группах ДЖК и ВБД+ДЖК. После проведенного исследования комплексный Z-балл значительно уменьшился во всех 4 группах, а уровень выздоровления в группах НКД, ВБД, ДЖК и ВБД+ДЖК составил соответственно 38,9% (14/36), 66,7% (20/30), 71,4% (25/35) и 62,9% (22/35). Исследование продемонстрировало, что назначение НКД в комбинации с белковыми ЗП способствует уменьшению тяжести МС у женщин и увеличивает уровень выздоровления почти в 2 раза по сравнению с назначением только НКД [33].

Заключение

По результатам приведенных исследований можно заключить, что ВБД может быть более эффективной в лечении ожирения и МС по сравнению с НКД с обычным содержанием белка. Увеличение содержания в рационе белка и уменьшение углеводов при контролируемом потреблении жира способствуют снижению содержания жировой массы и сохранению ТМТ у пациентов с ожирением и МС. Диетотерапия с применением высокобелковых ЗП может стать эффективной стратегией для предотвращения или устранения метаболических нарушений и ассоциированных с ожирением заболеваний.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шарафетдинов Хайдерь Хамзярович – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры диетологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
E-mail: sharafandr@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Arroyo-Johnson C., Mincey K.D. Obesity Epidemiology Worldwide // Gastroenterol. Clin. North Am. 2016. Vol. 45, N 4. P. 571–579.

2. WHO. Obesity and overweight [Electronic resource] // WHO. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ (accessed: 04.07.2017)

3. Ogden C.L. et al. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011–2014 // NCHS Data Brief. 2015. N 219. P. 1–8.

4. Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States. Methodology and summary (2013) [Electronic resource]. 2017. URL: http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/physical-activity/publications/2013/country-profiles-on-nutrition,-physical-activity-and-obesity-in-the-53-who-european-region-member-states.-methodology-and-summary-2013 (accessed: 04.07.2017)

5. Tremmel M. et al. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2017. Vol. 14, N 4. P. 435.

6. Withrow D., Alter D.A. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity: The direct healthcare costs of obesity // Obes. Rev. 2011. Vol. 12, N 2. P. 131–141.

7. Hamer J., Warner E. Lifestyle modifications for patients with breast cancer to improve prognosis and optimize overall health // Can. Med. Assoc. J. 2017. Vol. 189, N 7. P. E268–E274.

8. Kwagyan J. et al. Obesity and cardiovascular diseases in a high-risk population: evidence-based approach to CHD risk reduction // Ethn. Dis. 2015. Vol. 25, N 2. P. 208–213.

9. Toouli J. et al. Глобальные практические Рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Ожирение. 2009. [Electronic resource]. URL: http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-russian-2009.pdf (дата обращения: 14.08.2017).

10. Yumuk V. et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults // Obes. Facts. 2015. Vol. 8, T 6. P. 402–424.

11. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации // Cons. Medicum. 2013. № 4. P. 79–86.

12. Latner J.D., Schwartz M. The effects of a high-carbohydrate, high-protein or balanced lunch upon later food intake and hunger ratings // Appetite. 1999. Vol. 33, N 1. P. 119–128.

13. Porrini M. et al. Weight, protein, fat, and timing of preloads affect food intake // Physiol. Behav. 1997. Vol. 62, N 3. P. 563–570.

14. Dumesnil J.G. et al. Effect of a low-glycaemic index–low-fat–high protein diet on the atherogenic metabolic risk profile of abdominally obese men // Br. J. Nutr. 2001. Vol. 86, N 5. P. 557–568.

15. Skov A.R. et al. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999. Vol. 23, N 5. P. 528–536.

16. Westerterp-Plantenga M.S. et al. High protein intake sustains weight maintenance after body weight loss in humans // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004. Vol. 28, N 1. P. 57–64.

17. Flechtner-Mors M. et al. Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese patients: four-year results // Obes. Res. 2000. Vol. 8, N 5. P. 399–402.

18. Treyzon L. et al. A controlled trial of protein enrichment of meal replacements for weight reduction with retention of lean body mass // Nutr. J. 2008. Vol. 7, N 1. doi: 10.1186/1475-2891-7-23.

19. Li Z. et al. Protein-enriched meal replacements do not adversely affect liver, kidney or bone density: an outpatient randomized controlled trial // Nutr. J. 2010. Vol. 9. P. 72.

20. Knight E.L. et al. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency // Ann. Intern. Med. 2003. Vol. 138, N 6. P. 460–467.

21. Skov A.R. et al. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999. Vol. 23, № 11. P. 1170–1177.

22. Schwingshackl L., Hoffmann G. Comparison of high vs. normal/low protein diets on renal function in subjects without chronic kidney dis-

ease: a systematic review and meta-analysis // PloS One. 2014. Vol. 9, N 5. P. e97656.

23. Гаппарова, К. М. и др. Влияние низкокалорийных диет с включением белковых заменителей пищи на антропометрические и клинико-биохимические показатели у больных ожирением // Вопр. диетологии. 2011. Т. 1, № 1. С. 24–30.

24. Chen W. et al. The effect of protein-enriched meal replacement on waist circumference reduction among overweight and obese chinese with hyperlipidemia // J. Am. Coll. Nutr. 2016. Vol. 35, N 3. P. 236–244.

25. Noakes M. et al. Meal replacements are as effective as structured weight-loss diets for treating obesity in adults with features of metabolic syndrome // J. Nutr. 2004. Vol. 134, N 8. P. 1894–1899.

26. Li Z. et al. Long-term efficacy of soy-based meal replacements vs an individualized diet plan in obese type II DM patients: relative effects on weight loss, metabolic parameters, and C-reactive protein // Eur. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 59, N 3. P. 411–418.

27. Flechtner-Mors M. et al. Enhanced weight loss with protein-enriched meal replacements in subjects with the metabolic syndrome // Diabetes Metab. Res. Rev. 2010. Vol. 26, N 5. P. 393–405.

28. Lee K. et al. Efficacy of low-calorie, partial meal replacement diet plans on weight and abdominal fat in obese subjects with metabolic syndrome: a double-blind, randomised controlled trial of two diet plans - one high in protein and one nutritionally balanced // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63, N 2. P. 195–201.

29. Tortosa A. et al. Mediterranean diet inversely associated with the Incidence of metabolic syndrome: The SUN prospective cohort // Diabetes Care. 2007. Vol. 30, N 11. P. 2957–2959.

30. Clifton P.M., Bastiaans K., Keogh J.B. High protein diets decrease total and abdominal fat and improve CVD risk profile in overweight and obese men and women with elevated triacylglycerol // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2009. Vol. 19, N 8. P. 548–554.

31. Lien L.F. et al. Effects of PREMIER lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome // Hypertension. 2007. Vol. 50, N 4. P. 609–616.

32. Feskens E.J. et al. Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study // Diabetes Care. 1995. Vol. 18, N 8. P. 1104–1112.

33. Su H.-Y. et al. A calorie-restriction diet supplemented with fish oil and high-protein powder is associated with reduced severity of metabolic syndrome in obese women // Eur. J. Clin. Nutr. 2015. Vol. 69, N 3. P. 322–328.

REFERENCES

1. Arroyo-Johnson C., Mincey K.D. Obesity Epidemiology Worldwide. Gastroenterol Clin North Am. 2016; 45 (4): 571–9.

2. WHO: Obesity and overweight [Electronic resource]. WHO. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

3. Ogden C.L., et al. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011–2014. NCHS Data Brief. 2015; (219): 1–8.

4. Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States. Methodology and summary (2013). 2017. http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/physical-activity/publications/2013/country-profiles-on-nutrition,-physical-activity-and-obesity-in-the-53-who-european-region-member-states.-methodology-and-summary-2013.

5. Tremmel M., et al. Economic burden of obesity: A systematic literature review. Int J Environ Res Public Health. 2017; 14 (4): 435.

6. Withrow D., Alter D.A. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity: The direct healthcare costs of obesity. Obes Rev. 2011; 12 (2): 131–41.

7. Hamer J., Warner E. Lifestyle modifications for patients with breast cancer to improve prognosis and optimize overall health. Can Med Assoc J. 2017; 189 (7): E268–74.

8. Kwagyan J., et al. Obesity and cardiovascular diseases in a high-risk population: evidence-based approach to CHD risk reduction. Ethn Dis. 2015; 25 (2): 208–13.

9. Toouli J., et al. WGO Global Guideline Obesity. 2009. http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-russian-2009.pdf (in Russian)

10. Yumuk V., et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015; 8 (6): 402–24.

11. Treatment of morbid obesity in adults. National clinical recommendations. Consilium Medicum. 2013; (4): 79–86. (in Russian)

12. Latner J.D., Schwartz M. The effects of a high-carbohydrate, high-protein or balanced lunch upon later food intake and hunger ratings. Appetite. 1999; 33 (1): 119–28.

13. Porrini M., et al. Weight, protein, fat, and timing of preloads affect food intake. Physiol Behav. 1997; 62 (3): 563–70.

14. Dumesnil J.G., et al. Effect of a low-glycaemic index – low-fat--high protein diet on the atherogenic metabolic risk profile of abdominally obese men. Br J Nutr. 2001; 86 (5): 557–68.

15. Skov A.R., et al. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. Int J Obes Relat Metab Disord J. 1999; 23 (5): 528–36.

16. Westerterp-Plantenga M.S., et al. High protein intake sustains weight maintenance after body weight loss in humans. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004; 28 (1): 57–64.

17. Flechtner-Mors M., et al. Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese patients: four-year results. Obes Res. 2000; 8 (5): 399–402.

18. Treyzon L., et al. A controlled trial of protein enrichment of meal replacements for weight reduction with retention of lean body mass. Nutr J. 2008; 7 (1): 23.

19. Li Z., et al. Protein-enriched meal replacements do not adversely affect liver, kidney or bone density: an outpatient randomized controlled trial. Nutr J. 2010; 9: 72.

20. Knight E.L., et al. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. Ann Intern Med. 2003; 138 (6): 460–7.

21. Skov A.R., et al. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999; 23 (11): 1170–7.

22. Schwingshackl L., Hoffmann G. Comparison of high vs. normal/low protein diets on renal function in subjects without chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2014; 9 (5): e97656.

23. Gapparova K.M., et al. The effect of low-calorie diets with inclusion of protein food substitutes on the anthropometric and clinico-biochemical indices in obese patients. Voprosy dietologii [Nutrition]. 2011; 1 (1): 24–30. (in Russian)

24. Chen W., et al. The effect of protein-enriched meal replacement on waist circumference reduction among overweight and obese chinese with hyperlipidemia. J Am Coll Nutr. 2016; 35 (3): 236–44.

25. Noakes M., et al. Meal replacements are as effective as structured weight-loss diets for treating obesity in adults with features of metabolic syndrome. J Nutr. 2004; 134 (8): 1894–9.

26. Li Z., et al. Long-term efficacy of soy-based meal replacements vs an individualized diet plan in obese type II DM patients: relative effects on weight loss, metabolic parameters, and C-reactive protein. Eur J Clin Nutr. 2005; 59 (3): 411–8.

27. Flechtner-Mors M., et al. Enhanced weight loss with protein-enriched meal replacements in subjects with the metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Rev. 2010; 26 (5): 393–405.

28. Lee K., et al. Efficacy of low-calorie, partial meal replacement diet plans on weight and abdominal fat in obese subjects with metabolic syndrome: a double-blind, randomised controlled trial of two diet plans - one high in protein and one nutritionally balanced. Int J Clin. Pract. 2009; 63 (2): 195–201.

29. Tortosa A., et al. Mediterranean Diet Inversely Associated With the Incidence of Metabolic Syndrome: The SUN prospective cohort. Diabetes Care. 2007; 30 (11): 2957–59.

30. Clifton P.M., Bastiaans K., Keogh J.B. High protein diets decrease total and abdominal fat and improve CVD risk profile in overweight and obese men and women with elevated triacylglycerol. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009; 19 (8): 548–54.

31. Lien L.F., et al. Effects of PREMIER lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome. Hypertens Dallas Tex. 1979; 2007; 50 (4): 609–16.

32. Feskens E.J., et al. Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. Diabetes Care. 1995; 18 (8): 1104–12.

33. Su H.-Y., et al. A calorie-restriction diet supplemented with fish oil and high-protein powder is associated with reduced severity of metabolic syndrome in obese women. Eur J Clin Nutr. 2015; 69 (3): 322–8.

Оптимальная фиксированная низкодозированная комбинация глибенкламида и метформина

Кривошеева А.А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

Сахарный диабет типа 2 (СД2) – глобальная проблема мирового здравоохранения. Клинические исследования показывают, что ранняя сахароснижающая терапия уменьшает риск развития осложнений. Управление СД2 можно облегчить, применяя комбинированную терапию сахароснижающими препаратами в одной таблетке. Это позволяет пациентам принимать меньше таблеток в день, улучшая их приверженность лечению и обеспечивая хорошую эффективность терапии с низким уровнем побочных эффектов. Все это продемонстрировано при приеме комбинированного низкодозированного препарата глибенкламида и метформина. Пероральная комбинированная терапия, которая учитывает 2 основных патогенетических механизма: инсулинорезистентность и β-клеточную дисфункцию, – является проверенным средством улучшения гликемического контроля. Данная терапия связана с заметно улучшенным контролем гликемии при более низких дозах метформина и глибенкламида, низким риском гипогликемии и отсутствием увеличения массы тела.

Ключевые слова:
глибенкламид, метформин, фиксированная комбинация низких доз сахароснижающих препаратов, сахарный диабет типа 2

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 28–36.
Статья поступила в редакцию: 20.09.2017. Принята в печать: 10.10.2017.

Optimal fixed low-dose combination of glibenclamide and metformin

Krivosheeva A.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is a global problem of world health. Clinical studies show that early glucose-lowering therapy reduces the risk of complications, and recommend the use of lifestyle changes along with the initial combination therapy. Management of T2DM can be can be facilitated by using combinations of low doses of drugs in a single tablet, allowing patients to take fewer tablets per day, which can lead to improved patient compliance, and also provide good efficacy with low side effects, as demonstrated when taking Glibenclamide and Metformin. Oral combination therapy, which takes into accountthe two major pathogenetic mechanisms, insulin resistance and beta-cell dysfunction, is a proven means of improving glycemic control. This therapy is associated with significantly improved control of glycemia at lower doses of Metformin and Glibenclamide, a low risk of hypoglycemia and a lack of weight gain.

Keywords:
Glibenclamide, Metformin, fixed-dose combination of low-dose glucose-lowering drugs, diabetes mellitus type 2

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 28–36.
Received: 20.09.2017. Accepted: 10.10.2017.

Сахарный диабет типа 2 (СД2) – глобальная проблема мирового здравоохранения. Согласно последнему докладу Международной федерации диабета, во всем мире страдают СД 415 млн человек (8,8% взрослого населения). В 2015 г. на СД было потрачено 11,6% общего объема расходов на здравоохранение в мире. Кроме того, ожидается, что к 2040 г. число людей с СД превысит 642 млн [1].

За последние несколько десятилетий улучшилось понимание патофизиологии СД2, включающей 11 основных дефектов [2], что привело к разработке и выходу на рынок новых классов сахароснижающих препаратов (рис. 1). Тем не менее с каждым годом заболеваемость СД2 увеличивается.

Управление СД2 является комплексным, сложным и прогрессивным. Несмотря на множество вариантов лечения, гипергликемия по-прежнему плохо контролируется.

Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) [3] и Американская диабетическая ассоциация (ADA) [4] поддерживают поэтапный, прогрессивный подход к фармакотерапии. Рекомендуемый начальный подход к управлению СД2 включает изменение образа жизни и монотерапию метформином [3, 4]. Согласно рекомендациям ADA, если целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) не достигается или изначально его уровень превышает 9%, терапию интенсифицируют добавлением второго сахароснижающего препарата. Затем через 3 мес, если целевые показатели не достигнуты, рекомендована тройная терапия. В дальнейшем при отсутствии эффекта можно использовать комбинированную инъекционную терапию, включающую базальный инсулин [4]. AACE, как и Российская ассоциация эндокринологов, рекомендует начальное комбинированное управление СД2 двумя препаратами при уровне HbA_{1c} >7,5% (рис. 2) [3, 5].

Метформин

Наиболее часто назначаемый препарат первой линии для лечения пациентов СД2 из-за его относительной безопасности, низкой стоимости и благоприятного воздействия на уровень глюкозы в крови и сердечно-сосудистую смертность [6, 7]. Однако механизм его действия до конца не выяснен. Считается, что сахароснижающие эффекты метформина опосредуются за счет подавления продукции глюкозы в печени при активизации АМФ-активированной протеинкиназы АМФК-зависимых [8–10] и АМФК-независимых путей [11–13]. Метформин подавляет выработку глюкозы в печени и улучшает чувствительность тканей к инсулину [14, 15]. Метформин хорошо переносится, эффективно снижает уровни HbA_{1c} (до 2%) оказывает благоприятное влияние на массу тела, не увеличивает риск развития гипогликемии [14, 15]. Следует отметить, что метформин – один из немногих препаратов, продемонстрировавших значительное уменьшение макрососудистых осложнений и смертности, связанных с СД. В Британском проспективном исследовании (UKPDS) было доказано, что терапия метформином по сравнению с традиционной терапией значительно снижает риск всех осложнений диабета на 32%, инфаркта миокарда – на 39%,

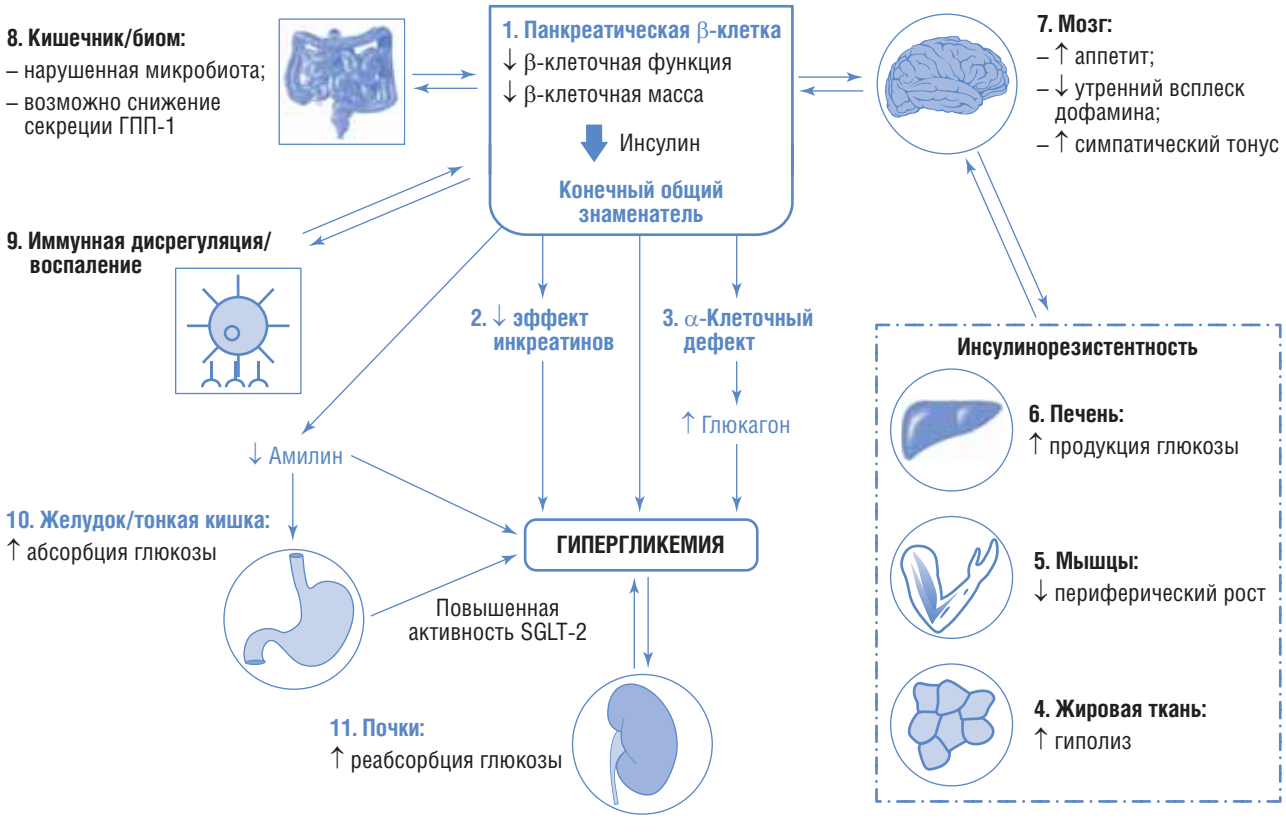


Рис. 1. 11 патогенетических звеньев развития сахарного диабета

смертности от диабета – на 42%, общей смертности – на 36% [16, 17]. Эти эффекты сохранялись в течение всего 10-летнего наблюдения [16].

В метаанализе 35 клинических испытаний метформин продемонстрировал устойчивый гликемический контроль в монотерапии, обеспечивая снижение HbA_{1c} на 1,12% [95% доверительный интервал (ДИ) -0,92–1,32] по сравнению с плацебо [18]. Помимо гликемического контроля метформин имеет ряд дополнительных эффектов.

Метформин приводит к улучшению липидограммы: снижению уровней липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, повышению уровня липопротеинов высокой плотности, перераспределению жира, и прежде всего он уменьшает висцеральную жировую ткань [19]. Результаты исследований показывают, что метформин благоприятно влияет на эндотелиальную дисфункцию, гемостаз, окислительный стресс, обладает антитромботическими свойствами, снижая агрегацию тромбоцитов. Имеются данные о кардиопротекторном действии препарата в отношении ишемического реперфузионного повреждения после инфаркта миокарда. Также вероятен противораковый эффект метформина: AMPK, активированный с помощью метформина ингибирует mTOR (треонин-серин-протеинкиназу), ингибируя пролиферацию опухолевых клеток и препятствуя их росту. В последнее время появились новые данные о влиянии метформина на микробиоту кишечника [20].

Таким образом, потенциальные эффекты метформина еще до конца не изучены, что открывает новые горизонты в лечении не только СД, но и других заболеваний.

Производные сульфонилмочевины

Наиболее широко используются как дополнение к терапии метформином в течение многих лет, имеют доказанную эффективность и безопасность, а также низкую стоимость [21].

Производные сульфонилмочевины (СМ) стимулируют секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы, связываясь с рецептором сульфонилмочевины-1, который является частью АТФ-зависимого калиевого канала Kir 6,2. В сахароснижающем действии препаратов СМ выделяют 2 основных механизма: панкреатическое действие, основанное на стимуляции секреции эндогенного инсулина, и экстрапанкреатическое – за счет повышения чувствительности клеток к инсулину, увеличения числа и аффинности инсулиновых рецепторов. В качестве монотерапии СМ эффективны препараты, снижающие уровень глюкозы: гликемии натощак на 36–72 мг/дл, а уровня HbA_{1c} – на 1–2% [22]. Однако они связаны со значительным риском развития гипогликемии и увеличением массы тела.

Кроме того, существуют опасения относительно кардиоваскулярной безопасности СМ. Однако в ходе исследования ADOPT, при котором сравнивали терапию метформином, розиглитазоном и глибенкламидом в отношении гликемического контроля, не продемонстрировано никаких статистических различий между группами в отношении результатов лечения [23]. В UKPDS, ADVANCE, ACCORD, в которых СМ использовали в интенсивных сахароснижающих группах, также не выявлено повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [24–27]. В исследовании UKPDS было отмечено снижение уровня HbA_{1c} на фоне применения глибенкламида с 7,9 до 7% и риска развития осложнений: микрососудистых, инфаркта миокарда, ретинопатии, альбуминурии.

Фиксированная комбинация глибенкламида и метформина

Из-за сложной патофизиологии, ответственной за метаболические нарушения при СД2, комбинированная терапия может потребоваться на очень ранних стадиях.

Пациенты с СД2 часто подвержены полипрагмазии не только потому, что им приходится принимать несколько сахароснижающих препаратов, но и из-за дополнительной терапии сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертонию, дислипидемию и т.д. [28]. В исследовании «Диабет и старение», в котором анализировали данные более 46 тыс. пациентов с СД2 в США, среднее количество назначенных лекарств составляло 4,2, причем 14% пациентов принимали более 7 препаратов [29]. Аналогично большое количество лекарственных средств использовали пациенты в исследованиях UKPDS и 2D BARI [30, 31]. Учитывая значительную полифармацию, необходимо улучшать приверженность пациентов при управлении СД2, а терапия фиксированными комбинациями препаратов в одной таблетке может способствовать соблюдению режима дозирования препаратов и улучшению результатов терапии.

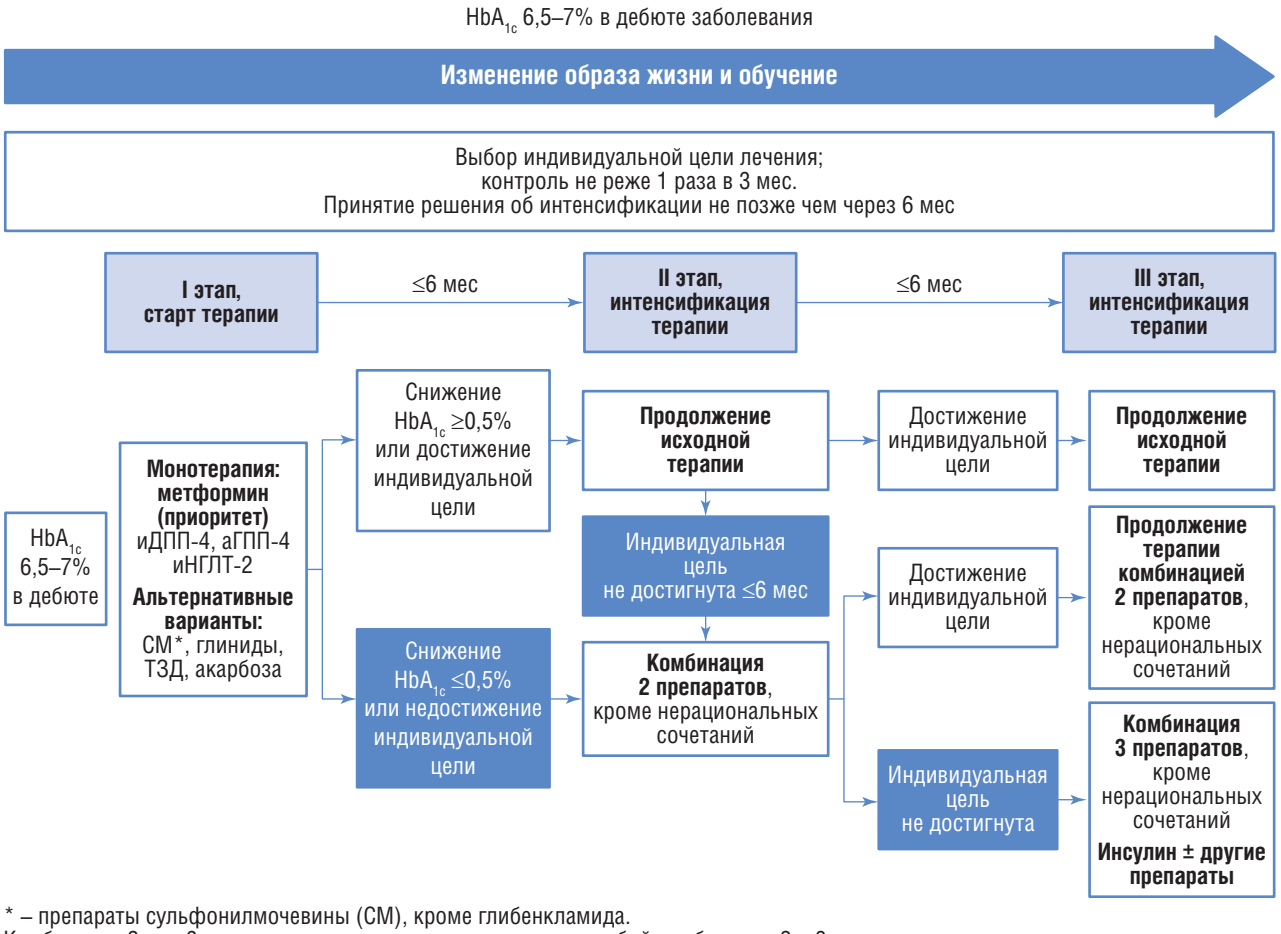
Использование такой формы лекарственных препаратов упрощает режим лечения, уменьшая количество таблеток. Исследования показывают, что адгезия препаратов улучшается при введении одной таблетки в сутки по сравнению с приемом нескольких таблеток [32–37]. Бóльшие улучшения в гликемическом контроле также были продемонстрированы при использовании фиксированных комбинаций по сравнению с теми же препаратами, которые были назначены в виде отдельных таблеток [33].

Современные фиксированные сахароснижающие комбинации легко переносятся, просты в назначении, требуют минимального титрования дозы и связаны с низким риском гипогликемии, поэтому требуют менее частого контроля уровня глюкозы в крови.

Управление СД2 можно облегчить с помощью комбинаций низких доз препаратов в одной таблетке, позволяя пациентам принимать меньше таблеток в день, что может привести к улучшению приверженности пациентов, а также обеспечить хорошую эффективность с низким уровнем побочных эффектов, что продемонстрировано при приеме глибенкламида и метформина.

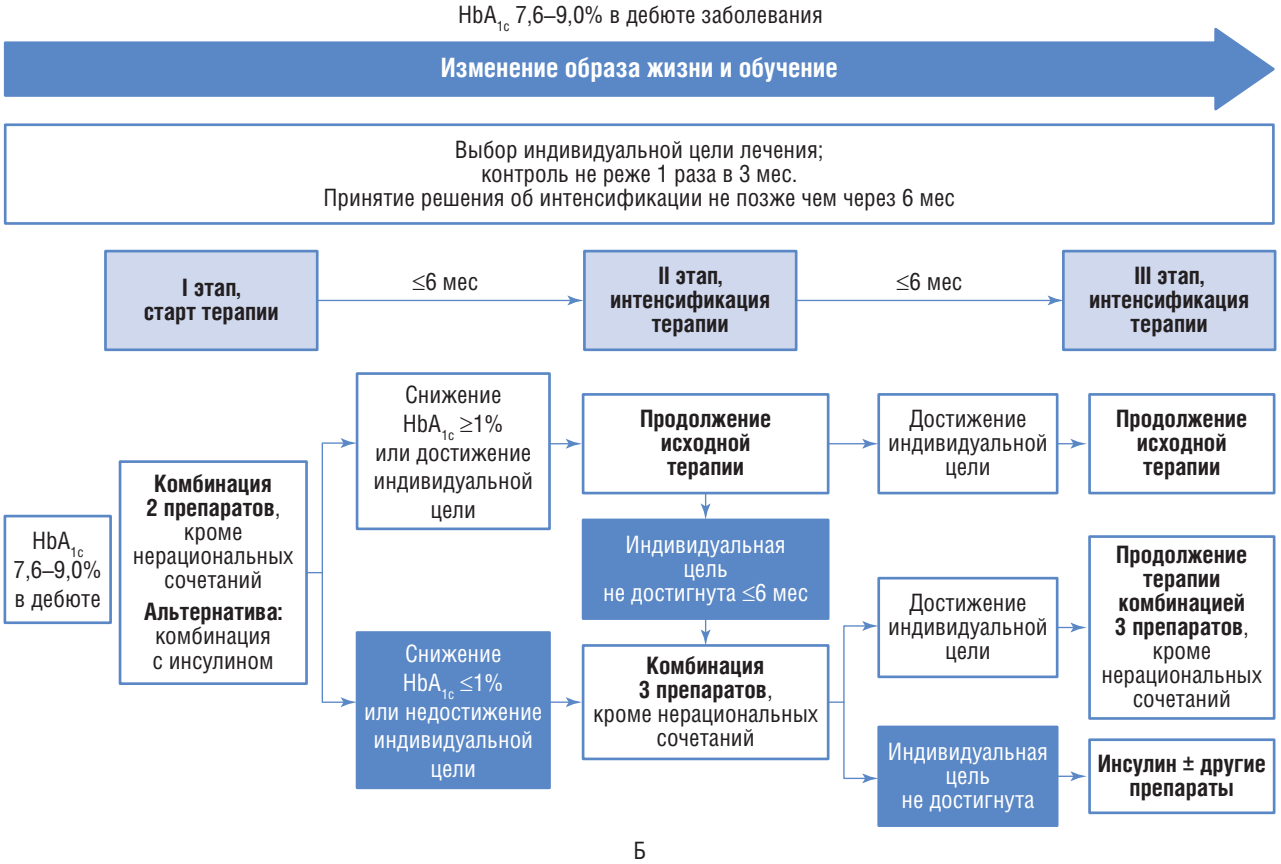
Комбинация этих препаратов влияет на основные патогенетические механизмы развития СД2: на инсулинорезистентность и β-клеточную дисфункцию, будучи проверенным средством улучшения гликемического контроля.

После результатов исследования UKPDS, которые продемонстрировали повышенный риск смертности, связанной



* – препараты сульфонилмочевины (СМ), кроме глибенкламида.
Комбинация 2 или 3 препаратов может включать инсулин; в любой комбинации 2 и 3 препаратов рекомендуется использовать метформин при отсутствии противопоказаний.

А



Б

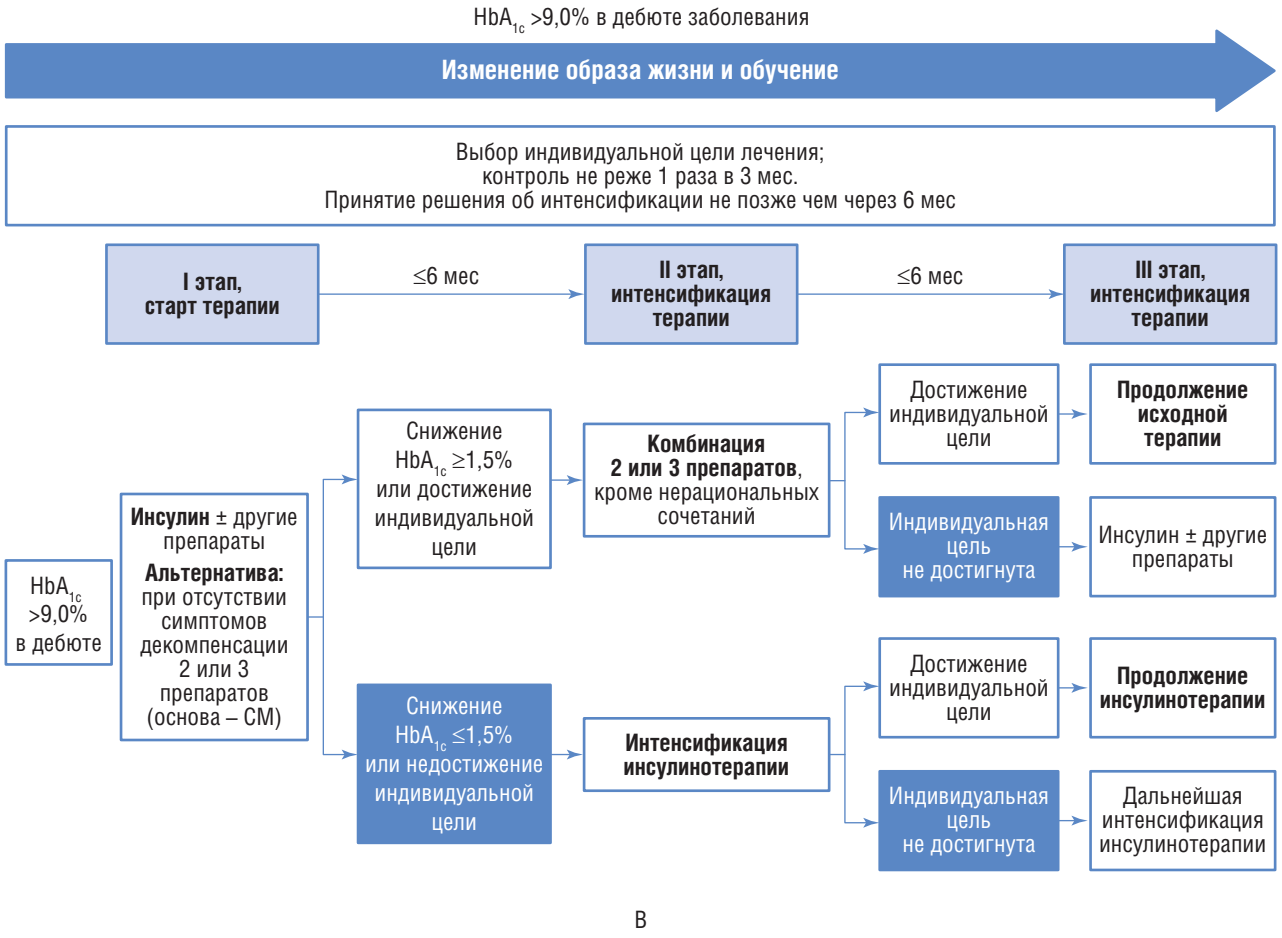


Рис. 2. Алгоритмы терапии больных сахарным диабетом

А – в этой клинической ситуации начинать лечение можно с монотерапии. Метформин назначается как препарат первого ряда. При непереносимости или противопоказаниях к метформину могут быть назначены в качестве монотерапии средства с минимальным риском гипогликемий (иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2); при наличии ожирения и артериальной гипертензии предпочтительны аГПП-1 и иНГЛТ-2 в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического артериального давления, иНГЛТ-2 оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако они не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начинать терапию с альтернативных классов сахароснижающих препаратов. Эффективным считается темп снижения HbA_{1c}≥0,5% за 6 мес наблюдения; Б – в данной ситуации начинать лечение рекомендуется с комбинации 2 сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни; В – данная ситуация характеризует выраженную глюкозотоксичность, для снятия которой необходимо начинать инсулинотерапию (или применение комбинации инсулина с пероральных сахароснижающих препаратов), в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии. Если в дебюте заболевания определяется уровень HbA_{1c}>9,0%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. Эффективным считается темп снижения HbA_{1c}≥1,5% за 6 мес наблюдения.

с СД, и смертности от всех причин у пациентов, получающих комбинацию метформина и СМ по сравнению с монотерапией СМ, возросла настороженность по поводу безопасности данной комбинации [17]. В национальном датском ретроспективном исследовании [38] сравнивали риски сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов, получавших различные секретагоги в комбинации с метформином. Было доказано, что прием глибенкламида с метформином не ассоциирован с повышенным риском. Полученные в данном исследовании результаты, указывающие на аналогичный риск у пациентов, получающих глибенкламид и глимепирид при их применении в комбинации с метформином, согласуются с данными, полученными Pantalone и соавт., об отсутствии различий в риске смертности у пациентов, получавших различные комбинации секретагогов и метформина [39].

Проведенные исследования фиксированной комбинации глибенкламида и метформина продемонстрировали заметное улучшение гликемического контроля при более низких дозах метформина и глибенкламида по сравнению с монотерапией, совместном приеме метформина и СМ. При более высоком исходном уровне HbA_{1c} отмечено большее снижение уровня HbA_{1c} в диапазоне от 1,3 до 2,4% при терапии данной фиксированной комбинацией [40–42].

Исследование, проведенное М.Б. Анциферовым и соавт., показало, что из 60 пациентов, находящихся на

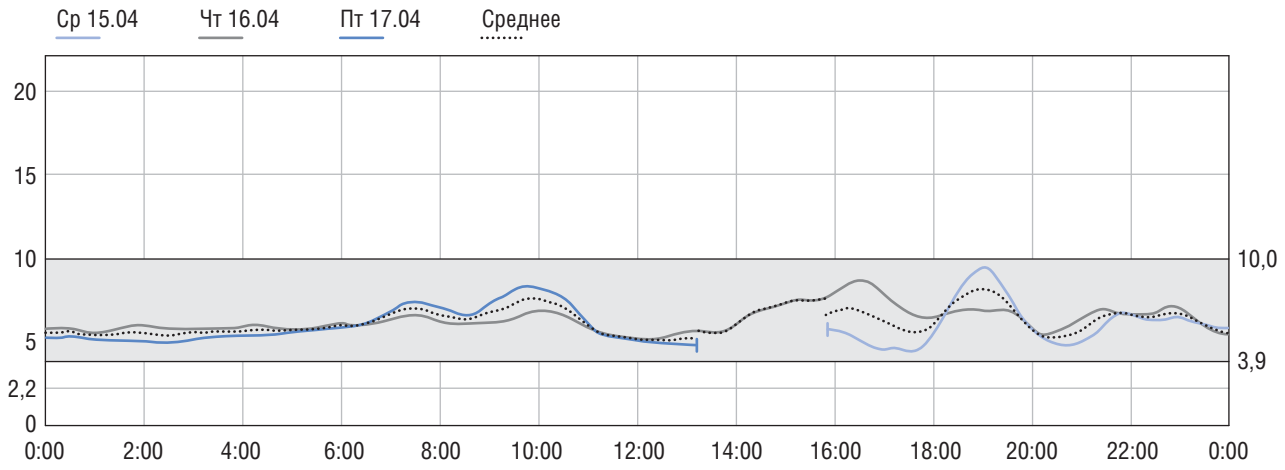


Рис. 3. Данные суточного мониторинга глюкозы крови

терапии фиксированной комбинацией глибенкламида и метформина, у 5 были отмечены эпизоды легкой гипогликемии, верифицированные измерением уровня гликемии, но они были связаны с несоблюдением режима лечения: пропуском приема пищи или внеплановой физической нагрузкой. Тяжелых гипогликемий не зарегистрировано. Несмотря на улучшение гликемического контроля на фоне приема комбинированного препарата глибенкламид/метформин, не отмечалось увеличения массы тела: средний индекс массы тела составлял 30,6±3,8 кг/м^2 до начала исследования и 30,3±3,9 кг/м^2 в конце исследования. Более чем у половины больных (33 чел.) даже была выявлена тенденция к снижению массы тела [43]. Эти данные подтверждают хорошую переносимость комбинированного препарата.В исследовании L. Blonde и соавт. 91% пациентов не отмечали симптомов гипогликемии или серьезных побочных явлений, не было достоверного увеличения массы тела при длительном (52 нед) применении комбинированного препарата глибенкламида и метформина [44].

Фиксированная комбинация удобна для пациентов: она повышает приверженность к терапии, к тому же низкая стоимость и меньший риск побочных эффектов уменьшают затраты на лечение [45].

В заключение приведем **клинический пример** применения фиксированной низкодозированной комбинации глибенкламида и метформина в условиях реальной клинической практики.

Пациентка Г., 55 лет, наблюдается у эндокринолога по поводу СД2 в течение 5 лет. Находится на терапии глибенкламид 2,5 мг/метформин 400 мг, 1 таблетка 2 раза в день. На этом фоне гликемия натощак – 6,1 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 8,3 ммоль/л, HbA_{1c} – 6,9% (целевой уровень для данной пациентки). Результаты суточного мониторинга глюкозы крови представлены на рис. 3.

По результатам проведенного исследования были получены следующие результаты: среднее значение гликемии составило 6,1 ммоль/л, наименьший уровень гликемии – 4,4 ммоль/л, максимальный уровень – 9,4 ммоль/л. За период мониторинга все значения гликемии были в пределах целевого диапазона. Приведенные данные подтверждают не только эффективность данной комбинации препаратов (при терапии фиксированной комбинацией глибенкламида и метформина в низких дозировках были достигнуты целевые индивидуальные показатели углеводного обмена у конкретной пациентки), но и абсолютную безопасность терапии (по результатам мониторинга не зафиксировано эпизодов гипогликемии). Пациентка отменила, что прием препарата не вызвал никаких побочных и нежелательных эффектов (ранее на фоне приема метформина в дозе 2000 мг она отмечала побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, что и послужило поводом для отмены препарата).

В заключение хотелось бы отметить: учитывая многофакторность и прогрессирующее течение СД2, необходима ранняя комбинированная сахароснижающая терапия для достижения адекватного гликемического контроля и профилактики развития осложнений. Применение фиксированной низкодозированной комбинации глибенкламида и метформина влияет на основные патогенетические механизмы, лежащие в основе СД2,приводя к эффективному снижению гликемии с низким риском развития осложнений, удобством применения и повышением приверженности пациентов лечению.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кривошеева Анна Анатольевна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва
E-mail: aa_krivosheeva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2015.

2. Schwartz S.S. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the b-Cell Centric Classification Schema // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. P. 179–186.

3. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23. P. 207–238.

4. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. S64–S74.

5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-е изд. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2017.

6. Nathan D.M. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. P. 193–203.

7. Pernicova I., Korbonits M. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. P. 143–156.

8. Zhou G. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 108. P. 1167–1174.

9. Shaw R.J. et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin // Science. 2005. Vol. 310. P. 1642–1646.

10. Fullerton M.D. et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin // Nat. Med. 2013. Vol. 19. P. 1649–1654.

11. Foretz M. et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state // J. Clin. Invest. 2010. Vol. 120. P. 2355–2369.

12. Madiraju A.K. et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase // Nature. 2014. Vol. 510. P. 542–546.

13. Miller R.A. et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP // Nature. 2013. Vol. 494. P. 256–260.

14. Gong L., Goswami S., Giacomini K.M., Altman R.B. et al. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics // Pharmacogenet. Genomics. 2012. Vol. 22. P. 820–827.

15. An H., He L. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes // J. Endocrinol. 2016. Vol. 228. P. R97–R106.

16. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. P. 1577–1589.

17. UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 854–865.

18. Hirst J.A., Farmer A.J., Ali R., Roberts N.W. et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. P. 446–454.

19. Rojas L.B., Gomes M.B. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes // Diabetol. Metab. Syndr. 2013. Vol. 5. P. 6.

20. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets // Biochem. J. 2015. Vol. 471. P. 307–322.

21. Roumie C.L., Greevy R.A., Grijalva C.G. et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes // JAMA. 2014. Vol. 311. P. 2288–2296.

22. Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus // Nat. Rev. Endocrinol. 2016. Vol. 12. P. 566–592.

23. Viberti G., Kahn S.E., Greene D.A. et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. P. 1737–1743.

24. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008 Vol. 358. P. 2545–2559.

25. ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 2560–2572.

26. Ferrannini E., DeFronzo R.A. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. P. 2288–2296.

27. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 837–853.

28. Wong H.K., Ong K.L., Cheung C.L., Cheung B.M. Utilization of glucose, blood pressure, and lipid lowering medications among people with type II diabetes in the United States, 1999–2010 // Ann. Epidemiol. 2014. Vol. 24, N 7. P. 516.e1–521.e1. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.05.001.

29. Huang E.S., Karter A.J., Danielson K.K., Warton E.M. et al. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multi-ethnic population of adult type-2 diabetes patients: the diabetes and aging study // J. Gen. Intern. Med. 2010. Vol. 25, N 2. P. 141–146. doi: 10.1007/s11606-009-1179-2.

30. Frye R.L., August P., Brooks M.M. et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, N 24. P. 2503–2515. doi: 10.1056/NEJMoa0805796.

31. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // BMJ. 1998. Vol. 317, N 7160. P. 703–713. doi: 10.1136/bmj.317.7160.703.

32. Donnan P.T., MacDonald T.M., Morris A.D. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study // Diabet. Med. 2002. Vol. 19, N 4. P. 279–284. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00689.x.

33. Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin // Diabetes Obes. Metab. 2003. Vol. 5, N 6. P. 424–431. doi: 10.1046/j.1463-1326.2003.00297.x.

34. Pan F., Chernew M.E., Fendrick A.M. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications // J. Gen.

Intern. Med. 2008. Vol. 23, N 5. P. 611–614. doi: 10.1007/s11606-008-0544-x.

35. Thayer S., Arondekar B., Harley C., Darkow T.E. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea // Ann. Pharmacother. 2010. Vol. 44, N 5. P. 791–799. doi: 10.1345/aph.1M426.

36. Cheong C., Barner J.C., Lawson K.A., Johnsrud M.T. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients // Clin. Ther. 2008. Vol. 30, N 10. P. 1893–1907. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.10.003.

37. Melikian C., White T.J., Vanderplas A., Dezii C.M. et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy // Clin. Ther. 2002. Vol. 24, N 3. P. 460–467. doi: 10.1016/S0149-2918(02)85047-0.

38. Mogensen U.M., Andersson C., Fosbol E.L., Schramm T.K. et al. Metformin in combination with various insulin secretagogues in type 2 diabetes and associated risk of cardiovascular morbidity and mortality – a retrospective nationwide study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 107, N 1. P. 104–12.

39. Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C., Wells B.J. et al. The risk of overall mortality in patients with Type 2 diabetes receiving different combinations of sulfonylureas and metformin: a retrospective analysis // Diabet. Med. 2012. Vol. 29. P. 1029–1035.

40. Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide-metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin // Diabetes Obes. Metab. 2003. Vol. 5, N 6. P. 424–431.

41. Lim P.C., Lim S.L., Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from gliclazide co-administered with metformin to pre-combined glibenclamide metformin tablets in type 2 diabetes mellitus // Med. J. Malaysia. 2012. Vol. 67, N 1. P. 21–24.

42. Duckworth W., Marcelli M., Padden M., Kellick K. et al. Improvements in glycemic control in type 2 diabetes patients switched from sulfonylurea coadministered with metformin to glyburide-metformin tablets // J. Manag. Care Pharm. 2003. Vol. 9, N 3. P. 256–262.

43. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю., Дорофеева Л.Г. Опыт использования комбинированного сахаропонижающего препарата Глибомет (глибенкламид + метформин) в практике лечения сахарного диабета типа 2 // Фарматека. 2006. № 3. С. 68–72.

44. Blonde L., Rosenstock J., Piper B.A., Henry D. 61st Session of ADA. Philadelphia, 2001. Abstr. 423-P.

45. Lim P.C., Chong C.P. What's next after metformin? Focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy // Pharm. Pract. 2015. Vol. 13, N 3. P. 606.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.

2. Schwartz S.S., et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the b-Cell Centric Classification Schema. Diabetes Care. 2016; 39: 179–86.

3. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. Endocr Pract. 2017; 23: 207–38.

4. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Diabetes Care. 2017; 40: S64–74.

5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds). Standards of specialized diabetes. 8th ed. Moscow, 2017: 112 p. (in Russian)

6. Nathan D.M., et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009; 32: 193–203.

7. Pernicova I., Korbonits M. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10: 143–56.

8. Zhou G., et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest. 2001; 108: 1167–74.

9. Shaw R.J., et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. Science. 2005; 310: 1642–6.

10. Fullerton M.D., et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. Nat Med. 2013; 19: 1649–54.

11. Foretz M., et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. J Clin Invest. 2010; 120: 2355–69.

12. Madiraju A.K., et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. Nature. 2014; 510: 542–6.

13. Miller R.A., et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. Nature. 2013; 494: 256–60.

14. Gong L., Goswami S., Giacomini K.M., Altman R.B., et al. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics. 2012; 22: 820–7.

15. An H., He L. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. J Endocrinol. 2016; 228: R97–106.

16. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359: 1577–89.

17. UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352: 854–65.

18. Hirst J.A., Farmer A.J., Ali R., Roberts N.W., et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. Diabetes Care. 2012; 35: 446–54.

19. Rojas L.B., Gomes M.B. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2013; 5: 6.

20. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. Biochem. J. 2015; 471: 307–22.

21. Roumie C.L., Greevy R.A., Grijalva C.G., et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. JAMA. 2014; 311: 2288–96.

22. Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12: 566–92.

23. Viberti G., Kahn S.E., Greene D.A., et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002; 25: 1737–43.

24. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358: 2545–59.

25. ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358: 2560–72.

26. Ferrannini E., DeFronzo R.A. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. Eur Heart J. 2015; 36: 2288–96.

27. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352: 837–53.

28. Wong H.K., Ong K.L., Cheung C.L., Cheung B.M. Utilization of glucose, blood pressure, and lipid lowering medications among people with type II diabetes in the United States, 1999–2010. Ann Epidemiol. 2014; 24 (7): 516.e1–21.e1. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.05.001.

29. Huang E.S., Karter A.J., Danielson K.K., Warton E.M., et al. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multi-ethnic population of adult type-2 diabetes patients: the diabetes and aging study. J Gen Intern Med. 2010; 25 (2): 141–6. doi: 10.1007/s11606-009-1179-2.

30. Frye R.L., August P., Brooks M.M., et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med. 2009; 360 (24): 2503–15. doi: 10.1056/NEJMoa0805796.

31. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998; 317 (7160): 703–13. doi: 10.1136/bmj.317.7160.703.

32. Donnan P.T., MacDonald T.M., Morris A.D. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabet Med. 2002; 19 (4): 279–84. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00689.x.

33. Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. Diabetes Obes Metab. 2003; 5(6): 424–31. doi: 10.1046/j.1463-1326.2003.00297.x.

34. Pan F., Chernew M.E., Fendrick A.M. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. J Gen Intern Med. 2008; 23 (5): 611–14. doi: 10.1007/s11606-008-0544-x.

35. Thayer S., Arondekar B., Harley C., Darkow T.E. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea. Ann Pharmacother. 2010; 44 (5): 791–9. doi: 10.1345/aph.1M426.

36. Cheong C., Barner J.C., Lawson K.A., Johnsrud M.T. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. Clin Ther. 2008; 30 (10): 1893–907. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.10.003.

37. Melikian C., White T.J., Vanderplas A., Dezii C.M., et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther. 2002; 24 (3): 460–7. doi: 10.1016/S0149-2918(02)85047-0.

38. Mogensen U.M., Andersson C., Fosbol E.L., Schramm T.K., et al. Metformin in combination with various insulin secretagogues in type 2 diabetes and associated risk of cardiovascular morbidity and mortality – a retrospective nationwide study. Diabetes Res Clin Pract. 2015; 107 (1): 104–12.

39. Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C., Wells B.J., et al. The risk of overall mortality in patients with Type 2 diabetes receiving different combinations of sulfonylureas and metformin: a retrospective analysis. Diabet Med 2012; 29: 1029–35.

40. Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide-metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. Diabetes Obes Metab. 2003; 5 (6): 424–31.

41. Lim P.C., Lim S.L., Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from gliclazide co-administered with metformin to pre-combined glibenclamide metformin tablets in type 2 diabetes mellitus. Med J Malaysia. 2012; 67 (1): 21–4.

42. Duckworth W., Marcelli M., Padden M., Kellick K., et al. Improvements in glycemic control in type 2 diabetes patients switched from sulfonylurea coadministered with metformin to glyburide-metformin tablets. J Manag Care Pharm. 2003; 9 (3): 256–62.

43. Antsiferov M.B., Mayorov A.Yu., Dorofeeva L.G. Experience of a combined blood sugar-lowering drug Glybomet usage (glibenclamide + metformin) in diabetes mellitus type 2 treatment. Pharmateca. 2006; (3): 68–72. (in Russian)

44. Blonde L., Rosenstock J., Piper B. A., Henry D. 61st Session of ADA. Philadelphia; 2001: Abstr. 423-P.

45. Lim P.C., Chong C.P. What's next after metformin? Focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy. Pharm. Pract. 2015; 13 (3): 606.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предиабет и впервые выявленный сахарный диабет типа 2: метаболические аспекты и гемостаз

Аметов А.С.[1], **Петрик Г.Г.**[2, 3], **Космачева Е.Д.**[2, 3], **Картавенков С.А.**[4], **Братчик А.В.**[3]

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[2] ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар
[3] ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар
[4] ООО «Фрезениус Медикал Кеа Кубань», централизованная лаборатория, Краснодар

На момент верификации диагноза сахарного диабета типа 2 (СД2) более 50% больных имеют клинические проявления атеросклероза. Между тем комплексных исследований, позволяющих оценить характер и взаимосвязи возникающих биохимических и гемостазиологических изменений на промежуточных стадиях нарушений углеводного обмена (НУО) и при впервые выявленном СД2 (ВВСД2), не проводилось.

Цель исследования – прогностическая оценка атеротромбогенного потенциала посредством выявления особенностей метаболизма и гемостаза у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), нарушением гликемии натощак (НГН) и ВВСД2 при отсутствии микро- и макрососудистых осложнений.

Материал и методы. Обследованы 200 добровольцев в возрасте 40–65 лет, считающих себя здоровыми. У 64 (32%) обследованных выявлены НУО. В соответствии с диагностическими критериями СД и других НУО сформированы 3 группы исследования: 1-я группа – 25 человек с ВВСД2, 2-я – 23 человека с НТГ, 3-я – 16 человек с НГН; контрольную группу составили здоровые добровольцы без признаков метаболически аномального фенотипа. У всех контингентов исследованы ключевые показатели углеводного, липидного, белкового, пуринового, пигментного обмена, эндотелиальной дисфункции, тромбоцитарно-плазменного гемостаза, определены связи ИМТ, объема талии (ОТ) с параметрами метаболизма и гемостаза, а последних – между собой.

Результаты и обсуждение. Повышение концентрации С-пептида, инсулина, HOMA-IR, перекисей, антиоксидантного статуса, С-реактивного белка, показателей липидного спектра, мочевой кислоты выявлено во всех контингентах. Возникающие биохимические изменения сопряжены с увеличением ИМТ, ОТ и способствуют формированию прокоагуляционного потенциала посредством развития эндотелиальной дисфункции, изменений тромбоцитопоза, увеличения функциональной активности тромбоцитов, активности VII фактора и угнетения фибринолиза.

Заключение. Сочетание метаболического синдрома с протромбогенным состоянием является основанием для включения пациентов с НТГ и НГН, наряду с ВВСД2, в группу высокого, а в случае наличия протеинурии, курения, выраженной гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии – очень высокого риска сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова:
предиабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, впервые выявленный сахарный диабет типа 2, метаболический синдром, гемостаз

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 37–50.
Статья поступила в редакцию: 04.09.2017. Принята в печать: 25.09.2017.

Prediabetes and first diagnosed diabetes 2 types: metabolic and hemostatics aspects

Ametov A.S.[1], Petrik G.G.[2, 3], Kosmacheva E.D.[2, 3], Kartavenkov S.A.[4], Bratchik A.V.[3]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow
[2] Kuban State Medical University, Krasnodar
[3] Regional Clinical Hospital # 1 named after Professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar
[4] LLC «Fresenius Medical Kea Kuban», a centralized laboratory, Krasnodar

At the moment of verification of a type 2 diabetes mellitus (DM2) diagnosis, more than 50% of patients show clinical signs of atherosclerosis. Meanwhile, there have been no complex researches that seek to enable the estimation of the character and interrelations of the biochemical and hemastaseologic changes that arise at the intermediate stages of infringement of carbohydrate exchange (ICE) and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (ND T2DM).

Aim – prognostic evaluation of atherothrombotic potential by revealing the features of metabolism and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG) and ND T2DM in the case of absence of micro- and macrovascular complications.

Methods. The study enrolled volunteers of 40 to 65 years who considered themselves healthy and who were not taking any medication. Of 200 examined individuals, 64 (32%) had ICE. In accordance with the diagnostic criteria of diabetes and other carbohydrate metabolism disorders, three groups were formed. The first, of 25 people with ND T2DM; the second, of 23 people with IGT; the third, of 16 people with IFG. The control group was healthy without signs of a metabolic abnormal phenotype. In all the contingents the following key parameters were studied: carbohydrate, lipid, protein, purine, pigment metabolism, endothelial dysfunction, and platelet-hemostasis. Connections between BMI and waist circumference (WCf) on the one hand and parameters of metabolism and hemostasis on the other were determined, as were connections between the latter two parameters themselves.

Results. Increased concentrations of C-peptide, insulin, HOMA-IR, peroxides, antioxidant status, CRP, lipid spectrum, uric acid were found in all contingents. Emerging biochemical changes are associated with an increase in BMI and WCf, and contribute to the formation of procoagulation potential through the development of endothelial dysfunction, changes in thrombocytopoiesis, increased functional activity of platelets, VII factor and inhibition of fibrinolysis.

Conclusion. The patients with NTG and NGN, along with VVSD2 who have the combination metabolic syndrome with ptothrombogenic condition could be considered as having a risk of cardiovascular events. If there are such additional to abovementioned factors as proteinuria, smoking, severe hypercholesterolemia and hypertension, the risk should be considered as very high.

Keywords:
prediabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycemia, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, hemostasis

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 37–50.
Received: 04.09.2017. Accepted: 25.09.2017.

Сахарный диабет (СД) представляет серьезную медико-социальную проблему. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), к 2015 г. в мире зарегистрировано 415 млн больных СД, предполагается, что еще у 318 млн человек имеется нарушение толерантности к глюкозе [1]. Между тем число людей, имеющих нарушения углеводного обмена (НУО), продолжает расти и, согласно прогнозу, к 2040 г. превысит 1 млрд. Наряду с глобализацией существенный вклад в значимость проблемы вносят сосудистые осложнения, ухудшающие прогноз и качество жизни больных. Атеротромбоз является ведущей причиной смерти пациентов с СД типа 2 (СД2) [2].

Традиционно возникновение макроангиопатий рассматривается как позднее осложнение СД2, развивающееся у лиц с неудовлетворительным гликемическим контролем в отсроченном периоде времени. Между тем клинический опыт свидетельствует о неабсолютной правомерности рассмотрения свойственных СД2 биохимических и гемостазиологических изменений в рамках позднего диабетического синдрома. Согласно эпидемиологическим данным, на момент верификации диагноза СД2 более 50% больных имеют атеросклеротические поражения коронарного, церебрального русла, магистральных сосудов н/конечностей [1]. Данный факт логически предполагает наличие проатерогенных изменений на этапах, предшествующих манифестным ста-

диям СД2. Однако комплексных клинических исследований, позволяющих оценить характер и взаимосвязи возникающих биохимических и гемостазиологических изменений на промежуточных стадиях НУО и при впервые выявленном сахарном диабете (ВВСД 2), нет.

Цель исследования – прогностическая оценка атеротромбогенного потенциала посредством выявления особенностей параметров метаболизма и гемостаза у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), нарушением гликемии натощак (НГН) и ВВСД2 при отсутствии микро- и макрососудистых осложнений.

Материал и методы

К участию в исследовании приглашали некурящих добровольцев в возрасте 40–65 лет, считающих себя здоровыми и не получающих никакой медикаментозной терапии. В результате обследования 200 человек у 64 (32%) выявлены НУО, соответствующие критериям включения в исследование, – наличие НТГ, НГН или ВВСД2 при отсутствии микро- и макрососудистых осложнений.

Диагноз СД2 устанавливали при сочетании двух показателей, находящихся в диабетическом диапазоне, – уровня глюкозы плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л, и/или 2-часовой (постпрандиальный) плазменный уровень гликемии ≥11,1 ммоль/л, и/или уровень HbA_{1c} ≥6,5%. В случае выявления гликемии натощак в диапазоне 6,1–6,9 ммоль/л и/или HbA_{1c} 5,7–6,4% выполнялся оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы. Выявленные промежуточные нарушения углеводного обмена (НТГ или НГН) определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2006. Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление измеряли стандартной методикой (Mancia G. и соавт., 2013). В исследование вошли пациенты, имеющие САД <140 мм рт.ст., ДАД < 90 мм рт.ст. Объем талии (ОТ), бедер (ОБ), рост и массу тела измеряли в нижнем белье и без обуви, индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела к квадрату роста в метрах (кг/м^2).

В зависимости от характера НУО были сформированы 3 группы: 1-ю группу составили 25 человек с ВВСД2, 2-ю – 23 человека с НТГ, в 3-ю вошли 16 человек с НГН. Контрольную группу составили некурящие здоровые добровольцы с нормальной массой тела при отсутствии признаков метаболически аномального фенотипа. *Критерии включения*: ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2, ОТ – у женщин <80 см, у мужчин <94 см, АД <140/90 мм рт.ст., уровни глюкозы плазмы натощак <6,1 ммоль/л, триглицеридов <1,7 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) >1,04 ммоль/л у мужчин и > 1,3 ммоль/л у женщин, HOMA-IR <2,5. Обследуемые контингенты были сопоставимы по возрасту, полу, показателям артериального давления (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, *Me* (25; 75)

Показатель	1-я группа (ВВСД2; *n*=25)	2-я группа (НТГ; *n*=23)	3-я группа (НГН; *n*=16)	Контрольная группа (*n*=21)	Значение межгрупповых различий, *p*
	1	2	3	4	
Возраст, годы	57 (53; 60)	56 (49; 58)	55 (52; 58)	53 (50; 54)	p_{1-2}=1,0 p_{1-3}=1,0 p_{1-4}=0,051 p_{2-3}=1,0 p_{2-4}=1,0 p_{3-4}=1,0
Женский пол	19	19	12	16	p_{1-2}=0,57 p_{1-3}=0,94 p_{1-4}=1,0 p_{2-3}=0,35 p_{2-4}=0,59 p_{3-4}=0,74
САД, мм рт.ст.	125 (125; 130)	125 (120; 130)	128 (120; 130)	125 (120; 125)	p_{1-2}=0,2 p_{1-3}=1,0 p_{2-4}=1,0 p_{2-3}=1,0 p_{3-4}=1,0
ДАД, мм рт.ст.	80 (80; 80)	80 (80; 80)	80 (80; 83)	80 (70; 80)	p_{1-4}=0,2 p_{1-2}=1,0 p_{1-3}=1,0 p_{1-4}=0,9 p_{2-3}=1,0 p_{2-4}=1,0 p_{3-4}=0,3

Примечание. *Здесь и далее: критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p=0,05; расшифровка аббревиатур дана в тексте.*

Лабораторные методы исследования

С целью оценки лабораторных показателей забор венозной крови осуществляли после 12-часового голодания, утром натощак с 8:00 до 9:00. Гемограмму определяли на автоматическом гематологическом анализаторе ADVIA 120 («Siemens», Германия), биохимические показатели – глюкозу плазмы натощак, общий холестерин (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды, Апо-А-, Апо-В-липопротеины, общий белок, С-реактивный белок (СРБ), креатинин, мочевину, а также суточную протеинурию и альбуминурию – колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе ADVIA 1650 («Siemens», Германия), С-пептид и инсулин – на иммунохимической системе ADVIACentaur («Siemens», Германия). Гликированный гемоглобин определяли референтной методикой на ВЭЖХ-анализаторе D-10 («Bio-RadLaboratiries», США), электрофорез белковых фракций – в геле агарозы посредством прибора Hydrasys («Sebia», Франция), эндотелин (1–21) и ФНОα – твердофазным ИФА, VII фактор – коагуляционным методом, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, плазминоген – на автоматическом анализаторе ACLTOP 700 («Instrumentation Laboratory Company», США). Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 («Биола», Россия) с использованием в качестве индукторов агре-

гации коллагена и аденозиндифосфата (АДФ). Общий антиоксидантный статус (АОС) и перекиси определяли спектрофотометрически с использованием микропланшетного фотометра Multiscan FC («Termo Fisher Scientific», Финляндия).

Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) оценивали по D. Matthews и соавт. (1985):

$$\text{HOMA-IR} = \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)]/22,5.}$$

Уровень холестерина, не связанного с ЛПВП (ХС неЛПВП), вычисляли по формуле:

$$\text{ХС неЛПВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП.}$$

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по А.Н. Климову:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП.}$$

Статистическая обработка

Статистическую обработку выполняли с использованием пакета программ Statistica («StatSoft», версия 10, США). Перед проведением статистического анализа оценивали нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Полученные количественные признаки имели распределение, отличное от нормального ($p<0,05$), в связи с чем статистическую обработку данных осуществляли непараметрическими методами. При описании полученных результатов использовали медиану, верхний и нижний квартили [Me (25; 75)]. Достоверность различий между группами по количественным показателям оценивали методом Краскела–Уоллиса. Взаимосвязи между качественными переменными исследовали посредством таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона). При выявлении связей между сопоставляемыми показателями применялся метод рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Информация о соответствии нормам этики

Исследование одобрено протоколом ЛЭК этического комитета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России № 32 от 21.11.2014. Все участники добровольно подписали информированное согласие.

Результаты и обсуждение

При проведении клинической части исследования в контингенте обследованных с нормальной массой тела и ОТ, не превышающим у женщин 80 см, а у мужчин 94 см, лиц с НУО не выявлено, тогда как практически все пациенты с НУО имели избыточную массу тела. Последующий статистический анализ подтвердил данное наблюдение – во всех группах с НУО ИМТ в 1,4–1,5 раза, а ОТ в 1,3–1,4 раза превышали контрольные показатели (табл. 2).

Анализ биохимических данных наряду с гипергликемией, гиперинсулинемией и наличием инсулинорезистентности (ИР) выявил широкий спектр метаболических изменений в обследованных контингентах. Установлено, что концентрации инсулина, С-пептида и HOMA-IR не различаются в группах НТГ и НГН и двукратно превышают контрольные показатели (табл. 3). Уровень ОХС на 20% (обе группы с предиабетом), ХС ЛПНП на 28% и 34%, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) в 2,0 и 2,3 раза, ТГ на 86% и 114%, Апо В на 40% и 50%, а интегральный показатель – ХС неЛПВП в 1,3 и 1,2 раза при НТГ и НГН соответственно превышали группы контроля. У пациентов с НГН отмечено статистически значимое повышение индекса атерогенности, медиана которого составила 3,1 vs 1,9 в контроле. При ВВСД2 также выявлены изменения маркеров углеводного обмена

Таблица 2. Антропометрические показатели пациентов с предиабетом и впервые выявленным сахарным диабетом типа 2, *Me* (25; 75)

Показатель	1-я группа (ВВСД2; *n*=25)	2-я группа (НТГ; *n*=23)	3-я группа (НГН; *n*=16)	Контрольная группа (*n*=21)	Значение межгрупповых различий, *p*
	1	2	3	4	
Масса тела, кг	93 (83; 105)	85 (76; 94)	93 (84;112)	64 (57; 67)	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
ИМТ, кг/м^2	34 (31; 37)	32 (27; 35)	33 (32; 35)	23 (21; 24)	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
ОТ, см	108 (100; 114)	95 (89; 109)	103 (97; 114)	75 (70; 78)	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
ОБ, см	111 (108; 119)	109 (101; 122)	115 (110; 120)	98 (95; 103)	$p_{1-4}=0,000$ $p_{2-4}=0,003$ $p_{3-4}=0,000$

Примечание. *Здесь и далее указаны только статистически значимые различия, p<0,05.*

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у пациентов с предиабетом и случайно выявленным сахарным диабетом типа 2, *Me* (25; 75)

Показатель	1-я группа (ВВСД2; *n*=25)	2-я группа (НТГ; *n*=23)	3-я группа (НГН; *n*=16)	Контрольная группа (*n*=21)	Значение межгрупповых различий, *p*
	1	2	3	4	
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,2 (6,5; 9,0)	5,7 (5,4; 6,1)	6,3 (6,2; 6,6)	5,2 (4,8; 5,6)	p_{1-2}<0,001 p_{1-4}<0,001 p_{2-3}=0,04 p_{3-4}<0,001
HbA_{1c}, %	6,9 (6,4; 7,9)	6,1 (5,8; 6,2)	5,9 (5,8; 6,0)	5,6 (5,5; 5,7)	p_{1-2}=0,001 p_{1-3}<0,001 p_{1-4}<0,000 p_{2-4}=0,03
Инсулин, мМЕ/л	14,5 (11,6; 20,7)	14,1 (11,7; 19,0)	14,8 (10,6; 19,5)	7,5 (6,3; 9,5)	p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4}<0,001
С-пептид, нг/мл	2,5 (2,0; 3,1)	2,0 (1,8; 2,5)	2,1 (1,5; 3,0)	1,1 (0,9; 1,3)	p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4}<0,001
HOMA-IR	5,9 (3,3; 7,8)	3,5 (3,0; 4,9)	3,9 (2,9; 5,4)	1,8 (1,5; 2,1)	p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4}<0,001

Таблица 4. Показатели липидного обмена у пациентов с предиабетом и впервые выявленным сахарным диабетом типа 2, *Me* (25; 75)

Показатель	1-я группа (ВВСД2; *n*=25)	2-я группа (НТГ; *n*=23)	3-я группа (НГН; *n*=16)	Контрольная группа (*n*=21)	Значение межгрупповых различий, *p*
	1	2	3	4	
ОХС, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,7)	5,9 (5,2; 6,7)	5,8 (4,5; 6,7)	4,9 (4,7; 5,1)	p_{1-4}=0,007 p_{2-4}=0,002 p_{3-4}=0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,9; 3,9)	3,7 (3,0; 4,8)	3,9 (2,8; 4,5)	2,9 (2,6; 3,1)	p_{1-4}=0,049 p_{2-4}=0,003 p_{3-4}=0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,3; 1,6)	1,5 (1,1; 1,7)	1,5 (1,1; 1,6)	1,6 (1,4; 1,7)	Значимых различий нет
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,1; 2,2)	1,3 (1,1; 2,4)	1,5 (1,0; 2,1)	0,7 (0,6; 0,8)	p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4}<0,001
ЛПОНП, ммоль/л	0,7 (0,5; 1,0)	0,6 (0,5; 1,1)	0,7 (0,4; 1,0)	0,3 (0,3; 0,4)	p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4}<0,001
ХС неЛПВП, ммоль/л	4,0 (3,5; 5,9)	4,1 (3,4; 5,4)	3,9 (3,5; 5,1)	3,2 (3,1; 3,5)	p_{1-4}=0,02 p_{2-4}=0,002 p_{3-4}=0,049
Индекс атерогенности	2,8 (2,0; 3,3)	2,9 (1,9; 4,2)	3,1 (1,8; 4,0)	1,9 (1,7; 2,5)	p_{3-4}=0,03
Апо-А, ммоль/л	1,7 (1,3; 1,8)	1,4 (1,3; 1,7)	1,6 (1,5; 1,8)	1,6 (1,4; 1,7)	Значимых различий нет
Апо-В, ммоль/л	1,6 (1,4; 1,8)	1,4 (1,3; 1,6)	1,5 (1,0; 1,9)	1,0 (0,9; 1,1)	p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4}<0,001

и атерогенных липидных фракций. В данной группе больных зарегистрировано максимально выраженное повышение С-пептида, HOMA-IR, Апо-В и ТГ, превысившее контрольные показатели в 2,3, в 3,3, 1,6 и 2,3 раза соответственно.

Наряду с изменениями углеводного и липидного спектра у пациентов с НУО отмечены изменения показателей белкового и пуринового обмена (табл. 5, 6). В частности обнаружено повышение β_2-глобулинов при НТГ и концентрации мочевины при НТГ и НГН в 1,3 раза. Во всех группах выявлено повышение в 1,5 раза концентрации мочевой кислоты, а также СРБ – в 1,6 раза при НГН, в 2,2 раза – при НТГ и в 2,9 раза при ВВСД2 *vs* контроля. Кроме того, при ВВСД2 отмечено 25-процентное увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), имеющее при предиабете лишь тенденцию к повышению.

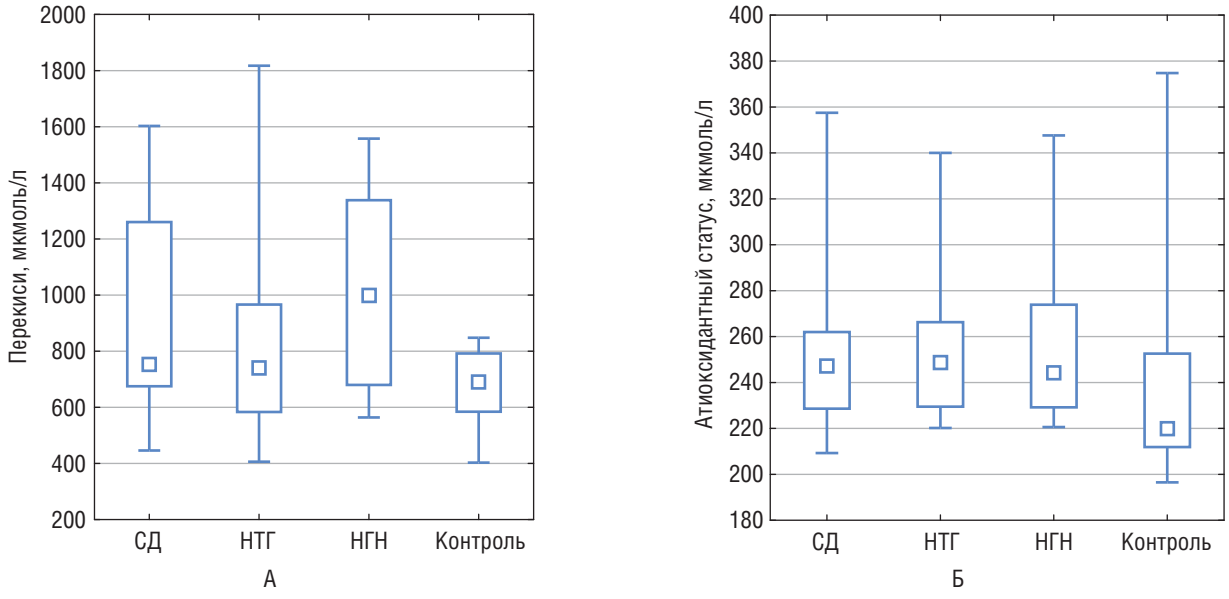
Выявленное увеличение концентрации СРБ заинтересовало нас в плане уточнения механизмов, лежащих в основе синдрома воспаления при НУО. В этой связи во всех группах был исследован ФНОα. Гипотетически категория обследованных пациентов предполагала наличие как минимум умеренного повышения концентрации данного цитокина. Однако при постановке и последующей перепроверке серий исследований значения оптической плотности сывороток пациентов с НУО в нашем исследовании оказались меньше

Таблица 5. Показатели белкового обмена у пациентов с предиабетом и впервые выявленным сахарным диабетом типа 2, *Me* (25; 75)

Показатель	1-я группа (ВВСД2; *n*=25)	2-я группа (НТГ; *n*=23)	3-я группа (НГН; *n*=16)	Контрольная группа (*n*=21)	Значение межгрупповых различий, *p*
	1	2	3	4	
Общий белок, г/л	74 (72; 76)	74 (72; 79)	74 (72; 77)	73 (72; 76)	Значимых различий нет
Альбумины г/л	41 (39; 44)	40 (39; 42)	40 (38; 42)	42 (37; 44)	Значимых различий нет
α_1-Глобулины, г/л	2,1 (2,0; 2,4)	2,0 (1,8; 2,4)	2,0 (1,6; 2,2)	1,9 (1,6; 2,0)	p_{1-4}=0,04
α_2-Глобулины, г/л	9,5 (8,7; 9,7)	9,6 (9,1; 10,5)	9,5 (8,1; 10,2)	9,0 (8,5; 9,5)	Значимых различий нет
β-Глобулины, г/л	7,2 (6,3; 8,0)	7,6 (6,7; 8,1)	7,2 (6,5; 8,1)	7,0 (6,5; 7,4)	Значимых различий нет
β_2-Глобулины, г/л	4,3 (3,5; 4,8)	4,7 (4,1; 5,1)	4,3 (3,9; 5,0)	3,6 (2,9; 3,9)	p_{2-4}=0,02
γ-Глобулины, г/л	10,1 (8,9; 11,6)	10,3 (9,1; 12,2)	11,6 (9,4; 12,0)	11,3 (8,9; 13,2)	Значимых различий нет
СРБ, мг/л	4,9 (2,7; 6,9)	3,7 (2,5; 6,0)	2,8 (2,5; 4,2)	1,7 (1,5; 2,4)	p_{1-4}<0,001 p_{2-4}=0.001 p_{3-4}=0.06
Мочевина, ммоль/л	5,0 (4,3; 5,9)	5,6 (4,6; 6,2)	5,7 (5,2; 6,4)	4,3 (3,3; 5,0)	p_{1-4}=0,06 p_{2-4}=0,003 p_{3-4}=0,004
Креатинин, мкмоль/л	81 (74; 90)	85,8 (80; 93)	89 (80; 98)	81 (72; 93)	Значимых различий нет

Таблица 6. Содержание мочевой кислоты, билирубина и активности трансаминаз у пациентов с предиабетом и впервые выявленным сахарным диабетом типа 2, *Me* (25; 75)

Показатель	1-я группа (ВВСД2; *n*=25)	2-я группа (НТГ; *n*=23)	3-я группа (НГН; *n*=16)	Контрольная группа (*n*=21)	Значение межгрупповых различий, *p*
	1	2	3	4	
Мочевая кислота, мкмоль/л	339 (302; 414)	354 (297; 402)	365 (325; 392)	249 (221; 287)	p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4}<0,001
Билирубин, мкмоль/л	10,5 (8,7; 12,7)	10,4 (8,8; 14,2)	9,6 (7,7; 12,0)	10,6 (8,1; 12,0)	Значимых различий нет
АСТ, Ед/л	25 (22; 31)	21 (19; 26)	21 (19; 27)	20 (19; 23)	Значимых различий нет
АЛТ, Ед/л	30 (22; 38)	25 (18; 31)	24,0 (21; 31)	17 (14; 20)	p_{1-4}<0,001 p_{3-4}=0,05



Концентрация перекисей (А) и общий антиоксидантный статус (Б) у пациентов с предиабетом и случайно выявленным сахарным диабетом типа 2

Таблица 7. Корреляционные связи между индексом массы тела, объемом талии и биохимическими показателями при предиабете и случайно выявленном сахарном диабете типа 2

Показатель	Контрольная группа (*n*=21)	3-я группа (НГН; *n*=16)	2-я группа (НТГ; *n*=23)	1-я группа (ВВСД2; *n*=25)
ИМТ, кг/м^2	С-пептид 0,44, *p*=0,004	С-пептид 0,61, *p*=0,02, СРБ 0,50, *p*=0,05	С-пептид 0,50, *p*=0,02 Инсулин *r*=0,53, *p*=0,01 АЛТ *r*=0,46, *p*=0,03 АОС *r*=0,47, *p*=0,02	С-пептид 0,36, *p*=0,05 Инсулин *r*=0,46, *p*=0,02 HbA_{1c} *r*=-0,46, *p*=0,02
ОТ, см	С-пептид *r*=0,51, *p*=0,02 СРБ *r*=0,43, *P*=0,048	С-пептид *r*=0,65, *p*=0,009 Инсулин *r*=0,54, *p*=0,03 HOMA-IR *r*=0,53, *p*=0,04 АЛТ *r*=0,62, *p*=0,01	С-пептид *r*=0,53, *p*=0,01 Инсулин *r*=0,60, *p*=0,002 АЛТ *r*=0,62, *p*=0,002	

оптической плотности калибровочного образца. И только у 9 из 88 обследованных имелись ненулевые значения ФНОα. Таким образом, информационной составляющей при определении ФНОα у пациентов с ранними стадиями НУО не обнаружено.

Неферментативное гликозилирование и оксидативный стресс играют значимую роль в формировании метаболических нарушений при СД2. Поскольку существует прямая зависимость между уровнем свободных радикалов и концентрацией продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), использован калориметрический метод определения перекисей для количественной оценки выраженности окислительного стресса у пациентов с НУО. Согласно полученным результатам, концентрация перекисей и общий антиоксидантный статус при предиабете и ВВСД2 превышали контрольные показатели и значимо не различались между собой (см. рисунок). По данным корреляционного анализа, у пациентов с ВВСД2 выявлены достаточно тесные связи между АОС и С-пептидом (0,52, *p*=0,02), инсулином (0,50, *p*=0,02), HOMA-IR (0,67, *p*<0,001), при этом направленность связей в паре концентрация перекисей – ОАС у здоровых носила обратный характер (*r*=-0,60, *p*=0,02).

Следующим фрагментом исследования стал поиск взаимосвязи между выявленными изменениями антропометрических (ОТ/ИМТ) и биохимических показателей. По результатам корреляционного анализа установлено

наличие связей средней силы между ИМТ и концентрацией С-пептида во всех контингентах обследованных (табл. 7). Кроме того, при НГН отмечена связь ИМТ с СРБ , при НТГ – ИМТ с инсулином, АЛТ и АОС, а при ВВСД2 – связи прямой направленности с инсулином и обратной – с HbA_{1c}. ОТ был сопряжен у здоровых с уровнем С-пептида, СРБ; при НТГ – с С-пептидом, инсулином, АЛТ, при НГН – с С-пептидом, инсулином, АЛТ и HOMA-IR. В то же время при ВВСД2 по результатам корреляционной матрицы выявлена достаточно тесная связь между соотношением ОТ/ОБ и уровнем гликемии натощак, HbA_{1c} (r=0,62, p=0,002 и r=0,50, p=0,01), в биохимических показателях имелись прямые связи средней силы между концентрацией мочевой кислоты и инсулина, С-пептида и триглицеридов (r=0,48, p=0,01; r=0,53, p=0,01; r=0,41, p=0,04 соответственно).

Таким образом, изменения ИМТ и ОТ сопряжены с повышением концентрации С-пептида, инсулина, С-реактивного белка, образованием свободных радикалов, ИР. Указанные изменения способны осуществлять роль триггера в возникновении других метаболических нарушений, а в последующем служить связующим звеном в развитии патологических процессов, способствующих атерообразованию и увеличению тромбогенного потенциала. С целью выявления особенностей состояния гемостаза у пациентов с НУО исследованы ключевые показатели его сосудистого, тромбоцитарного и плазменного компонентов.

Полученные данные подтвердили наличие изменений гемостаза во всех группах. Однако изменения его в отдельных звеньях у обследованных контингентов оказались неоднотипными (табл. 8). НГН характеризовалось тен-

Таблица 8. Показатели гемостаза у пациентов с предиабетом и впервые выявленным сахарным диабетом типа 2

Показатель	1-я группа (ВВСД2; n=25)	2-я группа (НТГ; n=23)	3-я группа (НГН; n=16)	Контрольная группа (n=21)	Значение межгрупповых различий, p
	1	2	3	4	
Тромбоцитарный гемостаз					
Тромбоциты, $\times 10^6$/л	241 (203; 284)	270 (216; 303)	236 (206; 249)	260 (214; 304)	Значимых различий нет
Средний объем тромбоцитов	8,3 (7,6; 8,6)	7,6 (7,1; 8,1)	7,9 (7,5; 8,6)	7,5 (7,0; 7,9)	p_{1-4}=0,02
АДФ–агрегация, %	61,0 (58; 66)	67,0 (60; 72)	66,0 (48; 72)	54,0 (44,0; 64,0)	p_{2-4}=0,005
Коллаген-агрегация, %	59 (58; 61)	62 (51; 68)	64 (58; 71)	55,0 (50,0; 63,0)	p_{1-4}=0,02 p_{2-4}=0,005 p_{3-4}=0,001
Эндотелиальная дисфункция					
Эндотелин, пмоль/л	0,4* (0,4; 0,5)	0,17 (0,14; 0,53)	0,15 (0,11; 0,27)	0,15 (0,09; 0,2)	p_{1-2}=0,007 p_{1-3}=0,002 p_{1-4}=0,0005
Плазменный гемостаз					
АЧТВ, с	26,0 (24,9; 27,7)	28,4 (26,0; 30,4)	26,9 (25,0; 28,4)	27,7 (26,2; 30,7)	Значимых различий нет
ПТВ, с	10,5 (10,2; 11,0)	10,4 (10,1; 10,7)	10,1 (9,9; 11)	10,7 (10,5; 11,1)	p_{3-4}=0,02
МНО	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	Значимых различий нет
ФГ, г/л	3,5 (3,2; 3,8) p=0,27	3,3 (3,2; 3,7)	3,3 (2,9; 3,7)	3,1 (2,7; 3,7)	Значимых различий нет
СРБ, мг/л	4,9 (2,7; 6,9)	3,7 (2,5; 6,0)	2,8 (2,5; 4,2)	1,7 (1,5; 2,4)	p_{1-4}<0,001 p_{2-4}=0,01 p_{3-4}=0,02
VII, %	115 (107; 116)	113 (107; 118)	115 (111; 118)	105 (99,6; 110)	p_{1-4}=0,002 p_{2-4}=0,001 p_{3-4}=0,001
АТ III, %	107 (96; 115)	103 (93; 115)	104 (97; 113)	111 (103; 124)	Значимых различий нет
Плазминоген, %	100 (94;107)	100 (88;104)	96 (90;106)	86,0 (77,0;91,0)	p_{1-4}=0,001 p_{2-4}=0,002 p_{3-4}=0,04

денции к увеличению среднего объема тромбоцитов (СОТ), усилением АДФ-индуцированной агрегации и значимым увеличением коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, активности VII фактора, повышением концентрации плазминогена. При НТГ имели место достоверное усиление АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации, увеличение активности VII фактора и повышение концентрации плазминогена. В группе ВВСД2 отмечено значимое увеличение СОТ, повышение концентрации эндотелина, VII фактора и плазминогена. Снижение активности антитромбина III и повышение концентрации ФГ имелось при всех изучаемых видах НУО, однако ни в одном случае оно не достигло статистической значимости.

По результатам корреляционного анализа обнаружена сопряженность метаболических и гемостазиологических изменений, направленность и интенсивность которых в изучаемых группах также были неоднородными. Так, в контроле отмечены достаточно тесные связи между эндотелином и концентрацией инсулина (r=0,68, p<0,001), С-пептида (r=0,62, p<0,001), HOMA-IR (r= 0,73, p<0,001, ОХС (r=0,50, p=0,02), ХС ЛПВП (r=-0,58, p=0,01), коллаген-индуцированной агрегацией (r=-0,46, p=0,04), при этом показатели тромбоцитарного гемостаза демонстрировали связи с показателями липидного спектра, а коагуляционного звена – с маркерами углеводного и липидного обмена. При НГН обнаружены влияния триглицеридов/ХС ЛПОНП на число КП (r=-0,82/0,83, p<0,001), мочевой кислоты на СОТ (r=-0,55, p=0,03), HbA_{1c} и альбумина на АЧТВ (r=0,59, p=0,02 и r=0,57, p=0,03 соответственно). НТГ были свойственны влияния глюкозы и HbA_{1c} на число КП (r=0,42, p=0,049 и r=0,56, p=0,01), HbA_{1c} на VII фактор (r=0,47, p=0,03); а также связь мочевой кислоты с антитромбином III (r=-0,43, p=0,04) и ИР с плазминогеном (r=-0,56, p=0,01). При ВВСД2 обнаружены прямые влияния процессов пероксидации на образование эндотелина (0,53, p=0,01), плазминогена (r=0,51, p=0,04), число КП (r=0,56, p<0,001). У данного контингента выявлены и обратные связи в парах: эндотелин–инсулин (r=-0,54, p=0,01), АСТ (r=-0,49, p=0,02); антитромбин III–АСТ (r=-0,62, p=0,01); HOMA-IR–число КП (r=-0,43, p=0,04), АСТ (r=-0,43, p=0,03), коллаген-индуцированная агрегация (r=-0,40, p=0,049).

Обсуждение

Согласно полученным данным, во всех группах пациентов с НУО обнаружены избыточная масса тела и ОТ, существенно превышающие контрольные показатели. В параметрах метаболизма и гемостаза имело место повышение концентрации С-пептида, инсулина, HOMA-IR, перекисей, антиоксидантного статуса, С-реактивного белка, показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, триглицериды, Апо-В), мочевой кислоты, коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, VII фактора и плазминогена. Кроме того, при ВВСД2 увеличение СОТ и концентрации эндотелина достигло статистической значимости. Межгрупповое сопоставление параметров метаболизма и гемостаза выявило более выраженные изменения показателей ИР, активности АЛТ и концентрации эндотелина на стадии ВВСД2 по отношению к стадиям НГН и НТГ. По результатам корреляционного анализа выявлены отчетливые связи между измененными ИМТ, ОТ и отдельными биохимическими показателями у пациентов с НУО. При этом прямые связи между ИМТ, ОТ и С-пептидом, а также ОТ и С-реактивным белком отмечены не только при предиабете, но и в группе контроля.

Избыточная масса тела свойственна пациентам с НУО. По данным эпидемиологического исследования NATION [3], доли участников с предиабетом и СД2 увеличиваются по мере прироста ИМТ от 7,4%/1,1% (предиабет/СД2 соответственно) при ИМТ <25 кг/м^2, до 33%/12% среди лиц с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м^2). Вместе с тем особую роль в формировании метаболических нарушений играет висцеральный жир, наличие которого оценивается по косвенному показателю – ОТ. Мы проанализировали корреляционные связи между ИМТ, ОТ и параметрами метаболизма. Выявленное повышение концентрации инсулина и наличие корреляционных связей в парах ОТ– инсулин и ИМТ–инсулин является ключевой составляющей метаболического синдрома (МС) и рассматривается как физиологическая реакция по утилизации поступающей в организм пищи. Формирующееся в последующем в условиях пароксизмального, а затем и перманентного избытка висцеральной жировой ткани состояние гиперинсулинизма трансформирует фундаментальные клеточные механизмы в патологические реакции с развитием МС и СД2 [4]. Однако обнаруженные корреляционные связи в парах ИМТ–С-пептид, ОТ–С-пептид, СРБ не только в патологии, но и у здоровых при отсутствии метаболически аномального фенотипа заинтересовали нас в плане возникновения характера и хронологии биохимических изменений, поскольку традиционно, на протяжении десятилетий, С-пептид рассматривался как инертное вещество – «спутник инсулина». Вместе с тем в литературе последних лет появились сведения о биологической активности С-пептида и его антиоксидантных, противовоспалительных свойствах, способности уменьшать явления ЭД, апоптоза и микрососудистых поражений через механизмы аутокринной регуляции [5, 6]. По данным авторов, позитивные свойства С-пептида прослеживаются не только при патологических состояниях, связанных с хронической гипергликемией или высоким содержанием жирных кислот, но и на стадиях преходящей (временной) ИР. В этой связи полагаем, что обнаруженные прямые корреляционные связи между ИМТ, ОТ и С-пептидом не только в группах с НУО, но и в контроле отражают процессы саногенеза, когда появление висцерального жира сопровождается не только гиперпродукцией инсулина, но и избыточным образованием С-пептида, оказывающего протективные эффекты на ранних стадиях метаболических нарушений.

Напротив, субклиническое воспаление, выявленное во всех обследованных контингентах и характеризующееся наличием достаточно тесных связей в парах СРБ–ОТ в группе здоровых и СРБ–ИМТ при НГН, необходимо рассматривать как реакцию, инициирующую и поддерживающую механизмы формирования МС и СД2. Связующим звеном между хроническим вялотекущим воспалением, ЭД и ИР являются секретируемые клетками жировой ткани провоспалительные агенты – цитокины: фактор некроза опухоли

альфа (ФНОα), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 (ИЛ-1), избыточная продукция которых сопровождается экспрессией цитокинового сигнала с блокадой инсулинового рецептора и активацией сериновых киназ, ингибирующих действие инсулина на различных уровнях. В ряде экспериментальных работ показано значимое увеличение концентрации ФНОα у пациентов с МС и предиабетом [7]. Мы исследовали ФНОα, однако изменений его концентрации в обследованных контингентах не выявили. Наши данные совпадают с результатами исследования A.L. Carey и соавт. (2004), также не обнаруживших повышения концентраций ФНОα при СД2 [8]. Имеющиеся различия могут свидетельствовать об особенностях механизмов развития острого и субклинического воспаления. Поскольку синтез ФНОα подвержен жесткой регуляции, защищающей организм от неблагоприятных эффектов чрезмерной экспрессии с развитием системного воспаления, ФНОα появляется в кровотоке только при остром и практически не определяется при хроническом воспалении. С целью уточнения значимости вклада отдельных цитокинов в формирование НУО выполнено несколько метаанализов, по результатам которых [9, 10] обнаружена связь риска развития СД2 с повышенным уровнем ИЛ-6 и СРБ, но не ФНОα. Таким образом, ФНОα не является адекватным маркером оценки субклинического воспаления у пациентов с НУО. Более чувствительную оценку у данного контингента больных дает повышение концентрации СРБ.

Окислительный стресс и неферментативное гликозилирование являются другой, не менее значимой причиной метаболических нарушений при СД2. Избыточная продукция кислородных радикалов и/или недостаточная антиоксидантная защита способствуют активации механизмов субклинического воспаления, усилению ПОЛ, ускорению атерогенеза. Оценка состояния оксидативного статуса у пациентов с НУО в нашем исследовании выявила наличие двух сопряженных процессов в виде активации ПОЛ и усиления общей антиоксидантной способности плазмы.

Наличие оксидативного стресса при предиабете общеизвестно. Между тем литературные сведения об изменениях в антиоксидантной системе неоднозначны. В исследованиях [11, 12] выявлено снижение общего АОС у пациентов с предиабетом. Напротив, в работе [13] показано увеличение уровня ряда ферментов антиоксидантной системы и ОАС на ранних стадиях СД2. Полагаем, что выявленное в нашем исследовании увеличение ОАС у пациентов с НУО и обнаруженные прямые связи с С-пептидом, концентрацией инсулина, HOMA-IR отражают компенсаторные реакции в ответ на избыточное образование свободных радикалов. Вместе с тем присущая здоровым реципрокность корреляционных взаимоотношений в паре «оксидативный стресс – антиоксидантная активность» определяет вектор дальнейшего процесса – вероятность последующего прогрессирования патологической оксидации сопряжена со снижением антиоксидантных свойств.

Анализ метаболических нарушений у пациентов с НУО невозможен без оценки ИР, наличие которой обнаружено во всех контингентах обследованных. Однако максимальных значений индекс HOMA-IR достигает на стадии ВВСД2, превышая показатели здоровых на 230%, а НГН и НТГ – на 50% и 60% соответственно. В то же время имеющаяся на стадиях предибета тенденция к увеличению АЛТ при ВВСД2 достигает статистической значимости. Наши данные совпадают с результатами [14], сообщившими о наличии тесных корреляционных связей между ИР и выраженностью стеатогепатоза, а также [15] обнаружившими более высокие уровни трансаминаз у пациентов с СД2 при наличии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). При этом у пациентов с НАЖБП определены более высокие показатели ИМТ, ОТ, триглицеридов и мочевой кислоты, чем в группе без НАЖБП. Таким образом, усугубление ИР тесно связано с формированием печеночно-клеточной дисфункции, гипертриглицеридемией и нарушением обмена мочевой кислоты.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД является одним из наиболее неблагоприятных последствий МС и ключевым фактором последующих гемостазиологических нарушений [16]. Выявленные в нашем исследовании ИР, хроническое субклиническое воспаление, процессы пероксидации, гипергликемия, дислипидемия, хроническая гиперурикемия нарушают свойственный здоровому эндотелию баланс в продукции биологически активных веществ, способствуют процессам вазоконстрикции и активации тромбоцитарно-плазменного гемостаза. Наиболее мощным вазоконстриктором, выделяемым эндотелием, является эндотелин-1, определяющий тромбогенный потенциал сосудистой стенки. При повреждении эндотелия образование эндотелина резко возрастает. В качестве маркера ЭД мы использовали определение эндотелина 1–38. Анализ показателей гемостаза выявил в нашем исследовании достаточно тесные связи эндотелина с концентрацией инсулина, С-пептида, HOMA-IR, HbA_{1c}, ХС-ЛПВП в группе контроля. При этом тенденция к повышению уровня эндотелина имелась на стадии НТГ, однако статистически значимое повышение концентрации эндотелина и появление связей в парах эндотелин–инсулин, перекиси, АСТ отмечено у пациентов с ВВСД 2, что свидетельствует о появлении тромбогенных свойств эндотелия у данного контингента больных.

Морфологическое и функциональное состояние эндотелия тесно связано с кровяными пластинками, структурно-функциональные изменения которых рассматриваются в качестве индикатора ЭД и маркеров атеро- и тромбообразования. Между тем следует отметить, что анализ тромбоцитарной активности выявил межгрупповые различия в интенсивности коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации. Данный факт связан с особенностями механизмов действия индукторов агрегации и позволяет не только разграничить, но и отследить этапность тромбоцитарной активности. Выявленное усиление коллаген-индуцированной агрегации во всех группах и наличие корреляционной связи с концентрацией эндотелина отражает формирование ЭД и сопряжено с поражением коллагеновых структур сосудистой стенки, усилением трофической (эндотелий-поддерживающей) функции КП. Появление на стадии ВВСД2 корреляционных связей между коллаген-индуцированной агрегацией и HOMA-IR свидетельствует о дополнительных повреждающих эффектах ИР на эндотелиальные и субэндо-

телиальные структуры. В то же время использование в качестве индуктора агрегации АДФ дает информацию об общей тромбоцитарной активности.

Помимо ЭД, существенные влияния на состояние тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с НУО оказывают изменения биохимических показателей. Так, в группе контроля и НГН выявлены тесные связи параметров липидного спектра, а при НТГ – маркеров гликемии, субклинического воспаления с числом КП и их средним объемом. В то же время изменения липидного состава, повышение концентрации мочевой кислоты, ИР модифицируют тромбоцитарные функции. Таким образом, возникающие при НУО изменения биохимических показателей оказывают многоуровневые влияния – модифицируя как процессы тромбоцитопоэза, так и функциональную активность КП.

Усиление функциональной активности КП традиционно рассматривается в качестве инициирующего фактора активации коагуляционного звена гемостаза. Между тем у пациентов с НУО выявлен широкий спектр метаболических изменений, и каждое из них способно самостоятельно влиять на различные компоненты сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Анализ коагуляционного звена статистически значимых изменений показателей активности внутреннего (АЧТВ) и внешнего (ПТВ/МНО) путей коагуляции в группах пациентов с НУО не выявил. Однако, по данным корреляционной матрицы, обнаружены связи показателей системы коагуляции с биохимическими изменениями. В то же время изолированное исследование факторов коагуляции обнаружило увеличение активности VII фактора во всех группах обследованных, при этом наличие отрицательных связей средней силы между VII фактором с уровнем HbA_{1c} в контроле и их диаметрально противоположное изменение на стадии НТГ совпадает с литературными сведениями об инициирующих влияниях гипергликемии на процессы тромбообразования [17].

Функционирование свертывающей системы тесно связано с системой антикоагулянтов, что подтверждается в нашем исследовании наличием достаточно тесных связей между активностью антитромбина III и концентрацией VII фактора как в группе здоровых, так и на стадии НГН и НТГ. На стадии ВВСД2 достоверность корреляционных связей в паре VII фактор – АТ III утрачивается и появляются обратные тесные связи между активностью АТ III и концентрацией трансаминаз. Поскольку синтез АТ III в основном происходит в эндотелии и гепатоцитах, выявленные корреляционные связи свидетельствуют о снижении антикоагуляционных свойств не только за счет формирования ЭД, но и нарушения синтеза антикоагулянтов вследствие развития печеночно-клеточной дисфункции.

Усиление коагуляционной активности сопряжено с изменениями в системе фибринолиза. Увеличение концентрации плазминогена зарегистрировано у всех пациентов с НУО. При этом прослеживаются отчетливые связи между концентрацией плазминогена и индексом ИР, интенсивностью ПОЛ. Наши данные совпадают с результатами M. Saiqo и соавт. (2001), показавшими связь повышения концентрации плазминогена в условиях ЭД с повышенной продукцией ПАИ-1 и увеличением числа комплексов ПАИ-1/ТПА, блокирующих образование плазмина [18].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют об изменении параметров метаболизма и гемостаза у пациентов с предиабетом и ВВСД2. Выявленные изменения сопряжены с увеличением ИМТ, ОТ и сопровождаются формированием метаболически аномального фенотипа с увеличением продукции инсулина, С-пептида, инициацией ПОЛ, субклинического воспаления, формированием ИР, ЭД, а также нарушениями углеводного, липидного, белкового, пуринового обмена, активацией тромбоцитарно-коагуляционного и угнетения фибринолитического компонентов гемостаза. Существенных межгрупповых различий изучаемых показателей в обследованных контингентах с НУО не обнаружено, за исключением более выраженных показателей ИР, ЭД и активности АЛТ, увеличение которых при ВВСД2 достигает статистической значимости не только по отношению к контролю, но и к группам пациентов с промежуточными НУО.

Выявленные в рамках данной работы изменения биохимических и гемостазиологических показателей являются факторами высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [19], что обусловливает необходимость включения пациентов с НТГ, НГН наряду с ВВСД2 в группу высокого, а в случае наличия протеинурии, курения, выраженной гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии – очень высокого риска [20] сердечно-сосудистых событий.

Выводы

1. Изменения параметров метаболизма и гемостаза имеются на промежуточных стадиях НУО – НГН, НТГ и впервые выявленном СД2.
2. Повышение концентрации инсулина, С-пептида, HOMA-IR, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, триглицеридов, ХС неЛПВП, Апо-В, мочевой кислоты, активация пероксидации липидов, субклинического воспаления и их связь с увеличением ИМТ и ОТ свидетельствуют о наличии метаболически аномального фенотипа у пациентов с предиабетом и ВВСД2.
3. Возникающие на промежуточных стадиях НУО и ВВСД2 биохимические изменения сопряжены с изменениями сосудистого, тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза и способствуют формированию прокоагуляционного потенциала посредством развития ЭД, изменения тромбоцитопоза, усиления функциональной активности кровяных пластинок, VII фактора, угнетения фибринолиза.
4. Выявленные изменения параметров метаболизма и гемостаза существенных межгрупповых различий не обнаруживают, за исключением более выраженных изменений показателей ИР, ЭД и активности АЛТ, увеличение которых при ВВСД 2 приобретает статистическую значимость не только по отношению к контролю, но и к группам пациентов с промежуточными НУО.
5. Сочетание метаболического синдрома с протромбогенным состоянием является основанием для включения пациентов с НТГ и НГН, наряду с ВВСД2, в группу высокого, а в случае наличия протеинурии, курения, выраженной гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии – очень высокого риска сердечно-сосудистых событий.

Финансирование. Работа выполнена при содействии ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» («Фонд содействия инновациям»).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Петрик Галина Георгиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-эндокринолог эндокринологического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар
E-mail: pgg@mail.ru

Космачева Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар
E-mail: kosmacheva_h@mail.ru

Картавенков Сергей Александрович – заведующий централизованной лабораторией ООО «Фрезениус Медикал Кеа Кубань», Краснодар
E-mail: nobisimplex@mail.ru

Братчик Анна Викторовна – врач-терапевт ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар
E-mail: bratchikdmitrii@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Atlas. 7th ed. update. Brussels, Belgium. International Diabetes Federation, 2015. URL: http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html.

2. King R.J., Grant P. Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic // Herz. 2016. Vol. 41, N 3. P. 184–192. doi: 10.1007/s00059-016-4414-8.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. № 19 (2). С. 104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.

4. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Review // Physiol. Rev. 1995. Vol. 75, N 3. P. 473–486.

5. Yosten G.L.J., Maric-Bilkan C., Luppi P., Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 307. P. 955–968.

6. Luppi P.C-peptide antioxidant adaptive pathways in β cells and diabetes // Intern. Med. 2017. Vol. 281, N 1. P. 7–24. doi: 10.1111/joim.12522.

7. Pitsavos C., Tampourlou M., Panagiotakos D.B. et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA Study // Diabet. Stud. 2007. Vol. 14, N 2. P. 98–104.

8. Carey A.L., Bruce C.R., Sacchetti M. et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with Type 2 diabetes: Evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness // Diabetologia. 2004. Vol. 47, N 6. P. 1029–1037.

9. Spranger J., KrokeA., M hlig M. et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes // Diabetes. 2003. Vol. 52, N 3. P. 812–817.

10. Wang X., Bao W., Liu J. et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, N 1. P. 166–175. doi: 10.2337/dc12-0702.

11. Maschirow L., Khalf K., Al-Aubaidy H.A., Jelinek H.F. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes – biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening // Clin. Biochem. 2015. Vol. 48, N 9. P. 581–585. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.02.015.

12. Mohieldein A.H., Hasan M., Al-Harbi K.K. Dyslipidemia and reduced total antioxidant status in young adult Saudis with prediabetes // Diabetes Metab. Syndr. 2015. Vol. 9, N 4. P. 287–291. doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.017.

13. Taheri E.M., Djalal M., Saedisomeolia A. et al. The relationship between the activates of antioxidant enzymes in red blood cells and body mass index in Iranian type 2 diabetes and healthy subjects // Diabetes Metab. Disord. 2012. Vol. 11, N 1. P. 3. doi: 10.1186/2251-6581-11-3.

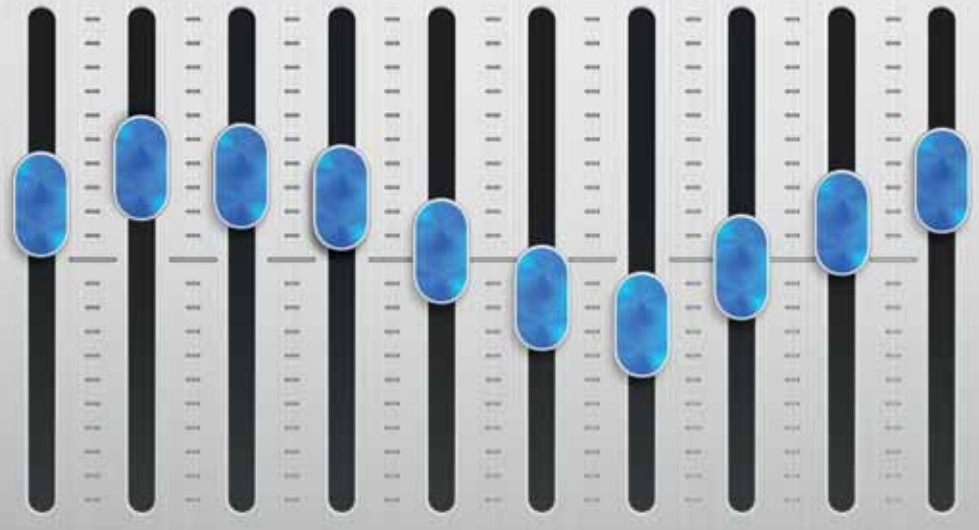
14. Cosma A., Cecchet D., Gaiani S. et al. Clinical and biochemical determinants of the extent of liver steatosis in type 2 diabetes mellitus // Eur. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 27, N 12. P. 1386–1391. doi: 10.1097/MEG.0000000000000462.

15. Li Y.L., Xie H., Musha H., Xing Y. The risk factor analysis for type 2 diabetes mellitus patients with nonalcoholic fatty liver disease and positive correlation with serum uric acid // Cell Biochem. Biophys. 2015. Vol. 72, N 3. P. 643–647. doi: 10.1007/s12013-014-0346-1.

16. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N. Endothelin // Pharmacol. Rev. 2016. Vol. 68, N 2. P. 357–418. doi: 10.1124/pr.115.011833.

17. Rao A.K., Chouhan V., Chen X. et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation during prolonged hyperglycemia in young healthy men // Diabetes. 1999. Vol. 48. P. 1156–1161.

Классика контроля



Тонкая настройка терапии сахарного диабета 2 типа

- Более 15 лет применения в России[1]
- Двойной механизм действия: стимуляция секреции инсулина и снижение инсулинорезистентности[2]
- Снижение гликемии в сочетании с низким риском развития гипогликемий при применении глимепирида в условиях реальной клинической практики в России[3-5]
- Удобная схема приема: 1 таблетка 1 раз в день[2]
- Разнообразие дозировок для удобной титрации[2]
- Экономичная форма выпуска – 90 таблеток в одной упаковке[6*]

Амарил®
глимепирид

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АМАРИЛ®
Торговое название препарата: Амарил®. **Международное непатентованное название:** глимепирид. **Лекарственная форма и состав:** таблетки. Амарил® 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевины III поколения. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином). **Способ применения и дозы:** таблетки Амарил® принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Увеличение дозы рекомендуется проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг – 8 мг с интервалами в 1–2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. **Противопоказания:** сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидам; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). **С осторожностью:** в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). **Особые указания:** в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. При особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата . **Побочное действие:** гипогликемия. В редких случаях: тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, транзиторное повышение активности печеночных ферментов и/или холестаз, гепатит; транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови; тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения; зуд, крапивница, кожная сыпь, аллергический васкулит, фотосенсибилизация. **Передозировка:** острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может привести к развитию тяжелой, угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. **Код АТХ:** A10BB12. **Срок годности:** 3 года. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.**

1. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения П N015530/01. **2.** Инструкция по медицинскому применению препарата Амарил®, рег. номер П N015530/01-131216. **3.** Аметов А.С. с соавт. Возможности применения глимепирида для инициации сахароснижающей терапии. Результаты обсервационного исследования Амарил-МОНО. Сахарный диабет, 2013, № 3. **4.** Глинкина И.В. с соавт. Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2/2012, 16–20. **5.** Зайцева Н.В. с соавт. Применение комбинированной терапии глимепиридом и метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты российского обсервационного исследования // Фарматека. — 2014. — № 16. **6.** www.apteka.ru, последний доступ к сайту – 06.07.2017.
*Стоимость одной таблетки в упаковке № 90 на 25% ниже стоимости одной таблетки в упаковке № 30 для сопоставимых дозировок.

SANOFI DIABETES

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00,
факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru. SARU.GLI.17.06.0953

ОПТИЛАЙН
8 800 2006570

18. Saigo M., Abe S., Ogawa M. et al. Imbalance of plasminogen activator inhibitor-I/ tissue plasminogen activator and tissue factor/ tissue factor pathway inhibitor in young Japanese men with myocardial infarction // Thromb. Haemost. 2001. Vol. 86, N 5. P. 1197–1203.

19. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, collaboration with the European pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34, N 39. P. 3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/eht108.

20. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, N 29. P. 2330. URL: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106.

REFERENCES

1. IDF atlas. 7th ed. update. Brussels, Belgium. International Diabetes Federation, 2015. URL: http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html.

2. King R.J., Grant P. Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic. Herz. 2016; 41 (3): 184–92. doi: 10.1007/s00059-016-4414-8.

3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION Study). Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2016; (19): 104–12. doi: 10.14341/DM2004116-17. (in Russian)

4. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Review. Physiol Rev. 1995; 75 (3): 473–86.

5. Yosten G.L.J., Maric-Bilkan C., Luppi P., Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014; 307: 955–68.

6. Luppi P.C-peptide antioxidant adaptive pathways in β cells and diabetes. Intern Med. 2017; 281 (1): 7–24. doi: 10.1111/joim.12522.

7. Pitsavos C., Tampourlou M., Panagiotakos D.B., et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA Study. Diabet Stud. 2007; 14 (2): 98–104.

8. Carey A.L., Bruce C.R., Sacchetti M., et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. Diabetologia. 2004; 47 (6): 1029–37.

9. Spranger J., KrokeA., Mohlig M., et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. Diabetes. 2003; 52 (3): 812–7.

10. Wang X., Bao W., Liu J., et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2013; 36 (1): 166–75. doi: 10.2337/dc12-0702.

11. Maschirow L., Khalf K., Al-Aubaidy H.A., Jelinek H.F. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes – biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening. Clin Biochem. 2015; 48 (9): 581–5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.02.015.

12. Mohieldein A.H., Hasan M., Al-Harbi K.K. Dyslipidemia and reduced total antioxidant status in young adult Saudis with prediabetes. Diabetes Metab Syndr. 2015; 9 (4): 287–91. doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.017.

13. Taheri E.M., Djalal M., Saedisomeolia A., et al. The relationship between the activates of antioxidant enzymes in red blood cells and body mass index in Iranian type 2 diabetes and healthy subjects. Diabetes Metab Disord. 2012; 11 (1): 3. doi: 10.1186/2251-6581-11-3.

14. Cosma A., Cecchet D., Gaiani S., et al. Clinical and biochemical determinants of the extent of liver steatosis in type 2 diabetes mellitus. Eur Gastroenterol Hepatol. 2015; 27 (12): 1386–91. doi: 10.1097/MEG.0000000000000462.

15. Li Y.L., Xie H., Musha H., Xing Y. The risk factor analysis for type 2 diabetes mellitus patients with nonalcoholic fatty liver disease and positive correlation with serum uric acid. Cell Biochem Biophys. 2015; 72 (3): 643–7. doi:10.1007/s12013-014-0346-1.

16. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N. Endothelin Pharmacol Rev. 2016; 68 (2): 357–418. doi: 10.1124/pr.115.011833.

17. Rao A.K., Chouhan V., Chen X., et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation during prolonged hyperglycemia in young healthy men. Diabetes. 1999; 48: 1156–61.

18. Saigo M., Abe S., Ogawa M., et al. Imbalance of plasminogen activator inhibitor-I/ tissue plasminogen activator and tissue factor/tissue factor pathway inhibitor in young Japanese men with myocardial infarction. Thromb Haemost. 2001; 86 (5): 1197–203.

19. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, collaboration with the European pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013; 34 (39): 3035–87. doi: 10.1093/eurheartj/eht108.

20. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016; 37 (29): 2330. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гларгин 300 ЕД/мл (Туджео) у пациентов с сахарным диабетом типа 1 в реальной амбулаторной практике: клинические особенности практического применения

Аметов А.С.[1], Невольникова А.О.[2], Мишра О.А.[3], Голубева Л.Б.[4]

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[2] ГБУЗ «Городская поликлиника № 220» Департамента здравоохранения г. Москвы
[3] ГБУЗ «Городская поликлиника № 5» Департамента здравоохранения г. Москвы
[4] ГБУЗ «Городская поликлиника № 46» Департамента здравоохранения г. Москвы

При сахарном диабете типа 1 (СД1) в организме наблюдается абсолютный дефицит инсулина вследствие деструкции β-клеток, поэтому заместительная пожизненная инсулинотерапия на сегодняшний день является единственным методом лечения пациентов с данной патологией. Ведущая роль в формировании стабильного гликемического фона принадлежит базальному инсулину. Несмотря на очевидные преимущества уже имеющихся базальных аналогов инсулина, у многих пациентов с СД1 на фоне их применения по-прежнему наблюдаются выраженные суточные колебания уровня глюкозы и гипогликемии. В статье представлен клинический анализ применения инсулина гларгин с концентрацией 300 ЕД/мл (Туджео) у 70 пациентов с СД1 в реальной амбулаторной практике. Подробно описаны важные клинические особенности и точки контроля при переводе на Туджео, что даст возможность использовать новый препарат базального инсулина с максимальной эффективностью.

Ключевые слова:
сахарный диабет типа 1, препараты базального инсулина, практическое применение, клинические особенности, Лантус, гларгин, Туджео

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 51–63.
Статья поступила в редакцию: 05.09.2017. Принята в печать: 27.09.2017.

Glargine 300 IU/ml (Toujeo) in patients with diabetes mellitus type 1 in a real outpatient practice: clinical features of practical use

Ametov A.S.[1], Nevolnikova A.O.[2], Mishra O.A.[3], Golubeva L.B.[4]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow
[2] City Polyclinic # 220, Moscow
[3] City Polyclinic # 5, Moscow
[4] City Polyclinic # 46, Moscow

With diabetes mellitus type 1 (DM1), an absolute insulin deficiency is observed in the body due to the destruction of β-cells. Therefore, life-substituting insulin therapy is, to date, the only method for treating

patients with this pathology. The leading role in the formation of a stable glycemic profile, first of all, to basal insulin. Despite the obvious advantages of the already existing basal insulin analogs, in many patients with DM1, marked day-to-day differences in glucose levels as well as unpredictable glucose fluctuations within the same day and hypoglycemia are still observed. The article presents a clinical analysis of the use of insulin glargine with a concentration of 300 U/ml (Toujeo) in 70 patients with DM1 in real outpatient practice. The important clinical features and control points for the initiation of Toujeo therapy are described in detail, which allows using a new preparation of basal insulin with maximum efficiency.

Keywords:
diabetes mellitus type 1, basal insulin preparations, practical application, clinical features, Lantus, glargine, Toujeo

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 51–63.
Received: 05.09.2017. Accepted: 27.09.2017.

Как известно, сахарный диабет типа 1 (СД1) – это нарушение углеводного обмена, вызванное деструкцией β-клеток поджелудочной железы, приводящее к абсолютной недостаточности инсулина [1, 2]. Он был выделен как наиболее тяжелая форма сахарного диабета (СД) достаточно давно, но под иными названиями: юношеский диабет, ювенильный диабет, ведь в подавляющем большинстве случаев дебют СД1 приходится на детский и подростковый возраст. Согласно статистическим данным, его доля в общей структуре СД составляет 10–15% [2, 3]. На первый взгляд доля невысока, но такое впечатление поверхностно: тяжесть этого заболевания, сложности терапии, высокая стоимость лечения и реабилитации, ранняя инвалидизация, а также высокая смертность больных с данной патологией делают СД1 значимой медико-социальной проблемой. Более того, за последние годы отмечена тенденция к увеличению заболеваемости СД1. Как показывают результаты эпидемиологических исследований, в России за 10 лет (2000–2009 гг.) зафиксирован рост заболеваемости СД1 с 10,4 до 13,3 на 100 тыс. детского населения, с 12,0 до 15,6 на 100 тыс. подросткового населения и с 224,5 до 229,9 на 100 тыс. взрослого населения [2]. Очевидно, что эти цифры заставляют относиться к СД1 с еще большей серьезностью.

Как уже упоминалось, при СД1 в организме развивается абсолютный дефицит инсулина. Поэтому пожизненная заместительная инсулинотерапия на сегодняшний день является единственным методом лечения пациентов с данной патологией [1]. Для того чтобы полностью воспроизвести физиологическую секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы, в настоящее время используется так называемая интенсифицированная инсулинотерапия. Она предполагает режим многократных инъекций с использованием базального и прандиального инсулина. Этот режим наилучшим образом позволяет поддерживать уровень глюкозы в крови у больного СД1, максимально приближая его к нормальным показателям. Надо четко понимать, что именно гипергликемия является основным пусковым фактором в каскаде метаболических поломок при СД1. Коморбидность, как правило, возникает позже, вследствие плохого гликемического контроля. Напомним, что манифест СД1 в основном приходится на молодой возраст, когда уровень общего здоровья человека еще достаточно высок. В связи с этим достижение целевой гликемии – обязательное условие, а также лучшая профилактика развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений СД1. Данный постулат был убедительно доказан целым рядом многолетних исследований. Наиболее известное из них, ставшее уже хрестоматийным, – это многоцентровое масштабное рандомизированное исследование Diabetes Control and Complication Trial (DCCT, 1993) [4]. Результаты DCCT наглядно показали, что хорошая компенсация углеводного обмена позволяет предотвратить или замедлить прогрессирование осложнений СД1: непролиферативной ретинопатии – на 54–76%; препролиферативной и пролиферативной ретинопатии, требующей лазерокоагуляции, – на 47–56%; микроальбуминурии – на 34–43%; нейропатии – на 57–69%; макрососудистых осложнений – на 41% [2]. Более того, анализ отдаленных исходов DCCT продемонстрировал удивительный феномен «метаболической памяти». Это подчеркивает, насколько важен хороший гликемический контроль в дебюте СД1, который существенно влияет на дальнейший прогноз заболевания у пациента.

Причины неудовлетворительного гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом типа 1

К большому сожалению, дать хороший старт и достичь целевой гликемии получается далеко не у всех больных СД1. Так, по данным Эндокринологического диспансера г. Москвы на ноябрь 2015 г., из всех пациентов с СД1, обратившихся туда за лечебной помощью, только у трети (38%) уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) был <7%; в 26% случаев уровень HbA_{1c} находился в диапазоне 7–8%, а у 36% больных HbA_{1c} превышал 8% [5]. Еще более печально, что эти цифры подтверждаются реальной клинической практикой. Полагаем, каждый практикующий эндокринолог на собственном опыте знает, что добиться оптимальных показателей углеводного обмена у данной категории пациентов – это трудная задача, решение которой является и огромной победой, и большим искусством. О причинах плохого гликемического контроля можно рассуждать очень много, равно как и искать виновных. Безусловно, колоссальную роль в

успешном лечении СД1 играют такие субъективные факторы, как клиническая позиция врача, степень мотивации больного, а также их взаимодействие в тандеме. Не секрет, что многим пациентам, особенно со значительным стажем СД1, присущ некий нигилизм: они искренне считают себя докой в своей болезни, очень избирательно воспринимая рекомендации лечащего врача. Нередки случаи, когда такие больные сами отказываются от нового лечения, проявляя недюжинное упрямство. Основная причина их позиции: страх и опасения, как бы не стало хуже, – обусловлена жизненным опытом. Надо признать, что и взгляд врача зачастую замыливается от хронического неуспеха, это мешает посмотреть на больного с иной точки зрения и своевременно изменить лечебную тактику. Неудовлетворенность результатами лечения нередко порождает усталость и взаимное недоверие. Врачи начинают подозревать своих пациентов в несоблюдении рекомендаций и прочих «тяжких преступлениях» против собственного здоровья, а те перестают проводить самоконтроль, расслабляются, теряют мотивацию, обвиняя докторов в равнодушии и формализме. Формируется побочный круг, что еще больше отдаляет и врачей, и пациентов от заветной цели.

Помимо субъективных моментов, существуют и объективные препятствия на пути к достижению целевых показателей углеводного обмена у пациентов с СД1. Они обусловлены непосредственно фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями различных препаратов инсулина. Одним из наиболее серьезных барьеров является гипогликемия. Угроза и страх ее развития не дают возможности врачам титровать до цели, а пациентов вынуждают сделать выбор в пользу хронической гипергликемии [3, 5–7]. Всегда следует помнить, что причиной неудовлетворительного гликемического контроля могут стать различные нарушения техники инъекций. Они значительно искажают профиль действия инсулина, приводя к выраженным непредсказуемым колебаниям глюкозы в организме [8].

Физиологические аспекты действия базального инсулина

Если анализировать логику заместительной инсулинотерапии с точки зрения физиологического метаболизма глюкозы (а его при СД1 надлежит воссоздать искусственно), отчетливо видно, что ведущая роль в формировании ровной, стабильной гликемической кривой принадлежит именно базальному инсулину. Ведь его прототип – базальная секреция инсулина, является прочным фундаментом, положенным в основание различных механизмов действия этого гормона при регуляции гомеостаза глюкозы. Она поддерживает баланс между скоростью продукции глюкозы печенью и ее периферическим захватом глюкозозависимыми тканями в течение ночи и всего длительного периода между приемами пищи. Кроме того, базальная инсулинемия обеспечивает состояние равновесия между продукцией глюкозы печенью и ее базальной утилизацией обязательными потребителями, в первую очередь головным мозгом и другими тканями [9]. Отсюда и «портрет» идеального базального инсулина: длительный (24-часовой и более) беспиковый стабильный профиль действия, воспроизводимая активность изо дня в день, низкий риск гипогликемий, возможность простой и быстрой титрации до целевой гликемии натощак, минимальное влияние на массу тела [3]. Эволюцию препаратов базального инсулина точно описывают слова Г. Форда: «Все можно сделать лучше, чем делалось до сих пор». Если в начале 1930-х гг. ученые разрабатывали инсулины с добавлением протамина и цинка для замедления всасывания из мест подкожных инъекций, то сегодня в клиническую практику прочно вошли аналоги базального инсулина: гларгин 100 ЕД/мл (Лантус), детемир (Левемир) и деглудек (Тресиба).

Гларгин 100 ЕД/мл – первый аналог базального инсулина суточного действия

Гларгин 100 ЕД/мл (Лантус) стал первым аналогом инсулина длительного действия с однократным режимом введения, внедренным в клиническую практику с 2000 г. [7]. Фармакокинетические и фармакодинамические преимущества гларгина над НПХ-инсулинами заключались в большей продолжительности действия, более ровном профиле «время–действие» и сниженной вариабельности [10–12]. Отметим, что последнее свойство чрезвычайно ценно для пациентов с СД1. Эффективность и долгосрочная безопасность гларгина были доказаны многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями [3, 12]. Когда с 2003 г. гларгин 100 ЕД/мл (Лантус) стал широко применяться в Российской Федерации для лечения СД1 и сахарного диабета типа 2 (СД2), эти научные данные подтвердились результатами практического использования. Действительно, и клиницисты, и пациенты на собственном опыте четко ощутили прорыв в лечении СД. Он заключался прежде всего в реальном снижении риска гипогликемий, в первую очередь ночных и тяжелых, что давало возможность гораздо чаще достигать целевых показателей глюкозы натощак и более ровного суточного гликемического профиля. Кроме того, уменьшение количества инъекций вследствие большей продолжительности действия нового препарата очень облегчило как инициацию инсулинотерапии при СД2, так и жизнь больным СД на интенсифицированном режиме. Эти положительные качества, несомненно, существенно повысили качество жизни пациентов и приверженность назначенной терапии. И все же, несмотря на вышеперечисленные преимущества гларгина 100 ЕД/мл, дальнейшие клинические наблюдения показали, что его использование не всегда позволяло достичь компенсации углеводного обмена у пациентов с СД1 и СД2. Основным камнем преткновения также оставались гипогликемии, которые развивались при титрации дозы гларгина для достижения целевого уровня глюкозы натощак. Стало очевидно, что в ряде случаев гларгин 100 ЕД/мл демонстрировал длительность действия, меньшую чем 24 ч. Это особенно прослеживалось у пациентов с СД1, не имеющих «подушки безопасности» в виде остаточной инсулиновой секреции, что приводило к увеличению дозы прандиального инсулина или его дополнительным инъекциям для коррекции гипергликемии. Эти ограничения гларгина 100 ЕД/мл послужили логичным поводом к дальнейшим разработкам и появлению инновационной формы –

инсулина гларгина с концентрацией 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар®, «Санофи»), который с ноября 2016 г. в Российской Федерации.

Фармакокинетика и фармакодинамика гларгина 300 ЕД/мл (Туджео)

Действующая активная молекула в обоих препаратах, Лантусе и Туджео, одна и та же. Принципиальная разница заключается в следующем: Туджео содержит в 3 раза больше единиц инсулина гларгина в 1 мл объема (300 ЕД/мл) по сравнению с препаратом Лантус (100 ЕД/мл). При инъекции Туджео под кожей образуется плотное компактное депо этого препарата. Поскольку скорость высвобождения молекул гларгина из депо пропорциональна площади поверхности подкожного депо препарата, меньший объем преципитата Туджео обеспечивает более медленное и продолжительное поступление инсулина в системный кровоток по сравнению с Лантусом, имеющим больший объем преципитата. В этом и заключается секрет большей концентрации. Получаемый эффект – более равномерный фармакокинетический профиль Туджео в сочетании с большей продолжительностью действия, что дает возможность строгого контроля гликемии в течение 24 ч и более [3, 8, 14]. Это было доказано результатами сравнительных исследований с использованием эугликемического клэмпа [12, 15, 16]. Они показали, что введение Туджео пациентам с СД1 по сравнению с Лантусом обеспечивает его более продолжительное, плавное всасывание и длительность действия (до 36 ч). А на практике увеличение продолжительности действия позволяет пациентам при необходимости варьировать время инъекции препарата (до 3 ч от обычного времени введения в ту или иную сторону). Также Becker и соавт. продемонстрировали, что для препарата Туджео характерны низкая интра- и межиндивидуальная вариабельность, а также высокая воспроизводимость фармакокинетического и фармакодинамического профилей [16]. Кроме того, в литературе появились сведения, что Туджео обеспечивает более стабильный и ровный профиль фармакодинамики/фармакокинетики в равновесном состоянии по сравнению с инсулином деглудек у пациентов с СД1 [18]. Итак, чтобы оценить клинические преимущества инновационной формы гларгина на практике, была проведена серия клинических исследований EDITION с участием пациентов с СД1 и СД2. Она состояла из 6 исследований, объединенных схожим дизайном [3, 7]. Препаратом сравнения выступал Лантус. Исследование EDITION-1 показало, что у пациентов на базис-болюсном режиме инсулинотерапии применение Туджео было так же эффективно при достижении целевого гликемического контроля, как и Лантуса. Однако Туджео продемонстрировал большую безопасность: его использование сопровождалось более низким риском развития ночных подтвержденных или тяжелых гипогликемий на 21% по сравнению с Лантусом [13]. Исследование EDITION-4, выполненное с участием пациентов с СД1, выявило, что риск гипогликемий (подтвержденных ночных и тяжелых) с начала исследования до 8-й недели (время наиболее активной титрации дозы) был ниже в группе Туджео. Важно отметить, что, согласно результатам всей программы EDITION, дозы Туджео, необходимые для достижения целевой гликемии, были на 10–17% выше, чем Лантуса [19]. Нельзя не согласиться, что это наблюдение имеет огромное практическое значение. Также на фоне Туджео отмечалась меньшая прибавка массы тела по сравнению с таковой при приеме Лантуса. Результаты программы EDITION позволили сделать вывод, что использование Туджео у пациентов с СД1 и СД2 не менее эффективно, но более безопасно по сравнению с Лантусом. На наш взгляд, эти выводы наглядно подтверждает интересная сравнительная работа по изучению эффективности и безопасности Туджео и Лантуса у пациентов с СД1 с непрерывным мониторингом глюкозы [6]. Данное исследование обнаружило несколько важных практических аспектов. Так, Туджео лучше обеспечивает стабильный гликемический контроль в течение суток, тогда как Лантус имеет менее выраженную активность в последние 4 ч. Полагаем, во многом это объясняет повышение глюкозы в вечерние часы у наших больных с СД1 на фоне Лантуса, как и недостаточный контроль гликемии натощак при утренней инъекции данного инсулина. Кроме того, профиль средних концентраций глюкозы на фоне Туджео был более постоянным и стабильным, с меньшими колебаниями, независимо от времени введения (утром или вечером), в отличие от Лантуса. Также риск ночных подтвержденных или тяжелых гипогликемий был существенно ниже при использовании Туджео по сравнению с Лантусом. Таким образом, вышеперечисленные исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности новой формы 300 ЕД/мл гларгина – Туджео. Безусловно, это внушает клиницистам большой оптимизм и надежду улучшить показатели углеводного обмена и качество жизни у пациентов с СД1 и СД2. Однако не секрет, что в эпоху доказательной медицины многие клинические нюансы и подводные камни назначения любого препарата остаются вне поля зрения и постигаются только на практике. В этой работе представлен анализ собственного врачебного опыта применения Туджео в условиях обычного амбулаторного приема. Сразу оговоримся: мы не ставили своей задачей проведение сравнительного исследования двух препаратов базального инсулина. Ее цель – подробное описание тех клинических особенностей и практических моментов, возникших в нашей практике, которые помогут коллегам использовать Туджео максимально эффективно.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 70 пациентов с СД1 (29 мужчин и 41 женщина), курируемых амбулаторно в ГБУЗ «Городская поликлиника № 220», ГБУЗ «Городская поликлиника № 5» и ГБУЗ «Городская поликлиника № 46» Департамента здравоохранения г. Москвы. Средний возраст пациентов – 41±14 лет, средняя продолжительность заболевания – 19±11 лет, медиана индекса массы тела (ИМТ) – 25,5±2,4 кг/м^2. Всем пациентам был назначен инсулин Туджео следующим образом: 62 (88%) человека были переведены с препарата Лантус, 8 (12%) – с инсулина детемир. Длительность наблюдения в среднем составила 4,8 мес. Перевод с Лантуса на Туджео осуществляли согласно инструкции к препарату 1:1 с дальнейшей титрацией дозы. Динамику лечения оценивали по результатам самоконтроля показа-

телей глюкозы, зафиксированных в дневниках, наличию и количеству гипогликемий, уровню HbA_{1c} через 3 и 6 мес от начала терапии. В ряде случаев проводили непрерывный мониторинг глюкозы.

Статистические методы обработки: расчет средних и стандартных отклонений для непрерывных данных, частот и процентных долей для дискретных данных, методы параметрической статистики по *t*-критерию Стьюдента для оценки достоверности результатов исследования (*m* – ошибка репрезентативности, доверительные границы средних величин, критерий достоверности *t*).

Результаты и обсуждение

Динамика HbA_{1c} представлена на рис. 1. Средний уровень HbA_{1c} до назначения Туджео составлял 8,2±0,9% [95% доверительный интервал (ДИ) 8,0–8,4; $p<0,05$]. На фоне терапии новым препаратом (через 3 мес после титрации дозы) он достоверно снизился до 7,6±0,7% (95% ДИ 7,4–7,8; $p<0,05$).

Вопреки нашим ожиданиям, основанным на результатах клинических исследований, на начальном этапе (при инициации терапии Туджео и титрации дозы) у большинства пациентов наблюдались определенные сложности, сопровождавшиеся в том числе ухудшением гликемического контроля. Их анализ представлен на рис. 2.

Изменение дозы Туджео

Практически у всех наблюдаемых пациентов (63 человека, 90%) перевод на Туджео повлек за собой коррекцию предшествующей дозы базального инсулина.

Хотелось бы еще раз остановиться на фармакокинетике нового препарата в практическом преломлении: согласно инструкции, Туджео достигает равновесной концентрации в пределах терапевтического диапазона через 3–4 сут после ежедневного введения одной и той же дозы [20]. Поэтому оценивать эффективность конкретной дозы введенного инсулина тоже следует не сразу (на следующее утро), а не ранее 3–4-го дня, чтобы получить объективную клиническую картину.

По нашим наблюдениям, если доза предшествующего Лантуса была подобрана правильно, то доза Туджео, как правило, незначительно увеличивалась. Повышение дозы нового препарата в среднем на 3,3±1,7 ЕД потребовалось 49 (70%) пациентам, что совпадает с результатами, полученными в EDITION-4 [19]. Предположительно, это связано с более низкой биодоступностью Туджео из подкожного депо, что сопровождается его более выраженной деструкцией тканевыми пептидазами [3]. *Пациенты должны быть предупреждены о возможном возрастании дозы, чтобы избежать возможных волнений*. Практический опыт показывает, что даже обученные больные СД1, с легкостью (иногда даже чрезмерной) меняющие дозировку прандиального инсулина, боятся изменить дозу базального инсулина на протяжении длительного периода времени. *В данной ситуации надо четко осознать (и объяснить своим пациентам), что преимущество нового препарата базального инсулина заключается в возможности выстроить заместительную инсулинотерапию еще более физиологично (и безопасно). Такая физиологичность Туджео позволяет сформировать у больных более ровный стабильный гликемический фон в течение всех суток и улучшить углеводный обмен в сочетании со снижением риска гипогликемии*.

Клинический случай № 1

Больная К., 55 лет, домохозяйка.

Клинический диагноз: СД1, индивидуальный целевой уровень HbA_{1c}<7%. Диабетическая дистальная полинейропатия сенсорно-моторной формы. Диабетическая непролиферативная ретинопатия OU. Артериальная гипертензия I стадии. Дислипидемия. Абдоминальное ожирение 1-й степени.

Жалобы: на периодические немотивированные колебания гликемии, подъемы сахара до 14 ммоль/л, преимущественно в вечерние часы; чувство тяжести в ногах.

Анамнез заболевания: страдает СД1 с 30 лет (25 лет). Прошла обучение в Эндокринологическом диспансере г. Москвы. Мотивирована на достижение компенсации, дисциплинирована. Находится на интенсифицированном режиме инсулинотерапии. Получает гларгин 100 ЕД/мл 26 ЕД/сут; аспарт по 8–14 ЕД 3 раза в день соответственно количеству принимаемых углеводов и показателю глюкозы перед приемом пищи; аторвастатин 20 мг, 1 таблетка, вечером; лозартан 25 мг/сут.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. ИМТ – 30,4 кг/м^2. Кожные покровы обычной окраски и влажности. В местах инъекций инсулина уплотнений и гематом нет. Периферических отеков нет. Пульс – 68 в минуту, артериальное давление (АД) – 125/75 мм рт.ст.

Результаты лабораторного исследования: клинический анализ крови и мочи – без патологии. Биохимический анализ крови: креатинин – 66 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 81 мл/мин/1,73 м^2; холестерин – 4,1 ммоль/л; триглицериды – 0,76 ммоль/л. Динамика HbA_{1c} представлена на рис. 3, гликемическая кривая (по дневнику самоконтроля) – на рис. 4. Несмотря на то что HbA_{1c} находился в целевом диапазоне на протяжении длительного периода времени, обращали внимание колебания гликемии в течение суток. Более того, в вечерние часы (после ужина и перед сном) фиксировались необъяснимые подъемы гликемии, что наводило на мысль о недотягивании Лантуса

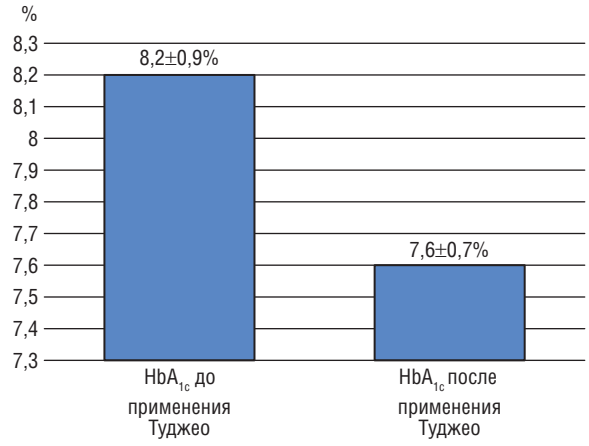


Рис. 1. Динамика HbA_{1c} у 70 пациентов до и после инициации терапии Туджео

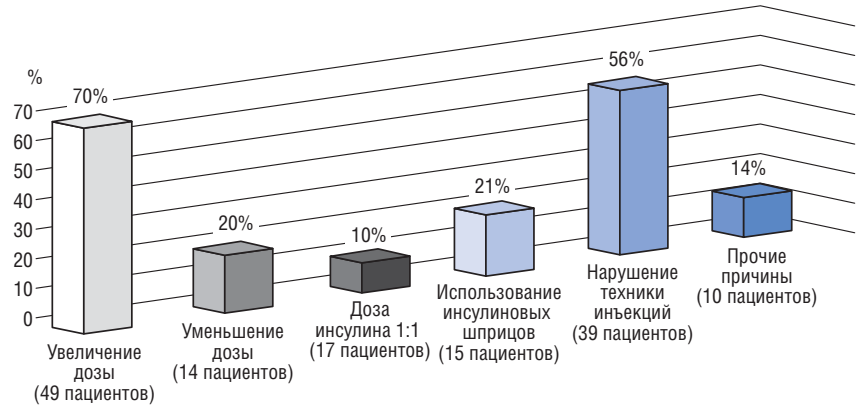


Рис. 2. Клинические особенности и точки контроля при инициации инсулинотерапии Туджео

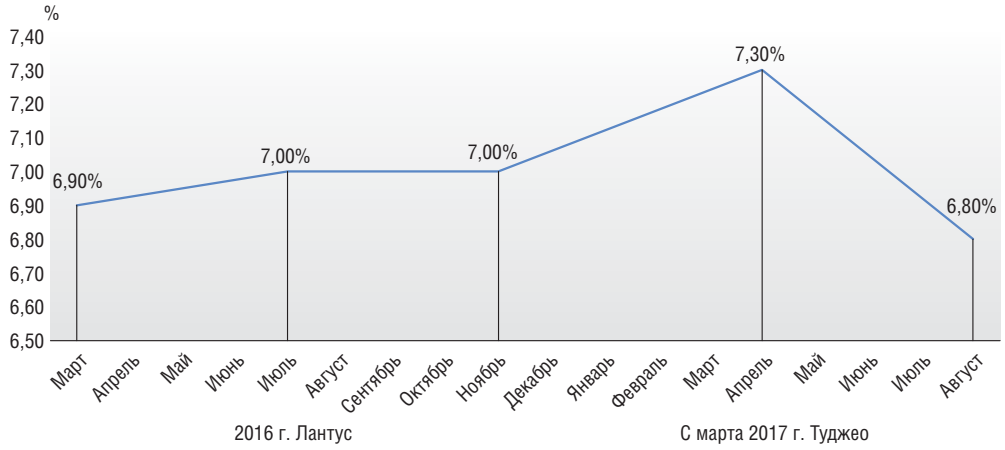


Рис. 3. Динамика уровня HbA_{1c} у больной К. при переводе с Лантуса на Туджео

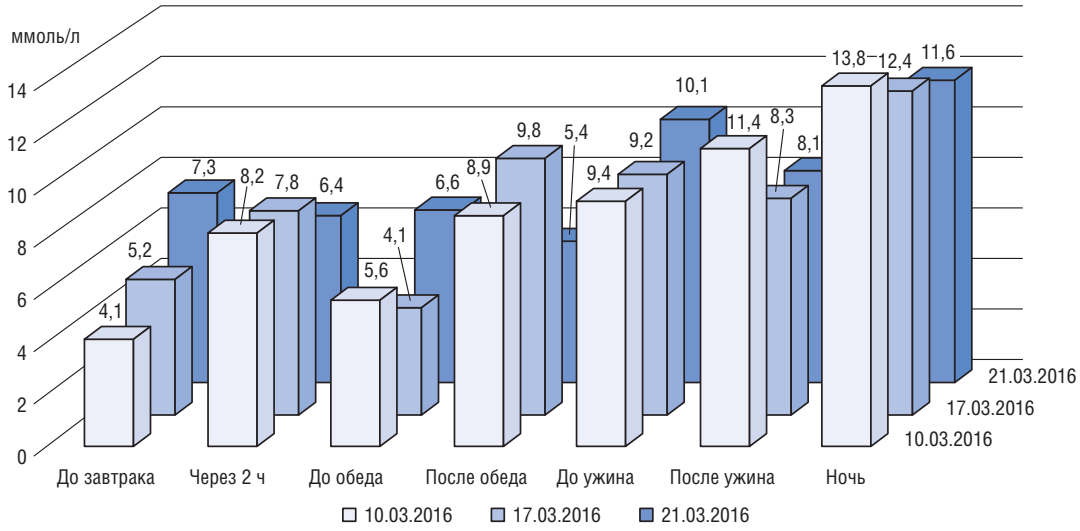


Рис. 4. Динамика показателей глюкозы у больной К. на Лантусе

и требовало увеличения дозы прандиального инсулина (в среднем на 4–6 ЕД) или его дополнительных инъекций через 2 ч после ужина и перед сном. Туджео был назначен 1:1 – 26 ЕД. На этом фоне произошли следующие изменения: на 5-й день показатели гликемии натощак увеличились от 8,6 до 11,3 ммоль/л, однако стали ровнее в течение суток – без выраженных подъемов (рис. 5). Гипогликемий не было. Последовала титрация дозы Туджео (увеличение на 2 ЕД с шагом в 4 сут), и целевые показатели суточной глюкозы натощак (от 5,1 до 6,4 ммоль/л) были достигнуты на 30 ЕД. Более того, суточный гликемический профиль стал ровнее, без немотивированных скачков, уменьшились показатели

глюкозы перед ужином и перед сном (стойко до 9 ммоль/л), что снизило потребность в прандиальном инсулине на 8–10 ЕД (в вечерние часы). Пациентка отметила, что на новом препарате инсулина стала чувствовать себя гораздо увереннее, аппетит стал меньше (особенно вечером), а шприц-ручка очень удобна в применении. Дополнительным положительным моментом назначенной терапии стало снижение массы тела пациентки на 6 кг. Полагаем, это в том числе связано с уменьшением дозы аспарта. Заметим также, что первоначальная отрицательная динамика по показателю HbA_{1c} на новом препарате была обусловлена тем, что больная в течение месяца боялась самостоятельно увеличить дозу Туджео. Прочитав на форумах в Интернете положительные отзывы о лекарстве, она искренне надеялась, что организм привыкнет и лекарство «заработает в полную силу».

Следует обязательно обращать внимание пациентов на шаг титрации – 3–4 сут, чтобы новая доза Туджео достигла равновесного состояния. Нередко пациенты, не увидев на глюкометре привычных нормальных показателей глюкозы, начинают ежедневно менять дозу базального инсулина по своему усмотрению. Нетрудно догадаться, что такая титрация может привести к выраженным колебаниям гликемии и увеличению частоты гипогликемий.

Уменьшение дозы Туджео

Коррекция дозы нового инсулина привела к ее снижению в среднем на 4,6±2,7 ЕД у 14 (20%) человек.

У 6 пациентов нам потребовалось снизить дозу нового препарата относительно предшествующего Лантуса в среднем на 2,3±1,1 ЕД. Ретроспективная переоценка этих ситуаций показала, что у пациентов доза Лантуса, с которой осуществлялся старт терапии, была избыточной. После уменьшения дозы нового базального инсулина показатели гликемии выровнялись. По нашему мнению, наиболее частыми причинами назначения завышенных доз инсулина являются нарушения техники инъекции. Это приводит к снижению его эффективности и, как следствие, к необоснованному увеличению дозы.

Очень важно определить стартовую дозу и при переводе с инсулина с 2-разовым режимом введения. В нашем наблюдении это был детемир (8 человек; 12%). Согласно инструкции, в таких ситуациях начальная доза Туджео составляет примерно 80% от суммарной суточной дозы предшествующего базального инсулина [20]. По нашему опыту, такие рекомендации правомочны в тех случаях, когда доза предшествующего инсулина была подобрана правильно.

Клинический случай №2

Пациент Г., 23 года, служащий.

Клинический диагноз: СД1, индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} – 6,5%.

Жалобы: на колебания гликемии с частыми гипогликемиями (не менее 1 раза в сутки), которые пациент купирует самостоятельно, периодические головные боли.

Анамнез заболевания: страдает СД1 с 15 лет (8 лет). Обучен. Регулярно проходит обследование в городском эндокринологическом диспансере г. Москвы. Получает инсулинотерапию в интенсифицированном режиме: детемир 18 ЕД утром и 20 ЕД на ночь (суммарно 38 ЕД/сут) и аспарт по 8–12 ЕД 3 раза в день соответственно количеству принимаемых углеводов и уровню гликемии перед приемом пищи. Крайне консервативен, избирательно воспринимает рекомендации врача. Например, доза детемира оставалась постоянной на протяжении 5 лет (определена еще детским эндокринологом).

Объективный статус: состояние удовлетворительное. ИМТ – 21,3 кг/м^2. Кожные покровы обычной окраски и влажности. В местах инъекций – уплотнения на передней поверхности живота. Пульс – 78 в минуту, АД – 110/70 мм рт.ст.

Результаты лабораторного исследования: клинический анализ крови и мочи – без патологии. Биохимический анализ крови: креатинин – 84,8 мкмоль/л; СКФ – 97 мл/мин/1,73/м^2; холестерин – 4,31 ммоль/л; триглицериды – 0,5 ммоль/л. Динамика HbA_{1c} представлена на рис. 6, гликемии (по дневнику самоконтроля) – на рис. 7. Как видно, HbA_{1c} был далек от целевого диапазона с резким ухудшением в декабре 2016 г., а гликемическая кривая напоминала частокол. Частые гипогликемии перед приемами пищи и периодически в ранние утренние часы наводили на мысль об избыточной дозе детемира. После длительных уговоров (несмотря на плохой гликемический контроль) пациент был переведен на Туджео со стартовой дозой 25 ЕД (во избежание гипогликемий) и четкими рекомендациями по технике инъекций. На этом фоне показатели гликемии натощак и перед приемами пищи выросли до 7,5–9 ммоль/л, но без гипогликемий. Однако при дальнейшей титрации дозы (до 27 ЕД) вновь появилась тенденция к снижению показателей глюкозы, тогда как при введении 26 ЕД они постепенно стабилизировались. В целом, гликемический профиль стал гораздо ровнее, гипогликемии – гораздо реже, в основном они были обусловлены избыточной физической нагрузкой. Лечебный прогресс нашел отражение и в показателе HbA_{1c}, который снизился сначала до 7,6%, достигнув промежуточной цели (более резкое снижение было бы опасно), а затем до 7,1%. Изменение базы повлекло за собой и сопутствующую коррекцию дозы прандиального инсулина. В данном случае оптимальная доза Туджео составила 70% от суммарной дозы детемира. Это подчеркивает необходимость индивидуального подхода с критической оценкой предшествующей терапии, что поможет минимизировать количество ошибок.

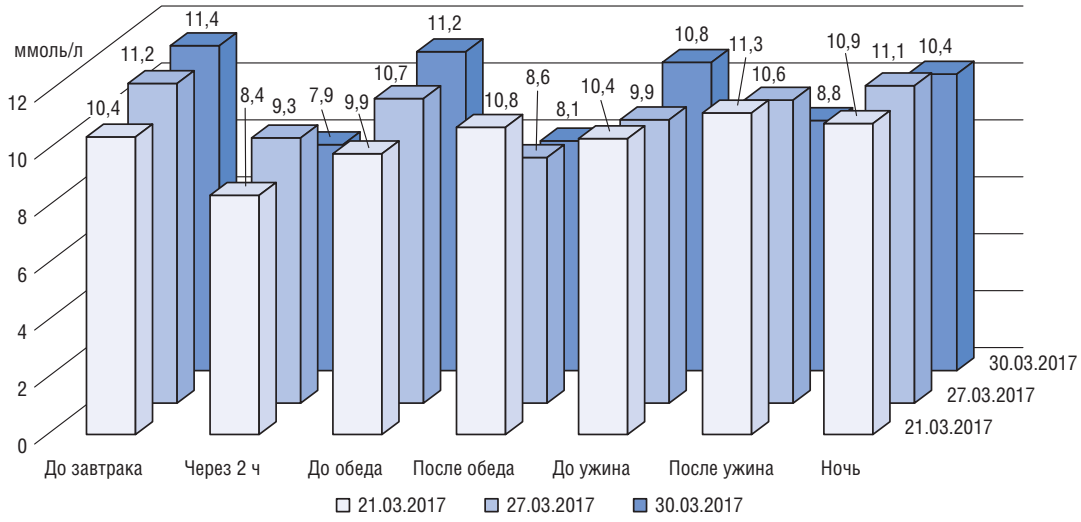
Самостоятельное уменьшение назначенной дозы Туджео

Несмотря на подробную, по нашему мнению, предоставляемую информацию по новому препарату, 3 больных самостоятельно уменьшили дозу инсулина в 3 раза, что привело к резкому подъему уровня глюкозы. Прочитав самостоятельно дома инструкцию по препарату, они решили, что врач просто забыл об этом упомянуть и приняли свои «меры предосторожности» по защите от передозировки инсулина. Полагаем, надо активно обращать внимание пациентов, что данная шприц-ручка рассчитана на такую концентрацию инсулина **и не требует пересчета дозы лекарства**.

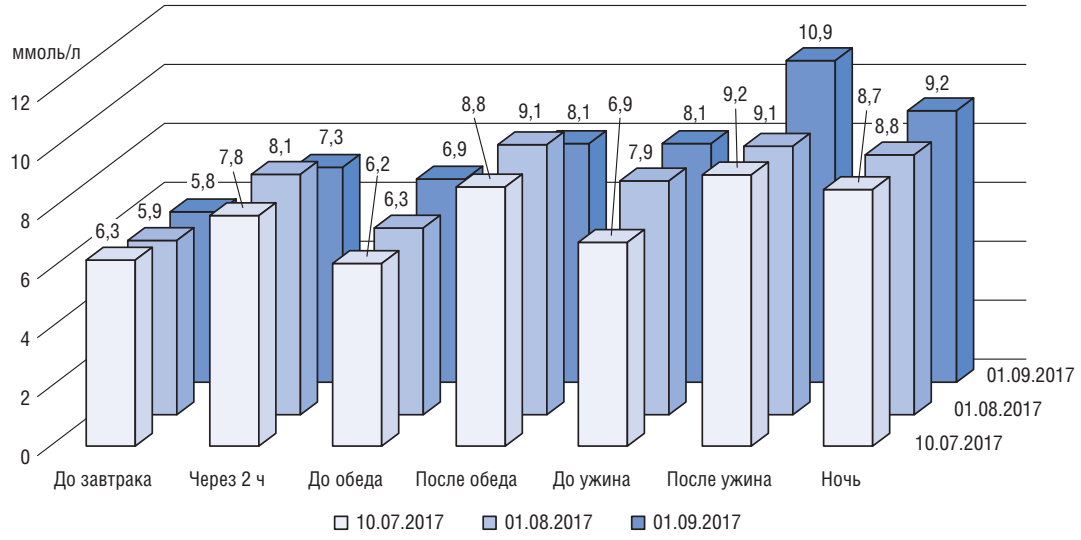
Нарушение техники инъекции

Основываясь на собственных наблюдениях, мы можем с уверенностью сказать, что *применение Туджео – это индикатор, лакмусовая бумажка, позволяющая выявить различные нарушения техники введения инсулина*. На наш взгляд, это обусловлено его высокой концентрацией. Ведь если препарат и в норме имеет меньшую биодоступность вследствие длительного нахождения в подкожной жировой клетчатке, как указывают данные исследований, его введение в зону липодистрофии просто катастрофически ухудшит процесс всасывания инсулина в системный кровоток с резким повышением гликемии. При этом липодистрофии могут и не быть огромных размеров, видных невооруженным глазом. Достаточно небольших участков уплотнения, которые пациенты пропускают. Кроме того, потеря капель инсулина при инъекции, которые многие привыкли считать незначительной, по факту оборачивается серьезным уменьшением дозы вводимого высококонцентрированного инсулина.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, более чем у половины наших пациентов (39 человек; 56%), первоначальное ухудшение гликемического контроля было обусловлено теми или иными ошибками техники инъекции нового инсулина: введение в зоны липодистрофии, в мышцу (при использовании длинных игл), их редкая смена, вытекание инсулина из места инъекции при быстром удалении иглы. Это кажется удивительным, поскольку все больные СД1 были ранее обучены (даже неоднократно), им периодически на приеме проверяли места введения инсулина с обсуждением техники инъекций. Согласно отечественным рекомендациям, эту процедуру надлежит проводить не реже 1 раза в 6 мес [1]. Однако все врачи на практике убедились, что нередко пациенты с СД1 считают себя очень опытными и знающими, а ошибок в технике делают ничуть не меньше, а иногда даже больше, чем больные СД2. Эти убеждения родом из детства, поэтому их очень непросто изменить. Например, 6 больных с длительным СД самостоятельно приобретали иглы длиной



А



Б

Рис. 5. Динамика гликемии у больной К. на фоне 26 ЕД Туджео (А) и 30 ЕД Туджео (Б)

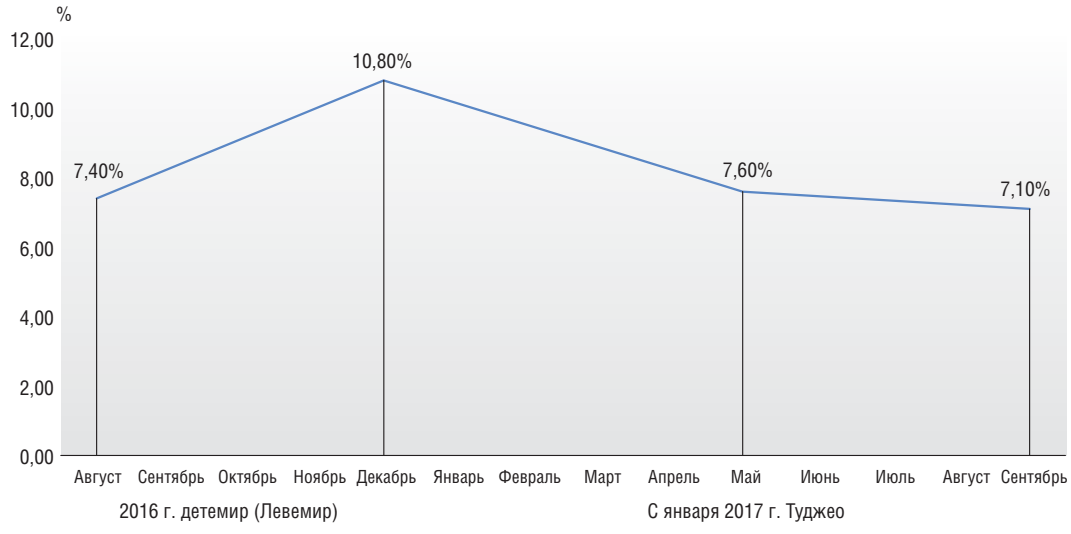


Рис. 6. Динамика HbA_{1c} у больного Г. при переводе с детемира на Туджео

8 мм, считая иглы длиной 4–6 мм детскими. Это и приводило к выраженным колебаниям гликемии вследствие периодического внутримышечного введения инсулина.

В связи с этим мы рекомендуем перед переводом на Туджео еще раз обсудить с пациентом технику введения инсулина, подчеркивая ее важность с точки зрения особенностей концентрации нового препарата, с обязательным осмотром места инъекций.

Средства введения инсулина Туджео

Поскольку инсулин столь высокой концентрации (300 ЕД в 1 мл) в лечебной практике представлен впервые, при его назначении очень важно подробно обсудить средства введения данного препарата. В первую очередь речь идет о недопустимости использования инсулиновых шприцев U-100 для инъекций. Несмотря на то что в настоящее время многие инсулины выпускаются в предзаполненных шприц-ручках (как и Туджео), есть пациенты, которые в качестве средства введения инсулина по-прежнему применяют одноразовые инсулиновые шприцы – «для надежности». Более того, немало наших больных, используя предзаполненные шприц-ручки как основные средства введения, из экономии добирают последние единицы инсулина из шприц-ручек одноразовыми инсулиновыми шприцами U-100 с последующей инъекцией. И те, и другие зачастую даже не считают нужным информировать об этом лечащего врача, и это может ускользнуть от его внимания. В этом мы убедились при прицельном опросе наших пациентов, переводя их с предшествующего базального инсулина на Туджео. В общей сложности 15 человек (а это каждый 5-й больной) в той или иной степени использовал инсулиновые шприцы U-100. Поэтому необходимо акцентировать их внимание на таких правилах техники безопасности, что позволит избежать фатальных ошибок.

Другие причины

Здесь объединены разнообразные случаи (10 человек, 14%), когда претензии пациентов к Туджео и обвинения в его неэффективности не совпадали с результатами объективного обследования. Например, несколько пациентов категорически заявили, что новый инсулин не работает. При опросе выяснилось, что уровень глюкозы натощак у них снизился до целевого без гипогликемий (в дневнике самоконтроля – от 6,4 до 7 ммоль/л). Учитывая предшествующие показатели (от 3,1 до 9 ммоль/л), результаты были прекрасными. И в целом гликемический профиль стал ровнее, без выраженных перепадов «утро–вечер», как было на Лантусе, особенно при задержке с временем его инъекций. Однако больные были недовольны тем, что применение нового препарата не достигло цели моментально и потребовало определенных усилий и времени (более качественный самоконтроль и т.д.). Складывалось впечатление, что речь идет о волшебном эликсире. По нашему мнению, это можно объяснить тем, что у каждого пациента с СД1 периодически наступает усталость от своей болезни и им очень хочется чуда в виде нового лекарства или устройства, где одно нажатие решает все проблемы навсегда.

Нередки ситуации, когда претензии и неудовлетворенность результатами лечения возникает потому, что пациент не представляет своей индивидуальной цели. Он знает, что «плохой сахар – это плохо, а хороший – это хорошо», но без конкретных цифр, что и приводит к разочарованию.

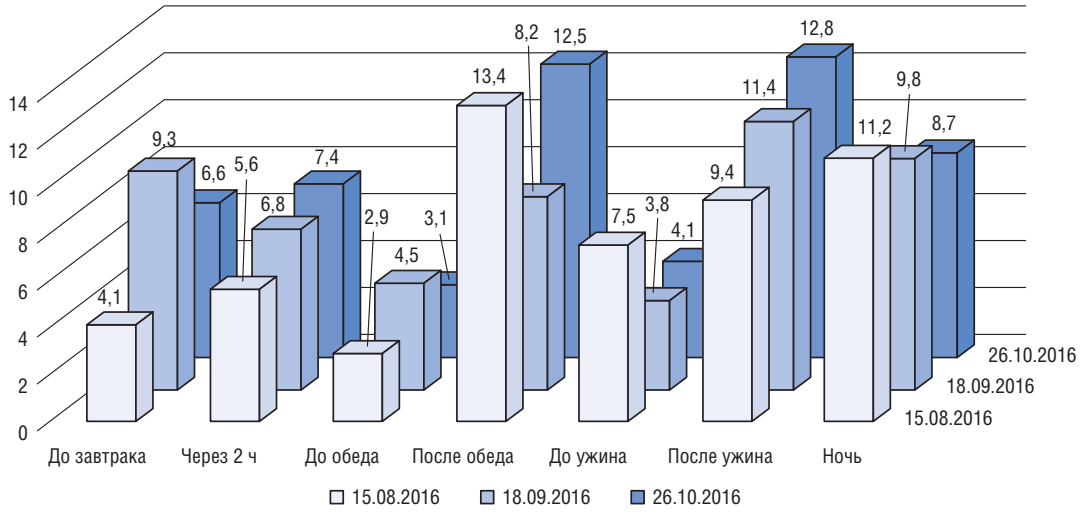
Так, одна пациентка была уверена, что Туджео ей не подходит. Ранее она получала Лантус 12 ЕД/сут, лизпро по 4–8 ЕД перед приемами пищи. Цифры дневника самоконтроля показывали, что пациентка постоянно балансирует на грани гипогликемии, в первую очередь натощак и перед приемами пищи (рис. 8). Кроме того, периодически в вечерние часы отмечались необъяснимые подъемы глюкозы (до 20 ммоль/л). Учитывая возраст (65 лет), длительность заболевания (23 года), род занятий (тренер по фигурному катанию), осложнения СД (препролиферативная ретинопатия OU с лазерокоагуляцией OD в 2012 г.), наличие тяжелых гипогликемий в анамнезе, было понятно, что подобный гликемический перфекционизм опасен. На фоне Туджео в той же дозе (12 ЕД) отмечалась реальная

положительная динамика: гликемия натощак и перед приемами пищи возросла, оставаясь в целевом диапазоне (от 5,9 до 7,3 ммоль/л), гипогликемии не регистрировались. Однако пациентка очень расстраивалась, что «такого высокого сахара перед едой у нее никогда не было». Потребовались дополнительные разъяснения что такое хорошо и что такое плохо в сочетании с незначительным увеличением дозы прандиального инсулина, чтобы больная пересмотрела свое отношение к Туджео. После 4 мес привыкания пациентка резюмировала свое новое лечение словами: «Мне стало гораздо спокойнее. Я перестала бояться ночей, лишний раз подвигаться на тренировках. И вечером сахар стабильнее, без непонятных скачков».

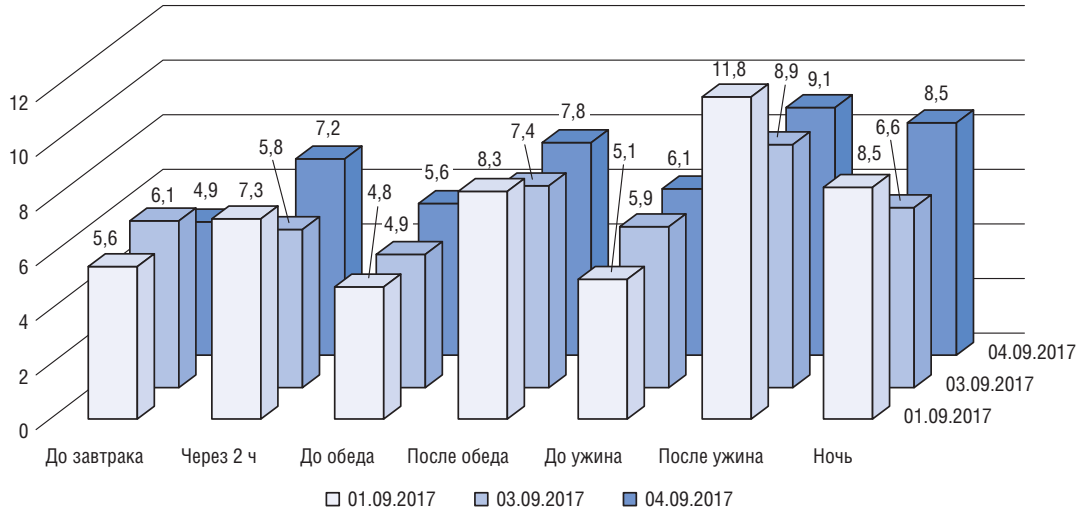
Таким образом, анализ собственного опыта использования Туджео убеждает нас в том, что *перед началом терапии чрезвычайно важно провести клиническую «перезагрузку»: критически проанализировать предшествующую терапию, еще раз совместно с пациентом определить индивидуальные цели лечения и критерии эффективности нового препарата, обсудить технику инъекций с осмотром. Это очень поможет как при определении правильного старта терапии, так и для адекватной оценки динамики лечения. Обязательно следует вовлекать больных в процесс своего лечения, без их участия успех лечения весьма сомнителен.* Мы неоднократно наблюдали, как даже самые безнадежные с точки зрения дисциплины больные, начинали активно включаться, отметив прогресс в показателях глюкозы и улучшение самочувствия.

Заключение

На сегодняшний день в практической медицине появился гларгин 300 ЕД/мл (Туджео) – инновационная форма аналога инсулина суточного действия с большей концентрацией инсулина в единице объема (300 МЕ/мл). По сравнению со своим предшественником – Лантусом он действует так же эффективно, но более физиологично, максимально приближаясь по своим характеристикам к базальной секре-

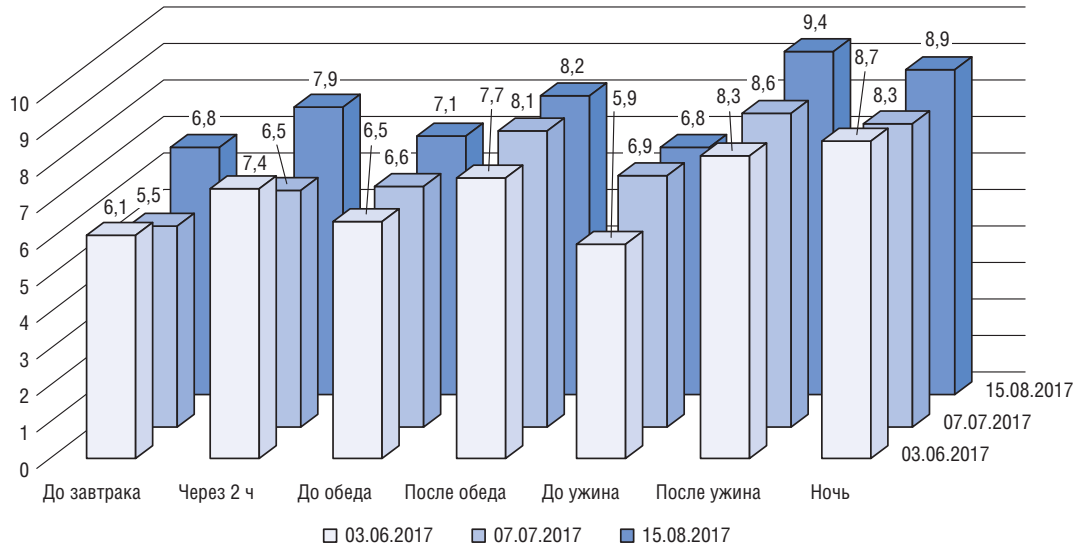


А

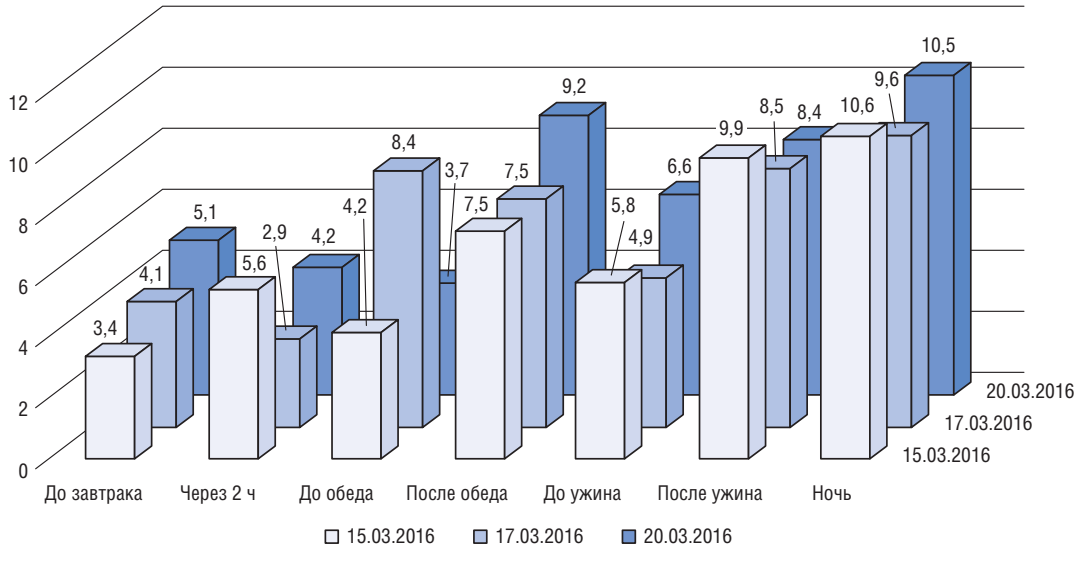


Б

Рис. 7. Динамика показателей гликемии у больного Г. на фоне приема детемира (Левемира) 38 ЕД (А) и 26 ЕД Туджео (Б)



А



Б

Рис. 8. Динамика показателей гликемии на Лантусе (А) и Туджео (Б)

ции инсулина. Это и определяет клинические преимущества нового препарата: формирование ровного стабильного гликемического профиля в сочетании со снижением риска гипогликемий, большая продолжительность действия (до 36 ч), что позволяет варьировать время инъекции. Но для их успешной реализации при лечении пациентов с СД1 очень важен клинический комплексный подход, который подразумевает грамотный анализ предшествующей терапии, активную работу в команде «врач–пациент» и критическую оценку динамики лечения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: endocrine@mtu-net.ru
Невольникова Анна Олеговна – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог ГБУЗ «Городская поликлиника № 220» Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: anna_nevolnikova@mail.ru

Мишра Ольга Александровна – врач-эндокринолог, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ «Городская поликлиника № 5» Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: endogp5@mail.ru
Голубева Любовь Борисовна – врач-эндокринолог, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ «Городская поликлиника № 46» Департамента здравоохранения г. Москвы

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-е изд. / под ред. И.И. Дедова. М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2017.

2. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М. : Медицинское информационное агентство, 2011. С. 124–199.

3. Аметов А.С., Черникова Н.А. Новые возможности современной базальной инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2: от результатов клинических исследований к реальной практике // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. № 3. С. 10–18.

4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes oh the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. P. 977–986.

5. Аметов А.С., Черникова Н.А., Анциферов М.Б. Базальная инсулинотерапия: опыт клинической практики // Фарматека. 2013. № 16. С. 37–41.

6. Bergenstail R., Bailey T., Rodbard D., Ziemen M. et al. Comparison of insulin glargine 300 U/ml and 100 U/ml in adults with type1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections // Diabetes Care. At http:// care.diabetesjournals.org/lookup/suppldoi:10.2337/dc16-0684/-/DC1.2017.

7. Wang F., Zassman S., Goldberg P. rDNA insulin glargine U300 – a critical appraisal // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2016. Vol. 9. P. 425–441.

8. Анциферов М. Б. Клиническая характеристика и практические аспекты применения нового базального аналога инсулина гларгин 300 Ед/мл Туджео Солостар // Фарматека. 2016. № 16.

9. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 31–74.

10. Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. P. 372–378.

11. Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis // Diabetes Res. Clin. Pract. 2008. Vol. 81. № 2. P. 184–189.

12. Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? // Diabetes Metab. Res. 2014. Vol. 30. № 2. P. 104–119.

13. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemen M., Muehlen-Bartmer I. et al. New insuline glargine 300 unites/ml versus insulin glargine 100 unites/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, N 10. P. 2755–2762.

14. Goldman J., White J. R. New insulin glargine 300 U/ml for the treatment of type1 and type2 diabetes mellitus // Ann. Pharmacother. 2015. Vol. 49, N 10. P. 1153–1161.

15. Becker R.H.A., Dahmen R., Bergmann K, et al. New insulin glargine 3000 Units. ml-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Unites.ml-1 // Diabetes Care. 2015. Vol. 38, N 4. P. 637–643.

16. Shiramoto M., Eto T., Irie S. el al. Single-dose new insulin glargine 300 units/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17, N 3. P. 254–260.

17. Becker R.H.A., Nowothy I., Teichert L., Bergmann K., Kapitza. Low within-and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17, N 3. P. 261–267.

18. Baiey T., Dahmen R., Pettus J., Roussel R. et al. Insulin glargine 300 U/ml (gla-300) provides a more stable and flat pharmacodynamic/pharmacokinetic profile of at steady state compared to insulin degludec in patients with diabetes mellitus type 1 // Endocr Pract. Abstracts WCIRDC 18A. 2017. Vol. 23, N 1.

19. Home P.D., Bergenstail R.M., Bolli G. B. et al. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) // Diabetes Care. 2015. Vol. 38, N 12. P. 2755–2762.

20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds). Standarts of specialized diabetes care. 8th ed. Moscow, 2017. (in Russian)

Dedov I.I., Shestakova M.V. (eds). Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Medical News Agency; 2011: 124–99. (in Russian)

2. Ametov A.S., Chernikova N.A. New feature of modern basal insulin therapy in the treatment of patients with diabetes mellitus type 1 and type 2 from the results of clinical trials to real clinical practice. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2016; (3): 10–8. (in Russian)

3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes oh the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329: 977–86.

4. Ametov A.S., Chernikova N.A., Antsiferov M.B. Basal insulin therapy: experience in clinical practice. Farmateka [Pharmateca]. 2013; (16): 37–41. (in Russian)

5. Bergenstail R., Bailey T., Rodbard D., Ziemen M., et al. Comparison of insulin glargine 300U/ml and 100 U/ml in adults with type1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or

evening injections. Diabetes Care. URL: http:// care.diabetesjournals.org/lookup/suppldoi:10.2337/dc16-0684/-/DC1.2017.

6. Wang F., Zassman S., Goldberg P. rDNA insulin glargine U300 – a critical appraisal. Diabetes Metab Syndr Obes. 2016; 9: 425–41.

7. Antsiferov M.B. Clinical characteristics and practical aspects of the use of new basal insulin glargine 300 U/ml Toujeo Solostar. Farmateca [Pharmateca]. 2016; (16). (in Russian)

8. Ametov A.S. Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions. Moscow: GEOTAR-Media, 2011: 31–74. (in Russian)

9. Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 81 (2): 184–9.

10. Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2009; 11: 372–8.

11. Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? Diabetes Metab Res. 2014; 30 (2): 104–19.

12. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemen M., Muehlen-Bartmer I., et al. New insuline glargine 300 unites/ml versus insulin glargine 100 unites/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; 37 (10): 2755–62.

13. Goldman J., White J.R. New insulin glargine 300 U/ml for the treatment of type1 and type2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother. 2015; 49 (10): 1153–61.

14. Becker R.H.A., Dahmen R., Bergmann K., et al. New insulin glargine 300 Units. ml-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Unites.ml-1. Diabetes Care. 2015; 38 (4): 637–43.

15. Shiramoto M., Eto T., Irie S., el al. Single-dose new insulin glargine 300 units/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015; 17 (3): 254–60.

16. Becker R.H.A., Nowothy I., Teichert L., Bergmann K., Kapitza C. Low within-and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. Diabetes Obes Metab. 2015; 17 (3): 261–7.

17. Baiey T., Dahmen R., Pettus J., Roussel R., et al. Insulin glargine 300 U/ml (gla-300) provides a more stable and flat pharmacodynamic/pharmacokinetic profile of at steady state compared to insulin degludec in patients with diabetes mellitus type 1 [Abstracts WCIRDC 18A]. Endocr Pract. 2017; 23 (1).

18. Home P.D., Bergenstail R.M., Bolli G. B., et al. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). Diabetes Care. 2015; 38 (12): 2755–62.

19. Instructions for the use of medicinal products for medical use Toujeo SoloStar. (in Russian)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синдром диабетической стопы: сравнительный анализ терапии на этапах оказания специализированной медицинской помощи

Давиденко О.П.[1], Гирш Я.В.[2], Гурьева И.В.[3]

[1] МБУЗ ХМАО – Югры «Клиническая городская поликлиника № 4», Сургут
[2] Медицинский институт, БУВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет»
[3] ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России, Москва

Ведение пациентов с сахарным диабетом и синдромом диабетической стопы представляет определенные сложности, учитывая различные возможные варианты общего и местного лечения, необходимость длительного воздействия, высокую экономическую составляющую как для пациента и его семьи, так и для здравоохранения в целом. В нашей стране сохраняются многолетние традиции многокомпонентной терапии с использованием метаболических, сосудистых, витаминных препаратов, имеющих слабую доказательную базу, но значительно увеличивающих стоимость лечения, несмотря на существование международных соглашений по синдрому диабетической стопы с регламентированными подходами к терапии пациентов.

Анализ терапии в 2 сравниваемых группах пациентов, получавших лечение в кабинете диабетической стопы и на амбулаторных приемах эндокринологов, показал достоверную разницу по времени и качеству достижения эффекта. Важными компонентами лечения стали приверженность пациентов к терапии в кабинете диабетической стопы, достижение стойкой компенсации углеводного обмена, использование современных средств местной терапии. Рациональное использование современных перевязочных материалов, адекватная разгрузка зон поражения, наблюдение профильных специалистов в значительном проценте случаев определяют достижение эффекта заживления язвенных поражений. Снижение комплексных затрат в кабинете диабетической стопы возможно не только за счет ранней диагностики синдрома диабетической стопы, но и отказа от препаратов с низкой доказательной базой. Выявление факторов риска развития синдрома диабетической стопы у пациентов с диабетом определяет возможность дальнейшего ранжирования больных этой группы для выбора путей профилактики и оказания медицинской помощи.

Ключевые слова:
диабет, синдром диабетической стопы, язвенное поражение стоп

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 64–70.
Статья поступила в редакцию: 10.07.2017. Принята в печать: 26.07.2017.

Diabetic foot syndrome: a comparative analysis of the treatment at the stages of specialized medical care

Davidenko O.P.[1], Girsh Ya.V.[2], Gurieva I.V.[3]

[1] Municipal Polyclinic # 4, Surgut
[2] Medical Institute, Surgut State University
[3] Federal Bureau of Mediko-Social Examination, Moscow

Management of patients with diabetes mellitus and diabetic foot syndrome represents a certain difficulty for the doctor, considering options general and local treatment, the need for long exposure, high economic component, both for the patient and his family, and for health in general. Our country has seen a long tradition of multi-component therapy using the metabolic, vascular, vitamin preparations, having a rather weak evidence base, but significantly increases the cost of treatment, despite the existence of international agreements on diabetic foot syndrome, recommending certain approaches to the treatment of patients.

Analysis of patients treatment in the two compared groups receiving treatment in the diabetic foot room and outpatient techniques, showed a significant difference in time and quality of the effect. Important components of treatment are: patient adherence to therapy in the diabetic foot room, the achievement of stable compensation of carbohydrate metabolism, the use of modern means of local therapy. Rational use of modern dressings, appropriate offloading of the affected areas, the observation of specialized professionals in a significant number of cases to determine the effect of healing ulcers. The decrease of comprehensive cost of diabetic foot room is possible due to the early diagnosis of diabetic foot syndrome and withdrawal from drugs with a low evidence base. Identification of risk factors for development of diabetic foot syndrome in patients with diabetes defines the possibility of further ranking the patients in this group to select the ways of prevention

Keywords:
diabetes, diabetic foot syndrome, foot ulceration

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 64–70.
Received: 10.07.2017. Accepted: 26.07.2017.

Современные подходы в области оказания помощи пациентам с сахарным диабетом (СД) и синдромом диабетической стопы (СДС) акцентированы на проведение ранних профилактических мероприятий и скрининговых программ. Только такая направленность позволяет избежать до 80% ампутаций нижних конечностей и сократить значительные финансовые затраты на терапию осложненных форм, ампутации и последующее длительное восстановление пациентов [1–3].

Цель исследования – сравнительный анализ терапии пациентов с СДС на различных этапах медицинской помощи.

Материал и методы

В открытое когортное биспективное исследование были включены 214 пациентов с СД типа 1 (СД1) и типа 2 (СД2) с СДС, наблюдавшихся на этапах специализированной медицинской помощи в кабинете «Диабетическая стопа» (КДС) МБУЗ «Городская поликлиника № 4 (1-я группа) и в амбулаторно-поликлинических медицинских организациях города (2-я группа) (2009–2013 гг.). Оценка ведения пациентов в амбулаторно-поликлинических медицинских организациях города проводилась ретроспективно (n=34), проспективно (n=40). В данной группе пациентов в 88% случаев получен отказ, несмотря на рекомендации, получать лечение в КДС, с предпочтением наблюдения в поликлинике по месту жительства. 140 человек наблюдали в КДС проспективно.

Критерий включения: наличие СД1, СД2; возраст 18 лет и старше; наличие язвы или деструкции тканей, связанных с нарушением нервной системы, снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [2, 3].

Критерии исключения: тяжелые язвенные дефекты, сосудистые составляющие, необходимость оперативного лечения; послеоперационные раневые дефекты стопы; сопутствующая хроническая патология с длительным применением препаратов (иммунодепрессанты, кортикостероиды), а также протоколы химиотерапии.

Лечение пациентов с СДС в КДС проводили согласно рекомендациям Международной рабочей группы по диабетической стопе [2, 3]. На уровне амбулаторного звена терапия пациентов осуществлялась с участием специалистов разного профиля, что определило разницу терапевтического воздействия в этой группе. Оценка эффективности оказания медицинской помощи проведена согласно критериям, отражающим терапию СДС: 1 – срок от момента обращения за медицинской помощью до заживления язвы (дни), 2 – доля случаев полного заживления язв за 12 нед (число пациентов).

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, требованиями Good Clinical Practice. Протокол исследования одобрен комитетом по этике Медицинского института Сургутского государственного университета (протокол № 7, 05.02.2011). Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное согласие. Результаты исследования обработаны с применением пакета программ статистического анализа Microsoft Excel 2003, статистического пакета Statistica, версия 7.0. Количественные признаки обозначали как среднее со стандартным отклонением M (m), Me или перцентилей [25; 75].

Результаты

Проведена оценка наблюдения и лечения пациентов с СДС с нейропатическими и нейроишемическими язвами в КДС (1-я группа, n=140) и в амбулаторных медицинских организациях города (2-я группа, n=74).

Таблица 1. Сравнительный анализ пациентов на этапе включения в исследование

Показатель	1-я группа (*n*=140)	2-я группа (*n*=74)	*p*
Гликированный гемоглобин, %, *M* (*m*)	8,4 (1,8)	8,1 (1,9)	>0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л, *M* (*m*)	11,30 (2,6)	10,7 (3,1)	>0,05
Длительность язвы (нед) до включения в исследование, *M* (*m*)	3,2 (1,4)	6,3 (2,5)	>0,05
Инсулинотерапия, абс. (%)	31 (22,1)	18 (24,3)	0,72 ($p_ф$)
Антибактериальная терапия до включение в исследование, абс. (%)	43 (30,7)	28 (37,8)	0,32 ($p_ф$)
Использование местного лечения (повязок), абс. (%)	27 (19,2)	31 (41,8)	<0,001 ($p_ф$)
Разгрузка конечности до начала исследования, абс. (%)	13 (9,2)	9 (12,1)	0,48 ($p_ф$)

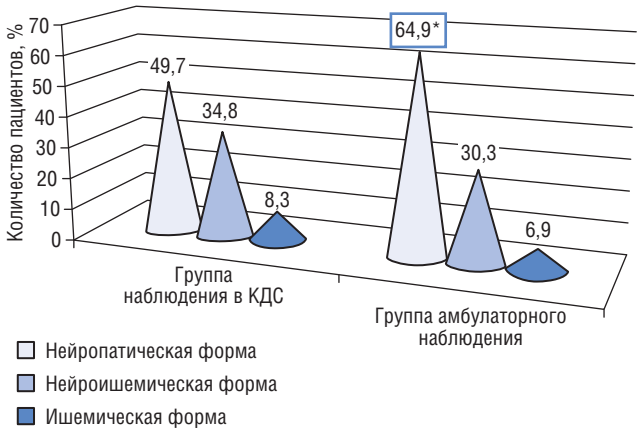


Рис. 1. Частота встречаемости вариантов синдрома диабетической стопы в группах пациентов

** – $p_ф$=0,012.*

Группы пациентов на момент включения в исследование были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, основным клиническим характеристикам, осложнениям, показателям углеводного обмена (табл. 1). В обеих группах больные имели неудовлетворительный контроль углеводного обмена, с учетом гликемии натощак и уровня гликированного гемоглобина за последние 3 мес.

Распределение пациентов в зависимости от формы СДС показало, что все 3 варианта СДС встречались с сопоставимой частотой в обеих группах пациентов: нейропатическая форма выявлена у 49,7 и 64,9% пациентов, нейро-ишемическая – у 34,8 и 30,3%, ишемическая – у 8,3 и 6,9% соответственно (рис. 1), с достоверным преобладанием нейропатической формы в группе амбулаторно-поликлинического наблюдения ($p_ф$=0,012).

Основная задача оказания помощи пациентам с СДС – предотвращение/снижение числа ампутаций нижних конечностей, достижение которой возможно за счет ранней диагностики и раннего начала лечения пациентов. Анализ результатов работы КДС показал, что 10% пациентов до обращения в КДС не получали терапию, 17% больных с СДС лечились амбулаторно у хирургов, 22% у терапевтов, и только после отсутствия положительной динамики были направлены в КДС. 61% пациентов были первично направлены в КДС терапевтами с амбулаторно-поликлинического приема с подозрением на СДС или с уже диагностированным синдромом.

Лечение в КДС включало:

1) коррекцию уровня гликемии для достижения компенсации СД;

2) коррекцию режима питания, физической нагрузки, отказ от курения и алкоголя;

3) разгрузку пораженной конечности/конечностей;

4) медикаментозную терапию в зависимости от формы диабетической стопы, с местным лечением (обработка раны, удаление участков гиперкератоза, наложения повязок) и антибактериальной терапией;

5) подбор ортопедической обуви.

Очевидно, что отсутствие в ряде случаев положительной динамики при лечении пациентов терапевтами и хирургами связано, в первую очередь, с некомпенсированным углеводным обменом. Наблюдение пациентов в КДС определяло действие на все звенья патологической цепи [4]. Оценка терапии пациентов 1-й и 2-й групп показала статистически значимые различия по большинству составляющих проводимой терапии (табл. 2).

Патогенетическим и клинически подтвержденным методом лечения и профилактики дальнейшего прогрессирования СДС является достижение и поддержание оптимального гликемического контроля в зависимости от целевого индивидуализированного уровня гликированного гемоглобина [4, 5]. В реальной клинической практике идеальная компенсация углеводного обмена, поддерживаемая в течение длительного периода времени, осуществима лишь у небольшого числа пациентов. В 1-й и 2-й группах пациентов на момент начала терапии уровень гликированного гемоглобина не соответствовал уровню компенсации углеводного обмена и составил 8,4 и 8,1% соответственно.

В 1-й группе все 100% пациентов были переведены на инсулинотерапию: базальный инсулин (детемир/гларгин/инсулин-изофан), комбинация аналогов человеческого инсулина средней продолжительности или длительного и короткого действия, базис-болюсная терапия инсулинами средней продолжительности действия и короткими, ультракороткими инсулинами, с коррекцией в течение 3–7 дней под контролем суточного мониторирования гликемии (см. табл. 2). Результатом активной коррекции углеводного обмена стало достижение 76% пациентов 1-й группы целевых индивидуальных значений гликированного гемоглобина.

В медицинских организациях города на амбулаторном приеме эндокринологов также проводилась коррекция уровня гликемии для достижения компенсации диабета. Однако во 2-й группе коррекция инсулинотерапии про-

ведена у 9 (12,1%) пациентов, получавших ранее инсулинотерапию, переведены на интенсифицированную инсулинотерапию 8 (10,8%) пациентов, 27 (36,4%) пациентов были переведены на базальный инсулин средней продолжительности действия. В 40,5% случаев (*n*=30) проводили только коррекцию пероральной сахароснижающей терапии (см. табл. 2). Вследствие чего достигнуты целевые индивидуальные значения гликированного гемоглобина у 47% пациентов указанной группы.

Общепринятым является положение о поливалентном микробном пейзаже гнойно-некротических поражений стопы у больных СД, который определяет применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия при первичном обращении больного до получения результатов микробиологических исследований и является обязательным компонентом лечения язвенно-некротических дефектов стоп [5–10]. В 1-й и 2-й группах использовали преимущественно бета-лактамные антибиотики, фторхинолоны, левофлоксацин, с последующей сменой препарата и проведением не менее 2 курсов. В режиме комбинированной терапии у пациентов с III стадией процесса фторхинолоны или цефалоспорины III, IV поколения в сочетании с метронидазолом, амоксициллин/клавуланатом плюс метронидазол. При отсутствии эффекта в 39% случаев в 1-й группе, в 16% – во 2-й подбор препарата проводился по антибиотикограмме (табл. 3), с учетом полученного спектра возбудителей и динамики состояния пациента [5, 6, 7, 9, 10]. В 18,6% случаев пациенты КДС не получали системную антибиотикотерапию, а только местное лечение с использованием повязок, содержащих серебро, для достижения положительного эффекта терапии.

Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по диабетической стопе, инфекцию по степени тяжести делили на легкую, умеренную и тяжелую [2]. Все пациенты с тяжелой инфекцией были госпитализированы в круглосуточный стационар, пациенты с инфекционным процессом легкой и умеренной степени тяжести получали лечение на этапе специализированной медицинской помощи. В процессе лечения 9 (5,4%) пациентов с умеренной инфекцией были направлены на госпитализацию ввиду невозможности соблюдения ими по различным причинам необходимых лечебных мероприятий. У 3 (1,8%) пациентов в ходе лечения был диагностирован остеомиелит с необходимостью коррекции терапии и достижением положительного результата после 5–6 нед лечения.

Учитывая умеренный процент высева грибов, чаще различных видов *Candida*, назначался соответствующий антимикотик в 1-й группе в 12,8% случаев, во 2-й группе – в 9,4% (см. табл. 2). В обеих группах пациентов в качестве дезагрегантной и антикоагулянтной терапии использовали препарат, относящийся к группе гепарин-сульфатов (сулодексид) (см. табл. 2). При изменениях липидограммы и заболеваниях сердечно-сосудистой системы в течение всего периода наблюдения и в дальнейшем пациенты получали препараты группы статинов. С одинаковой частотой в обеих группах пациентам с нейропатической и нейроишемической фор-

Таблица 2. Сравнительный анализ терапии пациентов исследуемых групп, абс. (%)

Показатель	1-я группа (*n*=140)	2-я группа (*N*=74)	$p_ф$
Инсулинотерапия	140 (100)	36 (48,4)	<0,001
базис-болюсная терапия	77 (55,3)	9 (12,2)	<0,001
базальный инсулин	63 (45,1)	27 (36,6)	0,1
Пероральные сахароснижающие препараты (все группы)	51 (36,3)	30 (40,5)	0,46
Антибактериальная терапия			
I этап	71 (50,6)	57 (77,1)	<0,001
II этап	43 (30,8)	9 (12,2)	<0,001
Антимикотик	18 (12,7)	7 (9,5)	0,37
Сулодексид	112 (80,1)	7 (9,5)	<0,001
Ацетилсалициловая кислота	51 (36,3)	29 (39,2)	0,66
Пентоксифиллин, дипиридамол	–	42 (56,6)	<0,001
Нестероидные противовоспалительные препараты	103 (73,3)	69 (93,3)	<0,001
Препараты группы статинов	51 (36,3)	21 (28,4)	0,23
Препараты альфа-липоевой кислоты	121 (86,3)	59 (79,8)	0,26
Антидепрессанты	23 (13,7)	2 (2,8)	0,002
Антиконвульсанты	9 (6,3)	–	<0,001
Перевязочные средства для местной терапии	140 (100)	16 (21,7)	<0,001
Варианты разгрузки конечности	117 (83,4)	23 (31,1)	<0.001

Таблица 3. Бактериологическое исследование раневого отделяемого язвенных дефектов пациентов 1-й и 2-й групп

Форма синдрома диабетической стопы	*Staphyloc. aureus*	*Staphyloc. epidermidis*	*Streptoc. b-haemoliticus*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Enterococcus* spp.	*Bacteroides*	*Proteus mirabilis*	*Klebsiella* spp.
Нейропатическая	+++++	+++++	++++	+	+	+	+	++
Нейроишемическая	+++	++++	++	+	++	+	+	++
Ишемическая	+	+	++	+++	+++	+++	++	+++

Таблица 4. Динамика результатов терапии язвенных поражений в группах, абс. (%)

Показатель	1-я группа (*n*=134)	2-я группа (*n*=70)	p_{φ}
Положительная динамика	120 (89,5)	45 (64,5)	<0,001
Без динамики	11 (8,3)	16 (22,7)	0,002
Отрицательная динамика	3 (2,1)	9 (12,7)	0,002
Пациенты с зажившими язвами за 12 нед	107 (79,9)	37 (52,6)	<0,001
Период от обращения за медицинской помощью до заживления язвы, дни	28,7 (12,4)	42,5 (27,4)	0,57 (p)

Таблица 5. Динамика язвенных поражений на момент включения в исследование и после 12 нед терапии, *M* (*m*)

Показатель	1-я группа (*n*=140)	2-я группа (*n*=74)	*p*
Длина, мм:			
до лечения	9,0 (5,3)	11,6 (6,2)	>0,05
после лечения	3,4 (2,1)	11,7 (3,9)	>0,05
Ширина, мм:			
до лечения	7,2 (3,1)	8,3 (3,9)	>0,05
после лечения	2,3 (1,5)	5,2 (2,1)	>0,05
Глубина, мм			
до лечения	3,0 (0,97)	1,50 (1,1)	>0,05
после лечения	0,7 (0,3)	1,1 (0,9)	>0,05
Площадь, мм^2			
до лечения	55,3 (28,4)	81,4 (45,4)	>0,05
после лечения	6,8* (4,8)	58,9 (22,1)	<0,05
Объем, мм^3:			
до лечения	166,6 (75,1)	128,3 (64,1)	>0,05
после лечения	4,9* (3,6)	67,1 (24,3)	>0,05

Примечание. ** – p<0,05, сравнение в 1-й группе наблюдения на момент включения в исследование и через 12 нед терапии.*

мами СДС назначали препараты альфа-липоевой кислоты как средства, имеющего патогенетическую направленность. Больные с СДС получали нестероидные противовоспалительные средства, витамины группы В, препараты никотиновой кислоты, производные фиброевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды, актовегин (см. табл. 2).

Одним из важных компонентов лечения СДС является местная терапия [1, 5, 7, 11, 12]. Однако ее значение многократно возрастает только в условиях комплексного лечения пациента. Местное лечение при отсутствии других терапевтических воздействий не приводит к достижению положительного эффекта [5, 10, 12]. Учитывая меньший срок существования язв в группе пациентов КДС – 3,2 нед [1,1; 5,3], разгрузка конечности была проведена только у 9,2% больных, а местная терапия – у 19,2%. В КДС местную терапию в группе пациентов назначали в 100% случаев с учетом рекомендаций Международной рабочей группы по диабетической стопе. В разные годы использовали средства в зависимости от наличия в медицинских организациях: в 2009–2011 гг. использовали преимущественно средства Suprasorb A+, C, H, F на разных этапах терапии, в 2012–2013 гг. – липидно-коллоидные перевязочные материалы: Laboratoires Urgo (Cellosorb NA, Cellosorb Ag, Urgotul, Urgotul S.Ag), Активтекс-ХФ, Активтекс-ФХФ и Активтекс-ФОМ.

Несмотря на значительную длительность существования ран до включения в исследование – 5,2 нед [2,1; 8,3], во 2-й группе разгрузка конечности была проведена у 12,1% пациентов, а число больных, использовавших различные перевязочные материалы, составило только 41,8%. Однако в указанной группе широко использовали такие антисептические средства, как йодофоры, лавасепт, диоксидин, мази на водорастворимой основе. На этапе амбулаторно-поликлинического звена возможность использовать в качестве средств местной терапии Suprasorb A+ имели 21,6% пациентов, Suprasorb H – 9,4% больных.

Комплексное лечение 131 (78,9%) пациента в КДС проводили на фоне разгрузки пораженной конечности: разгрузочный полубашмак, индивидуальная разгрузочная повязка, костыли, кресло-каталка [13, 14]. В 2011 г. 6,6% больным с неинфицированными нейропатическими язвами подошвенной области проводили лечение при помощи иммобилизирующей разгрузочной повязки Total Contact Cast на фоне стандартного местного лечения, что привело к 100% заживлению язвенного дефекта. Во 2-й группе только у 9 пациентов (11,1%) использовали разгрузку конечности в комплексной терапии.

Для оценки эффективности лечения СДС при оказании специализированной медицинской помощи в группах использованы критерии Международной рабочей группы по диабетической стопе, отражающие эффективность лечения СДС [2, 3]: срок от момента обращения за медицинской помощью до заживления язвы стопы (количество дней), доля случаев полного заживления язв за срок 12 нед (количество пациентов). Эффективность терапии язвенных поражений в группах представлена в табл. 4. 10 пациентов обеих групп (6 в 1-й группе и 4 во 2-й группе) выбыли из исследования по различным причинам: отказ от продолжения лечения, перевод в хирургический стационар, операция, госпитализация по другому профилю.

При заживлении язвенных поражений пациентов направляли на следующий этап лечения для подбора спе-

циальной обуви, стелек для снижения аномально повышенного давления на участки стопы для предотвращения рецидивов язвенных дефектов у больных из группы высокого риска [13, 14]. При расположении язвы в передней части стопы (область пальцев в проекции головок плюсневых костей), использовался разгрузочный полубашмак у 49,3% в 1-й и 59,2% во 2-й группах.

Кратность визитов пациентов определялась степенью поражения конечностей. При язвенных поражениях 0-й и I UT степени заживление достигалось в большем проценте случаев за 3–4 визита, при поражениях II степени – за 5 визитов, III степень поражения требовала не менее 10–12 посещений. После 12 нед терапии диагностировано уменьшение размеров язвенных дефектов (табл. 5). В 1-й группе средний размер площади язвенного дефекта сократился на 87,7%, во 2-й группе – на 27,6%. Объем эллипсоидных язв уменьшился на 97,1 и 47,7% соответственно (p<0,05).

Таким образом, сравнительный анализ лечения пациентов 2 групп показал, что рациональные комплексные составляющие терапии и адекватное местное лечение современными средствами (1-я группа) имеют большее значение, чем набор препаратов многопланового действия с меньшей доказательной базой (2-я группа). Перевод на инсулинотерапию является значимым компонентом лечения, который способствует быстрому достижению компенсации углеводного обмена и ускорению заживления язвенных дефектов. Использование современных перевязочных материалов с липидно-коллоидными компонентами, снижающими риск местных инфекционных осложнений, имеет высокую атравматичность и отвечает современным требованиям, предъявляемым к средствам местного лечения хронических ран.

Выводы

1. Приверженность пациентов терапии значительно повышает вероятность эпителизации язвенных дефектов, что может быть достигнуто только при комплексном лечении в КДС с участием врача-эндокринолога.

2. Повышение информирования специалистов различного профиля о необходимости использования адекватной разгрузки зон поражения у пациентов с СДС на различных этапах ведения определяет больший процент заживления язвенных поражений.

3. Получены статистически значимые различия числа пациентов в группах, имеющих полное заживление язв за срок 12 нед, подтверждающие значительное преимущество комплексной терапии в условиях КДС с учетом возможностей обследований (суточный мониторинг гликемии), лечения (местная терапия раневых дефектов, разгрузка конечности), выбора рационального набора составляющих терапии, большей приверженности пациентов лечению.

Информация о финансировании и конфликте интересов. Исследование выполнено по инициативе авторов в рамках клинической практики, без привлечения стороннего финансирования. Авторы декларируют полное отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Давиденко О.П. – сбор, формирование базы данных, обработка материалов, статистический анализ данных, написание статьи; Гирш Я.В. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных результатов, написание статьи; Гурьева И.В. – концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных данных.

Благодарности. Авторы выражают благодарность врачам-эндокринологам ХМАО – Югры за помощь в проведении анкетирования, динамическом наблюдении и предоставлении информации по наблюдаемым пациентам: Валеевой Г.Р., Вахитовой М.Н., Гонштейн Н.В., Григоревской Е.В., Коноплину Р.Б., Сатаровой Д.Ш., Скавинской О.П., Смирновой О.А., Устиновой Е.Б.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Давиденко Оксана Петровна – кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром, врач кабинета диабетической стопы МБУЗ ХМАО – Югры «Клиническая городская поликлиника» № 4, Сургут
E-mail: 89222560339@mail.ru
Гирш Яна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Медицинского института, БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет»
E-mail: yanaef@yandex.ru
Гурьева Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая сектором медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России, Москва
E-mail: igurieva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы : дис. … д-ра мед. наук. М., 2001. 278 с.

2. Bus S.A., Van Netten J.J., Lavery L.A., Monteiro-Soares M. et al. IWGDE Guidance on the prevention of food ulcers in at risk patients with diabetes. International Working Group on the Diabetic Foot, 2015.

3. Schaper N.C., Andros G., Apelqvist J. et al. International Working Group on Diabetic Foot. Specific Guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot // Diabetes Metab. Res. Rev. 2012. Vol. 28, suppl. 1. P. 236–237.

4. Галстян Г.Р. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом. // Consilium Medicum. 2006. Т. 8, № 9. С. 12–18.

5. Токмакова А.Ю., Доронина Л.П., Страхова Г.Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения // Сахарный диабет. 2010. № 4. С. 63–68.

6. Брискин Б.С. Выбор антибактериальной терапии у больных с осложненным синдромом стопы диабетик // Consilium Medicum. 2004. № 1. С. 24–29.

7. Удовиченко О.В., Почкина Н.И., Бублик Е.В., Галстян Г.Р. Резистентность к антибиотикам возбудителей раневой инфекции при синдроме диабетической стопы на современном этапе // Сахарный диабет. 2007. № 3. С. 4–9.

8. Boeri C., Bernard L., Lavigne J.P. Management of diabetic foot infections. Clinical practice guidelines // Med. Maladies Infect. 2007. Vol. 37. P. 14–25.

9. Eldor R. New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers; a comprehensive review of emerging treatment strategies // Diabet. Med. 2004. Vol. 21, N 11. P. 1161–1174.

10. Steed D.L., Attinger C., Collazzi T., Crossland M. et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers // Wound Repair Regen. 2006. Vol. 14, N 6. P. 680–692.

11. Галстян Г.Р., Дедов И.И. Организация помощи больным с синдромом диабетической стопы в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2009. № 1. С. 5–7.

12. Давиденко О.П., Гирш Я.В. Эффективность терапии синдрома диабетической стопы в условиях кабинета диабетической стопы // Перспективы науки. 2015. № 4 (67). С. 7–10.

13. Дедов И.И. и др. Иммобилизирующие разгрузочные повязки в лечении синдрома диабетической стопы : методические рекомендации. М., 2006. 24 с.

14. Удовиченко О.В. Применение иммобилизирующих разгрузочных повязок (методика Total Contact Cast) при лечении синдрома диабетической стопы. М., 2005. 168 с.

REFERENCES

1. Gur'eva I.V. Prevention, treatment, medico-social rehabilitation and organization of interdisciplinary health care for patients with diabetic foot syndrome: Abstract of Diss. Moscow; 2001: 278 p. (in Russian)

2. Bus S.A., Van Netten J.J., Lavery L.A., Monteiro-Soares M., et al. IWGDE Guidance on the prevention of food ulcers in at risk patients with diabetes. International Working Group on the Diabetic Foot; 2015.

3. Schaper N.C., Andros G., Apelqvist J., et al. International Working Group on Diabetic Foot. Specific Guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28 (suppl. 1): 236–7.

4. Galstyan G.R. Lesions of the lower limbs in patients with diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2006; 8 (9): 12–18. (in Russian)

5. Tokmakova A.Yu., Doronina L.P., Strakhova G.Yu. Chronic wounds and diabetes mellitus: modern concept and prospects for conservative treatment. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2010; (4): 63–8. (in Russian)

6. Briskin B.S. Choice of antibacterial therapy in patients with complicated diabetic foot syndrome. Consilium Medicum. 2004; (1): 24–9. (in Russian)

7. Udovichenko O.V., Pochkina N.I., Bublik E.V., Galstyan G.R. Resistance to antibiotics for wound infection pathogens in case of diabetic foot syndrome at the present stage. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2007; (3): 4–9. (in Russian)

8. Boeri C., Bernard L., Lavigne J.P. Management of diabetic foot infections. Clinical practice guidelines. Med Maladies Infect. 2007; 37: 14–25.

9. Eldor R. New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers; a comprehensive review of emerging treatment strategies. Diabet Med. 2004; 21 (11): 1161–74.

10. Steed D.L., Attinger C., Collazzi T., Crossland M. et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. Wound Repair Regen. 2006; 14 (6): 680–92.

11. Galstyan G.R., Dedov I.I. Health care organization for patients with diabetic foot syndrome in the Russian Federation. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2009; (1): 5–7. (in Russian)

12. Davidenko O.P., Girsh Ya.V. The efficiency of diabetic foot syndrome treatment in conditions of diabetic foot station. Perspektivy nauki [Science Prospects]. 2015; (4): 7–10. (in Russian)

13. Dedov I.I., et al. Immobilizing unloading dressings in diabetic foot syndrome treatment: guidelines. Moscow; 2006: 24 p. (in Russian)

14. Udovichenko O.V. Immobilizing unloading dressings usage (Total Contact Cast method) in diabetic foot syndrome treatment. Moscow; 2005: 168 p. (in Russian)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка микробного состава хронических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы

Комелягина Е.Ю.[1], Анциферов М.Б.[1], Попова В.М.[2], Жиленков Е.Л.[2], Юскевич В.В.[2]

[1] ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы
[2] ООО Научно-производственный центр «МикроМир», Москва

Цель – провести сравнительный анализ микробного состава длительно незаживающих язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы без признаков инфицирования.

Материал и методы. Исследовали 17 образцов раневого отделяемого длительно незаживающих язвенных дефектов у больных с синдромом диабетической стопы, не требующих назначения системных антибиотиков. Микробный состав исследовали традиционным методом посева на культуральные среды и методом масс-спектрометрии содержимого по белковым маркерам микроорганизмов.

Результаты. Традиционный метод посева на культуральные среды выявил наличие грамположительных кокков в 8 (45%) случаях, включая MRSA, грамотрицательных палочек в 2 (11%) случаях, наличие полимикробной флоры в 6 (33%) случаях. Количество микроорганизмов не превышало значений, соответствующих критической колонизации. Метод масс-спектрометрии выявил наличие полимикробной флоры в 13 (76%) случаях. Микрофлора была представлена грамположительными кокками, грамотрицательными палочками, факультативными анаэробами.

Выводы. Метод масс-спектрометрии по белковым маркерам микроорганизмов может дополнять стандартные диагностические методы исследования хронических длительно незаживающих язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы.

Ключевые слова:
синдром диабетической стопы, незаживающие язвенные дефекты, микробный состав, посев на культуральные среды, масс-спектрометрия

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 71–77.
Статья поступила в редакцию: 10.08.2017. Принята в печать: 31.08.2017.

Assessment of chronic diabetic foot ulcers microbiome

Komelyagina E.Yu.[1], Antsiferov M.B.[1], Popova V.M.[2], Zhilenkov E.L.[2], Yuskevich V.V.[2]

[1] Endocrinology Dispensary Health Department of Moscow
[2] LLC Research and Development Centre «MicroMir», Moscow

Aim – to compare the microbiome of chronic diabetic foot ulcers (DFU) without signs of infection using conventional culture techniques and mass-spectrometry approach of microbial markers.

Material and methods. The samples from 17 DFU without signs of infection were sent to Microbiology laboratory in order to obtain the presence of microorganisms using CCT and to chemical laboratory for performing MSMM simultaneously.

Results. The CCT revealed presence of gram-positive cocci in 8 cases (45%) including MRSA, gram-negative bacilli in 2 samples (11%), polymicrobial infection in 6 cases (33%). Anaerobes were not obtained. Obtained

number of microorganisms did not exceed the critical colonisation. Mixed genera were identified in 13 samples using MSMM approach. The most commonly detected bacteria were gram-positive cocci, gram-negative bacilli, facultative anaerobes.

Conclusion. Mass-spectrometry of microbial markers technique revealed new information about diversity of bacteria in chronic not infected neuropathic diabetic foot ulcers and could be added to the diagnostic tools for non healing diabetic foot ulcers.

Keywords:
diabetic foot, non healing ulcers, microbiome, conventional culture technique, mass-spectrometry

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 71–7.
Received: 10.08.2017. Accepted: 31.08.2017.

Синдром диабетической стопы (СДС) является поздним осложнением сахарного диабета и характеризуется наличием хронических длительно незаживающих язвенных дефектов на фоне снижения чувствительности и/или магистрального кровотока. Одной из причин хронического течения и выполнения высоких ампутаций нижних конечностей является инфицирование раны [1]. Состав микрофлоры язвенного дефекта зависит от формы и глубины поражения, предшествующей антибактериальной терапии, местного консервативного лечения, длительности пребывания в стационаре. Так, при поверхностно расположенных язвенных дефектах, возникших впервые, преобладают грамположительные кокки (*S. aureus,* B-*hemolytic streptococcus*) [2, 3]. При длительно существующих хронических язвенных дефектах, подвергавшихся системному антибактериальному лечению и местной терапии, в них могут содержаться резистентные к антибиотикам микроорганизмы, грамотрицательные бациллы (*Enterobacteriacea*). При наличии неприятного запаха состав микрофлоры смешанный – аэробно-анаэробный [4, 5]. Традиционным методом диагностики состава патогенной микрофлоры язвенного дефекта является посев раневого содержимого на культуральные среды. Это полуколичественный метод, позволяющий выявить патогенный микроорганизм или микроорганизмы и определить чувствительность полученного патогена к антибиотикам. При этом у данной методики есть ряд недостатков: для получения анализа требуется от 3 до 10 сут, есть ограничения в диагностике анаэробных микроорганизмов, нет возможности выявлять наличие и состав биопленок. В этой связи диагностика микробного состава хронических ран альтернативными способами является достаточно актуальной задачей. Одним из методов, позволяющих дать качественную и количественную оценку микробиологического состава раневого содержимого, является масс-спектрометрия. Она основана на выявлении видоспецифичных структур микроорганизма. Это могут быть белковые компоненты или длинноцепочечные жирные кислоты и жирные альдегиды фосфолипидов, являющихся маркерами конкретного микроба [6].

Цель данной работы – изучение микробного состава хронических язвенных дефектов при СДС методом масс-спектрометрии различных микробных маркеров (МСММ) и сравнение полученных данных с результатами посева на культуральные среды.

Материал и методы

Исследовали 17 образцов раневого содержимого хронических язвенных дефектов у пациентов с СДС, получавших амбулаторное лечение в отделении «Диабетическая стопа» ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Критерии включения

1. Больные сахарным диабетом типа 1 или 2.
2. Возраст ≥18 лет.
3. Наличие язвенного дефекта на стопе в пределах кожи и/или подкожной клетчатки (I и II степени по Вагнеру).
4. Лодыжечно-плечевой индекс >0,8.
5. Способность и желание выполнять рекомендации врача.
6. Подписанное информированное согласие.

Критерии невключения

1. Наличие признаков инфекционного процесса в ране, требующих госпитализации и/или системной антимикробной терапии: лихорадки, гиперемии, распространяющейся более чем на 2 см, отделяемого гнойного характера, неприятного запаха из раны.
2. Наличие признаков критической ишемии конечности.
3. Наличие остеомиелита.
4. Раны, расположенные в средней части подошвенной поверхности стопы на фоне нейроостеоартропатии.
5. Рана, покрытая струпом и/или фибрином.
6. HbA_{1c} >11%.
7. Несоблюдение рекомендаций врача.

Таким образом, исследовались образцы, взятые из язвенных дефектов без признаков инфицирования и не требующие назначения системных антимикробных средств.

После очищения раны от некротических масс и промывания физиологическим раствором содержимое с поверхности язвенного дефекта отправлялось в микробиологическую лабораторию ГБУЗ «Диагностический центр № 1 ДЗМ» для посева на культуральные среды и определения чувствительности к антибиотикам.

Из этой же раны забирался материал для выполнения МСММ содержимого по белковым маркерам микроорганизмов в лабораторию ООО НПЦ «МикроМир» (Москва). Производился посев клинического материала на плотные питательные среды – сердечно-мозговой агар с 5% бараньей кровью

(BHI) для выделения бактерий *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Arcanobacterium*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Actinomyces*; желточно-солевой агар с маннитом для выделения и дифференциации стафилококков; диагностическую среду Эндо для выделения *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, среду Сабуро с хлорамфениколом для выделения дрожжей и микромицетов; на BHI с 5% бараньей крови и агар Шедлера для выделения облигатно-анаэробных бактерий *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*.

Засеянные плотные питательные среды инкубировали при 37 °С в течение 18–24 ч. При обнаружении роста производили отсев отдельных колоний с целью их идентификации. Отмечали морфологию колоний, наличие гемолиза, рост микроорганизмов в виде монокультуры или в ассоциации. При обнаружении ассоциации на плотной питательной среде отмечали преимущественный рост какого-либо представителя ассоциации.

При отсутствии роста в аэробных условиях в первые сутки посевы оставляли в термостате, ежедневно просматривали и при визуальном обнаружении роста также производили соответствующие отсевы. Ответ об отсутствии роста выдавали через 5 сут инкубирования.

Засеянные плотные питательные среды в анаэробных условиях (в анаэростатах с газогенерирующими пакетами «Анаэрогаз») инкубировали при 37°С в течение 48 ч. При отсутствии роста оставляли в термостате, также ежедневно просматривали и при визуальном обнаружении роста производили соответствующие отсевы. Ответ об отсутствии роста выдавали через 10 сут инкубирования.

Полученные чистые культуры микроорганизмов микроскопировали, отмечали принадлежность к определенной группе или роду и производили экстракцию этанолом/муравьиной кислотой для последующей идентификации методом масс-спектрометрии на масс-спектрометре (MALDI-TOF).

Результаты

Посев на культуральные среды отделяемого из язвенных дефектов, не имеющих клинических признаков инфекции, выявил контаминацию (количество микроорганизмов не превышало 10^6) преимущественно грамположительных кокков, включая резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA), незначительное количество грамотрицательных палочек и факультативных анаэробов. В 2 (11%) случаях роста микроорганизмов не выявлено. В 6 (33%) случаях выявлено наличие более одного микроба (табл. 1). Облигатные анаэробы не обнаружены. В одном случае выявлены *Candida glabrata*. В 2 случаях содержание коагулазонегативных стафилококков составило 10^6. Таким образом, показано, что хронические длительно незаживающие раны не содержали патогенной микрофлоры в количествах, превышающих критическую колонизацию [7].

Метод МСММ, основанный на определении белковых компонентов микроорганизма, позволил идентифицировать большее количество микроорганизмов в тех же образцах (табл. 2). В 13 (76%) образцах выявлена полимикробная флора, в 2 (12%) случаях роста микроорганизмов не обнаружена. Наиболее часто высеваемым микробом был *Staphylococcus aureus* – как единственный возбудитель (1 случай) и в составе полимикробной инфекции (9 образцов). В 1 (6%) случае был выявлен факультативный анаэроб *Klebsiella pneumoniae*.

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика образцов, исследованных разными методами: культуральным и МСММ по белковым маркерам. В большинстве случаев высеваемый традиционным методом микроорганизм выявлялся и методом МСММ, но в составе полимикробной микрофлоры. В одном случае метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, выделенный традиционным методом, не был выявлен методом МСММ. При этом в образце с отсутствующим ростом посева на культуральные среды метод МСММ выявил полимикробную флору, состоящую из грамположительных кокков и грамотрицательных палочек. В 2 случаях с отсутствующим ростом методом МСММ, традиционным методом были выявлены грамположительные кокки, относящиеся к сапрофитной флоре (*Staphylococcus epidermidis* $<10^2$ КОЕ/мл, *Staphylococcus auricularis* – 10^6 КОЕ/мл). Следует отметить, что метод МСММ не дает возможности точного количественного определения микроорганизмов, в отличие от традиционного метода.

Таблица 1. Результаты посева отделяемого из хронических язвенных дефектов культуральные среды у пациентов с синдромом диабетической стопы без признаков наличия инфекции (*n*=17)

Патоген	Количество образцов, в которых выявлен микроорганизм, абс. (%)
Отсутствие роста	2 (11)
Грамположительные кокки	
Staphylococcus aureus	4 (22)
MRSA	1 (6)
Коагулазонегативные стафилококки	2 (11)
Энтерококки	1 (6)
Грамотрицательные палочки	
P. aeruginosa	2 (11)
Факультативные анаэробы в составе полимикробной флоры	
Klebsiella pneumoniae (в составе полимикробной флоры)	3*
Облигатные анаэробы	
Грибы (в составе полимикробной флоры)	0 (0)
Полимикробная инфекция	6 (33)

* – *процентное соотношение рассчитано в составе полимикробной флоры.*

Таблица 2. Результаты анализа метода масс-спектрометрии микробных маркеров по белковым компонентам отделяемого из хронических язвенных дефектов у пациентов с синдромом диабетической стопы без признаков инфекции

Патоген	Количество образцов, в которых выявлен микроорганизм, абс. (%)
Грамположительные кокки	
Staphylococcus aureus	10 (59)
Коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*)	6 (35)
Streptococcus agalactiae	2 (12)
Streptococcus dysgalactiae	1 (6)
Грамположительные палочки	
Corynebacterium striatum	6 (35)
Грамотрицательные палочки	
Pseudomonas aeruginosa	2 (12)
Pseudomonas stutzeri	2 (12)
Acinetobacter (*baumannii*, *calcoaceticus*)	5 (29)
Анаэробы	
Факультативные анаэробы	
Klebsiella pneumonia	1 (6)
Полимикробная флора	13 (76)
Нет роста	2 (12)

Обсуждение

Длительно незаживающие язвенные дефекты при нейропатической форме СДС являются актуальной проблемой. Одна из возможных причин замедления или отсутствия заживления – наличие инфекции, обусловливающей хронизацию процесса. При этом характерной особенностью таких ран (по собственным данным и данным литературы) является отсутствие явных клинических признаков инфекции [8, 9]. В данной работе в посевах на культуральные среды была выявлена колонизация бактерий. В большинстве случаев высевался *St. aureus*, включая MRSA, что совпадает с результатами, полученными другими авторами [10, 11]. В 33% случаев была выявлена полимикробная флора, состоящая из грамположительных кокков, грамотрицательных палочек, факультативных анаэробов и грибковой инфекции. Изолированные грамотрицательные палочки получены только в двух случаях. Во всех образцах рост микрофлоры не превышал значений, соответствующих микробной контаминации [7]. В такой ситуации антимикробная терапия не назначается. Однако в последнее время появились данные, подтверждающие важную роль бактериальной колонизации в замедлении процесса заживления [12, 13]. Остается неясным вопрос о лечебной тактике в этих случаях в плане назначения системных антимикробных препаратов и выбора перевязочных средств.

Известно, что посев содержимого раневых дефектов на культуральные среды имеет ряд ограничений: небольшое количество микроорганизмов, способных расти в чашках Петри на агаре, сложности в выявлении редких бактерий и бактерий, входящих в состав биопленок [6, 14]. Между тем микрофлора, покрывающая кожу и слизистые и образующая микробиоту, содержит большое количество микроорганизмов и при определенных условиях может играть важную роль не только в инфицировании ран, но и в развитии хронических заболеваний. В частности, прослежена взаимосвязь дисбаланса микробиоты кишечника в возникновении ожирения [15, 16], инфекционно-аллергических заболеваний [17], сахарного диабета типа 1 [18], воспалительных заболеваний желчного пузыря [19]. В этой связи в последнее время разрабатываются новые методы, позволяющие идентифицировать микроорганизмы, составляющие микробиоту и входящие в состав биологических сред (кровь, спинномозговая и синовиальная жидкости) и раневого содержимого.

Среди таких методов следует назвать масс-спектрометрию раневого экссудата по различным видоспецифичным маркерам. Особенностью нашей работы было отсутствие клинических признаков инфицирования длительно незаживающих ран при СДС. Метод МСММ по белковым фрагментам позволяет идентифицировать микроорганизмы после предварительного культивирования. Как продемонстрировал сравнительный анализ с традиционным методом, МСММ по белковым маркерам способен идентифицировать большее количество микроорганизмов. Полученные данные дают основание предположить, что раневой экссудат хронических ран без признаков инфицирования содержит в большинстве случаев ассоциации микроорганизмов. Вопрос о том, соединены выявленные микроорганизмы в биопленки или функционируют отдельно друг от друга, остается открытым.

В результате проделанной работы получены новые данные о микробиологическом составе хронических ран при СДС. Вклад выявленных сообществ микроорганизмов в процесс заживления требует отдельного изучения. Есть мнение, что речь идет не о влиянии конкретного патогена (или патогенов) на процесс заживления, а о комплексном воздействии консорциума микроорганизмов, существующих в виде хорошо структурированных сообществ [6]. Эти сообщества состоят из бактерий, простейших, вирусов и грибов [20, 21] и отражают специфические взаимоотношения друг с дру-

Таблица 3. Сравнительная оценка микробиологических образцов, полученных культуральным методом и методом масс-спектрометрии

Номер образца	Микроорганизмы, выделенные культуральным методом	Микроорганизмы, полученные методом масс-спектрометрии
1	*Staphylococcus aureus* 10^4 (MRSA) *Klebsiells pneumoniae* 10^2	*Staphylococcus aureus.* *Acinetobacter baumannii*, *Corynebacterium striatum*
2	*Staphylococcus aureus* 10^5 (MRSA)	*Staphylococcus hominid*, *Corynebacterium striatum*
3	*Pseudomonas aeruginosa* 10^2	*Staphylococcus aureus*, ***Pseudomonas aeruginosa***, *Corynebacterium striatum*
4	Роста микрофлоры не выявлено	*Pseudomonas stutzeri*, *Staphylococcus simulans*
5	*Staphylococcus aureus* 10^2, *Staphylococcus epidermidis* $<10^2$	*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalacticae*, *Pseudomonas stutzeri*, *Acinetobacter pittii*
6	*Staphylococcus epidermidis* 10^6, *Proteus mirabilis* 10^2	*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalacticae*, *Streptococcus dysgalacticae*, *Acinetobacter baumannii*, *Corynebacterium striatum*
7	*Staphylococcus aureus* 10^5	***Staphylococcus aureus***, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium striatum*
8	Роста микрофлоры не выявлено	***Staphylococcus aureus***, *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter calcoaceticus*
9	*Staphylococcus aureus* 10^6, *Klebsiella pneumoniae* 10^5	***Staphylococcus aureus***, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonie*
10	*Pseudomonas aeruginosa* 10^5	*Actinomyces odontolyticus*, *Pseudomonas stutzeri*, *Corynebacterium striatum*
11	*St. epidermidis* $<10^2$	Бактериальная и грибковая флора не выявлена
12	*St. auricularis* 10^6	Бактериальная и грибковая флора не выявлена
13	*St. aureus* 10^5	***Staphylococcus aureus***, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalacticae*, *Acinetobacter baumannii*
14	*St. aureus* 10^5	***Staphylococcus aureus***
15	*St. aureus* 10^5	***Staphylococcus aureus***, *Staphylococcus epidermidis*
16	*St. aureus* 10^5, *Candida glabrata* 10^4	*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium striatum*
17	*St. aureus* 10^5, *Klebsiells pneumoniae* 10^2	***Staphylococcus aureus***, *Enterococcus cloacae*, *Corynebacterium striatum*

гом и с организмом хозяина [22]. Необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния выявленных микробных ассоциаций на течение раневого процесса и применению метода МСММ в клинической практике.

Выводы

1. Микробиологический состав длительно незаживающих язвенных дефектов у больных с синдромом диа-

бетической стопы без признаков инфекции при использовании традиционного метода посева на культуральные среды представлен грамположительными кокками (45% случаев), грамотрицательными палочками (11% случаев), наличием более чем одного микроорганизма (33% случаев) в количествах, не превышающих колонизации микроорганизмов ($\leq 10^6$).

2. Метод масс-спектрометрии микробных маркеров по белковым фрагментам позволяет идентифицировать в отделяемом из длительно незаживающих язвенных дефектов у больных с СДС наличие полимикробной флоры в 76% случаев, включающей в себя грамположительные кокки, грамотрицательные палочки, факультативные анаэробы. В 6% случаев микрофлора была представлена одним микроорганизмом. Отсутствие роста обнаружено в 12% случаев.

3. Применение масс-спектрометрии по белковым маркерам может дополнять арсенал диагностических методов исследования микробиологического содержимого хронических длительно незаживающих ран при СДС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Комелягина Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением диабетической стопы ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: elenakomel@gmail.com
Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы
Попова Валентина Михайловна – кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора ООО Научно-производственный центр «МикроМир», Москва
Жиленков Евгений Леонидович – кандидат биологических наук, заместитель генерального директора ООО Научно-производственный центр «МикроМир», Москва
Юскевич Виктория Викторовна – кандидат биологических наук, заведующая бактериологической лабораторией ООО Научно-производственный центр «МикроМир», Москва

ЛИТЕРАТУРА

1. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B., Pile J.C. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections // Clin. Infect. Dis. 2012. Vol. 54, N 12. P. 132–173.

2. Abdularazak A., Bitar Z.I., Al-Shamali A.A. et al. Bacteriological study of diabetic foot infections // J. Diabetes Complicat. 2005. Vol. 19. P. 138–141.

3. Lavery L.A., Sariaya M., Ashry H. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections // J. Foot Ankle Surg. 1995. Vol. 34, N 1. P. 61–64.

4. Goldberg D., Harold C. Infectious disease of the diabetic foot // Management of the Diabetic Foot / ed. M.A. Brenner. 1992.

5. Lipsky B. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1999. Vol. 26. P. 267–276.

6. Lavigne J.-P., Sotto A., Dunyach-Remy C., Lipsky B. New molecular techniques to study the skin microbiota of diabetic foot ulcers // Adv. Wound Care. 2015. Vol. 4, N 1. P. 38–49.

7. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., Митиш В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы // Раны и раневые инфекции. 2015. № 3. С. 63–84.

8. Lavery L.A., Armstrong D.G., Wunderlich R.P., Mohler M.J. et al. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29, N 6. P. 1288–1293.

9. Bjarnsholt T., Kirketerp-Moller M.J., Jensen P.Q., Madsen K.G. et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis // Wound Repair Regen. 2008. Vol. 16, N 1. P. 2–10.

10. Dang C., Prasad Y., Boulton A., Jude E. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the diabetic foot clinic: a worsaring problem // Diabet. Med. 2003. Vol. 20, N 2. P. 159–161.

11. Citron D.M., Goldstein E.J., Merriam C.V., Lipsky B.A. et al. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of abtimicrobal agents // J. Clin. Microbiol. 2007. Vol. 45, N 9. P. 2819–2828.

12. Robson M.C. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria // Surg. Clin. North Am. 1997. Vol. 77, N 3. P. 637–650.

13. Xu L., McLennan S.V., Lo L., Natfaji A. et al. Bacterial load predicts healing rate in neuropathic diabetic foot ulcers // Diabetes Care. 2007. Vol. 30, N 2. P. 378–380.

14. van Asten S.A.V., La Fontaine J., Peters E.J.G., Bhavan K. et al. The microbiome of diabetic foot osteomyelitis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2016. Vol. 35. P. 293–298.

15. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbal ecology: human gut microbes associated with obesity // Nature. 2006. Vol. 444. P. 1022–1023.

16. Armougom F., Henry M., Vialettes B., Raccah D., Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese and Methanogenes in anorexic patients // PLoS One. 2009. Vol. 4. Article ID e7125.

17. Bach J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic disease // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 911–920.

18. Wen L., Ley R.E., Volchkov P.Y. et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes // Nature. 2008. Vol. 455. P. 1109–1113.

19. Baumgart D.C., Carding S.R. Inflammatory bowel disease: cuase and immunobiology // Lancet. 2007. Vol. 369, N 9573. P. 1627–1640.

20. Wolcott R.D., Gontcharova V., Sun Y., Dowd S.E. Evaluation of the bacterial diversity among and within individual venous leg ulcersusing bacterial tag-encoded FLX and titanium ampliconpyrosequencing and metagenomic approaches // BMC Microbiol. 2009. Vol. 9. P. 226.

21. James A., Swogger E., Wolcott R. et al. Biofilms in chronic wounds // Wound Repair Regen. 2006. Vol. 16. P. 37–44.

22. Peters B.M., Jabra-Rizk M.A., O'May G.A. et al. Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease // Clin. Microbiol. Rev. 2012. Vol. 25. P. 193–213.

REFERENCES

1. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B., Pile J.C., et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. Clin Infect Dis. 2012; 54 (12): 132–73.

2. Abdularazak A., Bitar Z.I., Al-Shamali A.A., et al. Bacteriological study of diabetic foot infections. J Diabetes Complicat. 2005; 19: 138–41.

3. Lavery L.A., Sariaya M., Ashry H. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections. J Foot Ankle Surg. 1995; 34 (1): 61–4.

4. Goldberg D., Harold C. Infectious disease of the diabetic foot. Management of the Diabetic Foot / ed. M.A. Brenner; 1992.

5. Lipsky B. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. FEMS Immunol Med Microbiol. 1999; 26: 267–76.

6. Lavigne J.-P., Sotto A., Dunyach-Remy C., Lipsky B. New molecular techniques to study the skin microbiota of diabetic foot ulcers. Adv Wound Care. 2015; 4 (1): 38–49.

7. Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Egorova D.N., Mitish V.A., et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. Rany i ranevye infektsii [Wounds and Wound Infections]. 2015; (3): 63–84. (in Russian)

8. Lavery L.A., Armstrong D.G., Wunderlich R.P., Mohler M.J., et al. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes Care. 2006; 29 (6): 1288–93.

9. Bjarnsholt T., Kirketerp-Moller M.J., Jensen P.Q., Madsen K.G., et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. Wound Repair Regen. 2008; 16 (1): 2–10.

10. Dang C., Prasad Y., Boulton A., Jude E. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the diabetic foot clinic: a worsaring problem. Diabet Med. 2003; 20 (2): 159–61.

11. Citron D.M., Goldstein E.J., Merriam C.V., Lipsky B.A., et al. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of abtimicrobal agents. J Clin Microbiol. 2007; 45 (9): 2819–28.

12. Robson M.C. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. Surg Clin North Am. 1997; 77 (3): 637–50.

13. Xu L., McLennan S.V., Lo L., Natfaji A., et al. Bacterial load predicts healing rate in neuropathic diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 2007; 30 (2): 378–80.

14. van Asten S.A.V., La Fontaine J., Peters E.J.G., Bhavan K., et al. The microbiome of diabetic foot osteomyelitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016; 35: 293–8.

15. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbal ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444: 1022–3.

16. Armougom F., Henry M., Vialettes B., Raccah D., Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese and Methanogenes in anorexic patients. PLoS One. 2009; 4: Article ID e7125.

17. Bach J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic disease. N Engl J Med. 2002; 347: 911–20.

18. Wen L., Ley R.E., Volchkov P.Y., et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. Nature. 2008; 455: 1109–13.

19. Baumgart D.C., Carding S.R. Inflammatory bowel disease: cuase and immunobiology. Lancet. 2007; 369 (9573): 1627–40.

20. Wolcott R.D., Gontcharova V., Sun Y., Dowd S.E. Evaluation of the bacterial diversity among and within individual venous leg ulcersusing bacterial tag-encoded FLX and titanium ampliconpyrosequencing and metagenomic approaches. BMC Microbiol. 2009; 9: 226.

21. James A., Swogger E., Wolcott R., et al. Biofilms in chronic wounds. Wound Repair Regen. 2006; 16: 37–44.

22. Peters B.M., Jabra-Rizk M.A., O'May G.A., et al. Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease. Clin Microbiol Rev. 2012; 25: 193–213.

Клинико-гормональная характеристика конституциональной задержки полового развития у мальчиков с ожирением

Бржезинская Л.Б., Самсонова Л.Н., Латышев О.Ю., Окминян Г.Ф., Киселева Е.В., Касаткина Э.П.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

Цель исследования – изучить клинико-гормональную характеристику конституциональной задержки пубертата у мальчиков с избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы. Обследованы 89 мальчиков в возрасте 14,5±0,8 года с конституциональной задержкой пубертата. Исключены мальчики с дефицитом массы тела, а остальные пациенты распределены в 2 группы: основная группа – 30 мальчиков с избыточной массой тела/ожирением, группа сравнения – 47 мальчиков с нормальной массой тела. Оценивали индекс массы тела (ИМТ), рост, костный возраст, объем гонад, длину кавернозных тел, ингибин В, антимюллеров, лютенизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), индекс свободного тестостерона, эстрадиол, ДГЭА-С, ИФР-1, инсулин, кортизол, тиреотропный гормон, св.T_4, пролактин.

Результаты. Мальчики с конституциональной задержкой пубертата и избыточной массой тела/ожирением, в отличие от подростков с нормальной массой тела, были значимо выше (Me SDS роста -0,6 vs -1,9, *p*=0,00009), патологическая задержка роста встречалась значимо реже (6,6 vs 46,8%, *p*=0,0004), при этом костный возраст у них был значимо больше (Me SDS костного возраста -1,7 vs -2,9, *p*=0,0003), патологическая задержка костного возраста встречалась значимо реже (20 vs 68,9%, *p*=0,0002). Содержание в сыворотке крови ДГЭА-С (Me 4,4 vs 3,1 мкмоль/л, *p*=0,05), инсулина (Me 9,2 vs 4 мкЕД/мл, *p*=0,00002) было значимо больше, в то время как кортизола (Me 270 vs 397 нмоль/л, *p*=0,03), ГСПГ (Me 52,8 vs 93,5 нмоль/л, *p*=0,0001), базального тестостерона (Me 1 vs 1,9 нмоль/л, *p*=0,009) и стимулированного хорионическим гонадотропином тестостерона (Me 12,7 vs 18,1 нмоль/л, *p*=0,02) значимо меньше при одинаковом индексе свободного тестостерона (Me 3,3 vs 2,4%, *p*=0,4). Выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи между $SDS_{имт}$ и ГСПГ (*r*=-0,7, *p*=0,014) и между инсулином и ГСПГ (*r*=-0,4, *p*=0,009).

Заключение. В отличие от мальчиков с нормальной массой тела у подростков с избыточной массой тела/ожирением конституциональная задержка полового развития в большинстве случаев характеризуется соответствием показателей роста, костного возраста хронологическому возрасту, что обусловлено относительно более высоким содержанием инсулина и ДГЭА-С в сыворотке крови. У мальчиков с конституциональной задержкой пубертата в сочетании с избыточной массой тела/ожирением выявлено инсулининдуцированное снижение содержания ГСПГ и общего тестостерона в сыворотке крови.

Ключевые слова:
ожирение, задержка полового развития у мальчиков, тестостерон, инсулин, костный возраст, глобулин, связывающий половые гормоны, индекс свободного тестостерона

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 78–84.
Статья поступила в редакцию: 25.08.2017. Принята в печать: 12.09.2017.

Clinical and hormonal characteristic of constitutional delay ofpuberty in boys with obesity

Brzhezinskaya L.B., Samsonova L.N., Latyshev O.Yu., Okminyan G.F., Kiseleva E.V., Kasatkina E.P.
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

To examin the anthropometric and hormonal characteristic of constitutional delay of puberty (CDP) in boys with overweight/obesity.

Methods. The study included 89 boys aged 14.5±0.8 years with CDP. The boys with deficiency weight were excluded from the study. The other patients were divided into two groups: the main group consisted of 30 boys with overweight/obesity and the comparison group – 47 boys with normal weight. We evaluated BMI, height, bone age, testicular volume, inhibin B, anti-Mullerian hormone, LH, FSH, total testosterone, SHBG, free-androgen index, estradiol, DHEA-s, IGF-1, insulin, cortisol, TSH, free T_4, prolactin.

Results. The boys with CDP and overweight/obesity in contrast to boys with normal weight were significantly higher (Me Ht-SDS -0.6 vs -1.9, *p*=0.00009), pathological delay height was significantly lesser (6.6% vs 46.8%, *p*=0.0004), bone age was much more (Me -1.7 vs -2.9, *p*=0.0003), pathological delay of bone age was significantly lesser (20% vs 68.9%, *p*=0.0002), hormones were significantly higher, such as DHEAS (Me 4.4 vs 3.1 nmol/l, *p*=0.05), insulin (Me 9.2 vs 4 mkEd/ml, *p*=0,00002), hormones were significantly lower, such as cortisol (Me 270 vs 397 nmol/l, *p*=0.03) SHBG (Me 52.8 vs 93.5 mkEd/ml, *p*=0.0001), total testosterone (Me 1 vs 1.9 nmol/l, *p*=0.009) and HCG stimulated testosterone (Me 12.7 vs 18.1 nmol/l, *p*=0.02),and the same indicator in two groups: free-androgen index (Me 3.3 vs 2.4 %, *p*=0.4). There were statistically significant negative correlations between BMI-SDS and SHBG (*r*=-0.7, *p*=0.014) and between insulin and SHBG (*r*=-0.4, *p*=0.009).

Conclusions. In contrast to boys with normal weight, the adolescents with overweight/obesity and constitutional delay of puberty have more height and more bone age that connected with high levels of insulin and DHEA-S. The boys with constitutional delay of puberty and overweight/obesityhave insulin-induced reduction SHBG and total testosterone.

Keywords:
obesity, delay of puberty in boys, testosterone, insulin, bone age, SHBG, free-androgen index

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 78–84.
Received: 25.08.2017. Accepted: 12.09.2017.

Задержка полового развития у мальчиков – это отсутствие вторичных половых признаков у достигших верхнего возрастного предела начала пубертата (13,5 года) или несоответствие стадии полового развития хронологическому возрасту ребенка. Частота задержки полового развития среди мальчиков в возрасте 13–14 лет составляет 5% [1]. Структура задержки полового развития гетерогенна и представлена перманентной и транзиторной формами. Перманентная форма составляет не более 0,1% всех форм задержки полового развития и включает гипер- и гипогонадотропный гипогонадизм, в то время как транзиторная форма задержки полового развития у мальчиков встречается в абсолютном большинстве случаев и представлена конституциональной задержкой пубертата и полового развития на фоне хронических заболеваний [2, 3]. В большинстве случаев конституциональная задержка пубертата у мальчиков имеет семейный характер, но обсуждаются и другие предрасполагающие факторы, способные оказывать неблагоприятное воздействие на половое развитие. К таким фактором относят неблагоприятную социальную и экологическую обстановку, чрезмерную физическую нагрузку, дефицит массы тела/ожирение [4, 5]. Так, согласно современным представлениям, жировая ткань является гормонально активной субстанцией, выделяющей большое количество пептидов, оказывающих воздействие на весь организм человека, в том числе на репродуктивную систему.

На сегодняшний день наиболее изучено отрицательное влияние ожирения на репродуктивную систему мужчин [6]. Установлено, что ожирение у мужчин может нарушать андрогенную функцию яичек. Так, доказана сильная отрицательная корреляционная связь между индексом массы тела (ИМТ) и содержанием глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в сыворотке крови, что у мужчин с ожирением может приводить к снижению содержания общего тестостерона в сыворотке крови [7, 8]. Кроме того, показано, что избыток жировой ткани у мужчин бывает причиной повышенной ароматизации тестостерона в эстрадиол, избыточное количество которого по механизму отрицательной обратной связи может приводить к снижению секреции гонадотропных гормонов с формированием гипогонадотропного гипогонадизма [9]. Данные о влиянии ожирения на сперматогенную функцию яичек противоречивы. Так, в метаанализе N. Sermondade и соавт. продемонстрировано нару-

шение сперматогенной функции у мужчин с ожирением по типу азооспермии/олигозооспермии [10], в то время как в метаанализе, проведенном A. MacDonald и соавт., нарушений сперматогенной функции у мужчин с ожирением не выявлено [11].

На сегодняшний день, в отличие от взрослой популяции, влияние ожирения на старт и дальнейшее прогрессирование полового развития у мальчиков изучено недостаточно. Патогенетические механизмы конституциональной задержки полового развития у пациентов с ожирением до конца не изучены и являются предметом дискуссии [5].

Цель исследования – изучить клинико-гормональную характеристику конституциональной задержкой пубертата у мальчиков с избытком массы тела/ожирением.

Материал и методы

Обследованы 94 мальчика в возрасте 14,5±0,8 года с задержкой полового развития. Критерием включения являлось несоответствие стадии полового развития хронологическому возрасту. Критериями невключения были хронические заболевания, влияющие на половое развитие и гипергонадотропный гипогонадизм (высокое содержание гонадотропных гормонов в сыворотке крови).

Для определения формы задержки полового развития всем мальчикам проводили 2 стимуляционные пробы: с гонадолиберином – диферелин 0,1 мг и с хорионическим гонадотропином из расчета 2000 МЕ/м^2 (однодневная проба) из расчета 2000 МЕ 1 раз в день в течение трех последовательных дней (трехдневная проба). Проба с гонадолиберином считалась положительной при максимальном подъеме лютенизирующего гормона (max ЛГ) >10 ед./л. Проба с хорионическим гонадотропином считалась положительной при дельте тестостерона >3,5 нмоль/л.

У 5 (5,3%) мальчиков диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм: отрицательные результаты диагностических проб, отсутствие старта полового развития в возрасте 16 лет и старше, наличие часто сочетающихся с гипогонадотропным гипогонадизмом клинико-лабораторных проявлений: дефект гена *Prop-1* – у 1 пациента, синдром Прадера–Вилли – у 1 пациента, аносмия – у 2 пациентов, гипоосмия – у 1 пациента.

У 89 (94,7%) мальчиков диагностирована конституциональная задержка пубертата, учитывая положительные результаты проб.

В зависимости от показателей массы тела 89 пациентов с конституциональной задержкой пубертата разделены на 3 группы: 12 (13,5%) из 89 мальчиков с дефицитом массы тела, 47 (52,8%) из 89 мальчиков с нормальной массой тела, 30 (33,7%) из 89 – с избытком массы тела/ожирением. В последующем из данной группы пациентов исключены мальчики с дефицитом массы тела, а остальные распределены в 2 группы (табл. 1): 1-я группа (основная) – мальчики с избытком массы тела/ожирением (*n*=30), 2-я группа (группа сравнения) – мальчики с нормальной массой тела (*n*=47).

Обследование включало оценку показателей роста (*n*=77), костного возраста (*n*=70), объема гонад (*n*=77), длины кавернозных тел (*n*=77), ингибина B (*n*=62), антимюллерова гормона (АМГ) (*n*=61), ЛГ (*n*=77), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (*n*=77), общего тестостерона (*n*=77), эстрадиола (*n*=50), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (*n*=40), индекса свободного тестостерона (*n*=35), пролактина (*n*=64), кортизола (*n*=52), ДГЭА-С (*n*=56), ИФР-1 (*n*=57), инсулина (*n*=53), ТТГ(*n*=66), св. T_4 (*n*=60), а также maxЛГ (*n*=77), max ЛГ/max ФСГ (*n*=77) на пробе с гонадолиберином, дельта тестостерона (*n*=75) на пробе с хорионическим гонадотропином.

Расчет показателей массы тела, фактического и целевого роста проводился с помощью компьютерной программы KIGS Auxology Calculator 1.0 («Pfizer», США). Дефицит массы тела диагностировался при $SDS_{ИМТ} \leq -2$ (*n*=12), нормальная масса тела – $2<SDS_{ИМТ}<1$ (*n*=47), избыток массы тела – $1 \leq SDS_{ИМТ} <2$ (*n*=16), ожирение – $SDS_{ИМТ} \geq 2$ (*n*=14). При этом ожирение I степени – $2<SDS_{ИМТ} \leq 2{,}5$ (*n*=9), II степени – $2{,}5 <SDS_{ИМТ} \leq 3$ (*n*=3), III степени – $3{,}0<SDS_{ИМТ} \leq 3{,}9$ (*n*=2). Патологическая задержка роста диагностировалась при SDS роста <-2.

Оценка костного возраста проводилась по методу Greulich–Pyle. Патологическая задержка костного возраста диагностировалась при SDS костного возраста <-2. Отставание по костному возрасту рассчитывалась как хронологический возраст минус костный возраст.

Объем тестикул измеряли методом эховолюметрии на аппаратах EsaoteMyLab70, ToshibaAplio 500 с использованием линейных датчиков с частотой до 18 МГц. Объем тестикул рассчитывался по формуле: 0,523 × длина × ширина × толщина яичка. SDS объема гонад определяли по возрастной диаграмме объема яичек здоровых мальчиков (Joustra и соавт., 2015). Длину кавернозных тел измеряли при помощи линейки.

Концентрацию ингибина B (Ingibin B Gen II Elisa) и АМГ (AMH Gen II Elisa) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiskanoriginal Labsystems. Концентрацию остальных гормонов в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесценции на автоматических иммунохимических анализаторах: Иммулайт 2000, Аксесс 2, Лиазон, Адвия-кентавр, Элексис 2010. Референсные значения: ингибин B (Таннер 1 >35 пг/мл, Таннер 2 и более > 65 пг/мл), АМГ (Таннер 13,8–159,8 нг/мл, Таннер 2 и более 1,3–14,8 нг/мл), ЛГ (0,8–7,6 мМЕ/мл), ФСГ (0,7–11,1 МЕ/л), общего тестостерона (11–16 лет, 2,25–26,99 нмоль/л), эстрадиол (0–206 пмоль/л), ГСПГ (14,5–89,5 нмоль/л), индекс свободного тестостерона (14,8–94,8%), пролактин (90-450 мМЕ/л), кортизол (138–690 нмоль/л), ДГЭА-С (1,4–11,3 мкмоль/л), ИФР-1 (13 лет – 64–508, 14 лет – 83–519, 15 лет – 102–520, 16 лет – 119–511 нг/мл), инсулин (2,6–24,6 мкЕД/мл), ТТГ (0,4–4,7 мкМЕ/л), св. T_4 (7,9–14,4 пмоль/л).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программ статистического анализа Statistica 7.0, SPPS 17, Microsoft Excel 2010. Результаты сравнения количественных показателей, распределение которых согласовалось с нормальным законом, представлялись как средние значения со среднеквадратичным отклонением. Результаты, распределение которых не согласовалось с нормальным законом, представлялись в виде медианы (*Me*)

с приведением интерквартильного размаха. Взаимосвязь количественных признаков оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Мальчики обеих групп при одинаковых значениях целевого роста отличались по показателям фактического роста. Так, пациенты с конституциональной задержкой пубертата и избыточной массой тела/ожирением были значимо выше, чем мальчики с нормальной массой тела (Me SDS роста -0,6 vs -1,9, p=0,00009), отставание от целевого роста у пациентов с избыточной массой тела/ожирением было значимо меньше (Me SDS отставания от целевого роста -1,4 vs -2,1, p=0,008), чем у мальчиков с нормальной массой тела (табл. 2).

Патологическая задержка роста в группе пациентов с конституциональной задержкой пубертата и избыточной массой тела/ожирением встречалась значимо реже – в 2 (6,6%) из 30 случаев, в отличие от мальчиков с нормальной массой тела – в 22 (46,8%) из 47 случаев, p=0,0004.

При оценке костного возраста выявлено, что у пациентов с конституциональной задержкой полового развития и избыточной массой тела/ожирением костный возраст был значимо больше, чем у мальчиков с нормальной массой тела (Me SDS костного возраста -1,7 vs -2,9, p=0,0003) и отставание костного возраста от паспортного возраста было менее выражено (1,4 vs 2,5 года, p=0,00009) (табл. 3).

При этом патологическая задержка костного возраста у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата и избыточной массой тела/ожирением встречалась значимо реже [у 5 (20%) из 25 человек], чем у мальчиков с нормальной массой тела [31 (68,9%) из 45], p=0,0002.

Мальчики с конституциональной задержкой полового развития и избыточной массой тела/ожирением не отличались по объему гонад и длине кавернозных тел от мальчиков с конституциональной задержкой пубертата и нормальной массой тела (табл. 4).

По результатам гормонального исследования не выявлено различий между пациентами двух групп по содержанию ЛГ, ФСГ, ингибина В, АМГ, эстрадиола, ИФР-1, ТТГ, св.T_4, пролактина, индекса свободного тестостерона. Кроме того, результаты диагностической пробы с гонадолиберином max ЛГ и коэффициент max ЛГ/max ФСГ не отличались в обеих группах. Однако выявлено, что у пациентов с избыточной массой тела/ожирением значимо больше содержание в сыворотке крови ДГЭА-С (Me 4,4 vs 3,1 мкмоль/л, p=0,05), инсулина (Me 9,2 vs 4 мкЕД/мл, p=0,00002), но значимо меньше кортизола (Me 270 vs 397 нмоль/л, p=0,03), ГСПГ (Me 52,8 vs 93,5 нмоль/л, p=0,00001), базального тестостерона (Me 1 vs 1,9 нмоль/л, p=0,009). Также по результатам диагностической пробы с хорионическим гонадо-

Таблица 1. Характеристика мальчиков с конституциональной задержкой пубертата в зависимости от массы тела

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=47)	p
Возраст, $M\pm\sigma$, годы	14,4±0,7	14,6±0,8	0,2
ИМТ, $M\pm\sigma$, кг/м^2	26,4±4	18±1,7	0,000
SDS ИМТ, Me [25; 75]	2SD [1,7; 2,3]	-0,4 [-1,4; 0,1]	0,000

Таблица 2. Показатели роста у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата в зависимости от массы тела

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=47)	p
Рост целевой, $M\pm\sigma$, см	177,5±4,7	176±4,9	0,2
SDS целевого роста, *Me* [25; 75]	0,4 [-0,03; 0,9]	0,2 [-0,5; 0,8]	0,2
Рост фактический, $M\pm\sigma$, см	157,9±7,7	150,7±9,7	0,001
SDS роста, *Me* [25; 75]	-0,6 [-1,6; 0,1]	-1,9 [-2,4; -1]	0,00009
SDS отставания от целевого, *Me* [25;75]	-1,4 [-1,8; -0,5]	-2,1 [-2,4; -1,4]	0,008

Таблица 3. Показатели костного возраста у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата в зависимости от массы тела

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа 2 (n=45)	p
Костный возраст, $M\pm\sigma$, см	13±1,2	12,1±1,5	0,004
SDS костного возраста, *Me* [25;75]	-1,7 [-1,8;-0,8]	–2,9 [–3,6;–1,8]	0,0003
Отставание по костному возрасту, *Me* [25;75], годы	1,4 [0,6;1,7]	2,5 [1,6;3]	0,00009

Таблица 4. Показатели объема гонад, длины кавернозных тел у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата в зависимости от массы тела

Показатель	1-я группа 1 (n=30)	2-я группа 2 (n=47)	p
Объем гонад, *Me* [25; 75], см^3	2,3 [1,5; 3,2]	2,4 [1,6; 3,6]	0,4
SDS объема гонад <-2, %	30	42,6	0,3
-2 ≤ SDS объема гонад <-1, %	70	57,4	0,3
Кавернозные тела $M\pm\sigma$, см	4,2±1,1	4,1±0,9	0,8

Таблица 5. Результаты гормонального анализа у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата в зависимости от массы тела

Показатель, *Me* [25; 75]	1-я группа	2-я группа	*p*
Индекс свободного тестостерона, %	3,3 [2; 5, 8]	2,4 [1,2; 5,9]	0,4
Ингибин В, пг/мл	135,2 [105,1; 182,2]	139,5 [118,9; 178,1]	0,8
АМГ, нг/мл	20,9 [19,5; 61,8]	27,5 [20,2; 71,9]	0,6
ЛГ, мМЕ/мл	1 [0,8; 1,6]	1,3 [0,8; 2]	0,2
max ЛГ, мМЕ/мл	18,4 [15,6; 21,1]	20,1 [16,6; 25,4]	0,1
ФСГ, МЕ/л	2 [1,4; 3,2]	2,5 [1,6; 3,5]	0,7
max ЛГ/ max ФСГ	2,4 [1,8; 2,9]	2,5 [1,5; 3,6]	0,7
Эстрадиол, пмоль/л	48,1 [37,3; 76,5]	52,5 [23,5; 101,5]	0,7
ИФР-1, нг/мл	198,6 [172,8; 266,5]	203,3 [175,8; 269,2]	0,9
ТТГ, мМЕ/л	2 [1,8; 2,8]	1,6 [1,1; 2,6]	0,1
Св. Т4, пмоль/л	13,8 [11,6; 14,7]	13,8 [12; 15,6]	0,8
Пролактин, мМЕ/л	161,5 [120,5; 180,1]	153,5 [106,5; 191,6]	0,8
ДГЭА-С, мкмоль/л	4,4 [3,6; 6,5]	3,1 [2,6; 4,9]	0,005
Инсулин, мкЕД/мл	9,2 [7,6; 12,8]	4,1 [3,6; 6,2]	0,00002
Кортизол, нмоль/л	270 [230,3; 369,5]	397 [281; 462]	0,03
ГСПГ, нмоль/л	52,8 [29,1; 60,3]	93,5 [66,4; 110,9]	0,0001
Тестостерон, нмоль/л	1 [0,7; 1,4]	1,9 [0,8; 3,6]	0,009
Дельта тестостерона, нмоль/л	12,7 [8,8; 14,9]	18,1 [11,8; 21,1]	0,02

тропином дельта тестостерона была значимо меньше (Me 12,7 vs 18,1 нмоль/л, *p*=0,02), в отличие от мальчиков с нормальной массой тела (табл. 5).

По данным корреляционного анализа в группе пациентов с конституциональной задержкой пубертата и избыточной массой тела/ожирением установлена сильная, статистически значимая отрицательная корреляционная связь между $SDS_{ИМТ}$ и ГСПГ (*r*=-0,7, *p*=0,014) и средняя, но статистически значимая отрицательная корреляционная связь между инсулином и ГСПГ (*r*=-0,4, *p*=0,009).

Обсуждение

Целью данного исследования являлось изучение влияния ожирения на половое развитие мальчиков. Предпосылкой к проведению исследования были, во-первых, современные представления о негативном влиянии ожирения на репродуктивную систему взрослых мужчин, во-вторых, рост ожирения в детской популяции, в-третьих, малочисленность и неоднозначность данных современной литературы о влиянии ожирения на старт и дальнейшее прогрессирование полового развития у мальчиков [5, 6]. Так, некоторые авторы указывают на преждевременный старт пубертата, часть исследователей описывают нормальные сроки полового развития, в то время как другие авторы сообщают о задержке полового развития у мальчиков с ожирением [12, 13]. Предполагается, что причина этих противоречий связана с неоднородностью изучаемых популяций, с использованием различных маркеров старта полового развития у мальчиков и пороговых величин определения ожирения. С учетом этих данных в исследование включили мальчиков в возрасте 14,5±0,8 года с конституциональной задержкой полового развития с последующим разделением на группы в зависимости от массы тела. При этом критериями включения являлись несоответствие стадии полового развития хронологическому возрасту, объем гонад <-1SD, пубертатный ответ ЛГ на пробе с гонадолиберином и тестостерона на пробе с хорионическим гонадотропином, отсутствие хронических заболеваний, влияющих на половое развитие. Анализ индекса массы тела показал, что задержка полового развития практически в трети (33,7%) случаев сопровождалась избытком массы тела или ожирением. Установлено, что ожирение при конституциональной задержке полового развития в первую очередь оказывает влияние на антропометрические показатели. Так, при сопоставимых значениях целевого роста, ИФР-1, индекса свободного тестостерона, эстрадиола мальчики с конституциональной задержкой полового развития и избыточной массой тела/ожирением имели в абсолютном большинстве случаев соответствие роста (93,4%) и костного возраста (80%) хронологическому возрасту, в противоположность мальчикам с нормальной массой тела, которые чаще имели патологическую задержку роста (47%) и костного возраста (69%). Полученные данные согласуются с данными зарубежных исследований, проведенных с участием детей препубертатного возраста, по данным которых у мальчиков, страдающих ожирением, отмечены бóльшая скорость роста и ускорение костного возраста по сравнению с мальчиками с нормальной массой тела. Предполагается, что данное отличие обусловлено, с одной стороны, более выраженной адреналовой активностью, с другой стороны – большей концентрацией инсулина в сыворотке крови детей этой группы по сравнению с мальчиками, имеющими нормальную массу тела [5, 14, 15]. В данном исследовании доказано, что у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата и избытком массы тела/ожирением содержание ДГЭА-С (Me 4,4 vs 3,1 мкмоль/л, *p*=0,05) и инсулина (Me 9,2 vs 4 мкЕД/мл, *p*=0,00002) в сыворотке крови значимо больше, чем у мальчиков с нормальной массой тела.

Изучено влияние избыточной массы тела/ожирения на репродуктивную систему мальчиков. При оценке андроген-

ной функции у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата и избыточной массой тела/ожирением, в отличие от мальчиков с нормальной массой тела, выявлено более низкое содержание базального тестостерона (Me 1 vs 1,9 нмоль/л, *p*=0,009), стимулированного хорионическим гонадотропином тестостерона (Me 12,7 vs 18,1 нмоль/л, *p*=0,02) и ГСПГ (Me 52,8 vs 93,5 нмоль/л, *p*=0,00001) в сыворотке крови, при сопоставимых значениях индекса свободного тестостерона (Me 3,3 vs 2,4%, *p*=0,4). Предположительно данное состояние обусловлено инсулин-индуцированным снижением ГСПГ, о чем свидетельствует сильная, статистически значимая отрицательная корреляционная связь между $SDS_{ИМТ}$ и ГСПГ (*r*=-0,7, *p*=0,014) и средняя, статистически значимая отрицательная корреляционная связь между инсулином и ГСПГ (*r*=-0,4, *p*=0,009). При этом низкая концентрация ГСПГ приводит к снижению общего тестостерона при сохранении сопоставимых значений индекса свободного тестостерона. Таким образом, индекс свободного тестостерона у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата и избыточной массой тела/ожирением является более достоверным показателем андрогенного статуса, в отличие от общего тестостерона. При этом у пациентов с задержкой пубертата и избыточной массой тела/ожирением не выявлено повышенной ароматизации тестостерона в эстрадиол, о чем свидетельствует отсутствие значимых различий в содержании эстрадиола в сыворотке крови у пациентов обеих групп. Данное обстоятельство, по-видимому, можно объяснить, во-первых, малочисленностью выборки пациентов, во-вторых, недостаточным количеством субстрата для образования эстрогенов, в-третьих, низкой активностью ароматазы (83,3% мальчиков имели избыточную массу тела и ожирение I степени). Оценка сперматогенной функции у мальчиков с задержкой пубертата не проводилась, учитывая молодой возраст пациентов.

Заключение

В отличие от мальчиков с нормальной массой тела у мальчиков с избыточной массой тела/ожирением конституциональная задержка полового развития в большинстве случаев характеризуется соответствием показателей роста, костного возраста хронологическому возрасту, что обусловлено относительно более высоким содержанием инсулина и ДГЭА-С в сыворотке крови. У мальчиков с конституциональной задержкой пубертата и избыточной массой тела/ожирением выявлено инсулин-индуцированное снижение ГСПГ, общего тестостерона в сыворотке крови. Полученные данные необходимо учитывать при диагностике и прогнозировании исходов конституциональной задержки полового развития у мальчиков с избыточной массой тела/ожирением.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва:
Бржезинская Любовь Борисовна – аспирант кафедры детской эндокринологии
E-mail: lubov.b.osipova@yandex.ru
Самсонова Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии
E-mail: samsonovarmapo@yandex.ru
Латышев Олег Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент
E-mail: olatyshev1975@mail.ru
Окминян Гоар Феликсовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской эндокринологии
E-mail: okminyangoar@yandex.ru
Киселева Елена Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской эндокринологии
E-mail: tabane@mail.ru
Касаткина Эльвира Петровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детской эндокринологии
E-mail: elvkasatkina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М. : Практика, 2014. С. 253–277.
2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М. : Колор Ит Студио, 2002. С. 141–157.
3. Бржезинская Л.Б., Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н., Окминян Г.Ф. и др. Задержка роста и полового развития у мальчика с целиакией // Пробл. эндокринол. 2017. № 2. С. 103–105.
4. Den Hond E., Schoeters G. Endocrine disrupters and human puberty // Int. J. Androl. 2006. Vol. 29, N 1. P. 264–271.
5. Burt Solorzano C.M., McCartney C.R. Obesity and the pubertal transition in girls and boys // Hum. Reprod. 2010. Vol. 140, N 3. P. 399–410.
6. Mihalca R., Fica S. The impact of obesity on the male reproductive axis // J. Med. Life. 2014. Vol. 7, N 2. P. 296–300.
7. Plymate S.R., Matej L.A., Jones R.E., Friedl K.E. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. Vol. 67. P. 460–464.
8. Banu A., Stephen J.W. Sex hormone-binding globulin in children and adolescents // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2016. Vol. 8, N 1. P. 1–12.
9. Xu X., Sun M., Ye J., Luo D. et al. The effect of aromatase on the reproductive function of obese males // Horm. Metab. Res. J. 2017. Vol. 49, N 8. P. 572–579.
10. Sermondade N., Faure C. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia // Arch. Intern. Med. 2012. Vol. 172. P. 440–442.

11. MacDonald A.A., Herbison G.P. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis // Hum. Reprod. 2010. Vol. 16. P. 293–311.

12. Tomova A., Robeva R., Kumanov P. Influence of the body weight on the onset and progression of puberty in boys // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2015.Vol. 28, N 7–8. P. 859–865.

13. Sorensen K., Aksglaede L, Petersen J.H., Juul A. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 1. P. 263–270.

14. Marcovecchio M.L., Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty // World Rev. Nutr. Diet. 2013.Vol. 106. P. 135–141.

15. Ballerini M.G., Ropelato M.G., Domene H.M., Pennisi P. et al. Differential impact of simple childhood obesity on the components of the growth hormone-insulin-like growth factor (IGF)-IGF binding proteins axis // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 17, N 5. P. 749–757.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Peterkova V.A. Federal clinical recommendations on the management of children with endocrine diseases. Moscow: Practica, 2014: 253–77. (in Russian)

2. Dedov I.I., Semecheva T.V., Peterkova V.A. Sexual development of children: normal and pathology. Moscow: Color It Studio, 2002: 141–57. (in Russian)

3. Brzhezinski L.B., Latyshev O. Y., Samsonova L.N., Okminyan G.F., et al. Growth retardation and delayed puberty in a boy with celiac disease. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2017; 63: 103–5. (in Russian)

4. Den Hond E., Schoeters G. Endocrine disrupters and human puberty. Int J Androl. 2006; 29 (1): 264–71.

5. Burt Solorzano C.M., McCartney C.R. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. Hum Reprod. 2010; 140 (3): 399–410.

6. Mihalca R., Fica S. The impact of obesity on the male reproductive axis. J Med Life. 2014; 7 (2): 296–300.

7. Plymate S.R., Matej L.A., Jones R.E., Friedl K.E. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 67: 460–4.

8. Banu A., Stephen J.W. Sex hormone-binding globulin in children and adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016; 8 (1): 1–12.

9. Xu X., Sun M., Ye J., Luo D. et al. The effect of aromatase on the reproductive function of obese males. Horm Metab Res J. 2017; 49 (8): 572–9.

10. Sermondade N., Faure C. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. Arch Intern Med. 2012; 172: 440–2.

11. MacDonald A.A., Herbison G.P. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis Hum Reprod. 2010; 16: 293–311.

12. Tomova A., Robeva R., Kumanov P. Influence of the body weight on the onset and progression of puberty in boys. J Pediatr Endocrinol Meta. 2015; 28 (7–8): 859–65.

13. Sorensen K., Aksglaede L, Petersen J.H., Juul A. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95 (1): 263–70.

14. Marcovecchio M.L., Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty. World Rev Nutr Diet. 2013; 106: 135–41.

15. Ballerini M.G., Ropelato M.G., Domene H.M., Pennisi P., et al. Differential impact of simple childhood obesity on the components of the growth hormone-insulin-like growth factor (IGF)-IGF binding proteins axis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004: 17 (5): 749–57.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Острый инфаркт миокарда при низком сердечно-сосудистом риске: прандиальные нарушения и другие неучтенные факторы

Аметов А.С.[1], **Удовиченко А.Е.**[2, 3], **Гиляров М.Ю.**[2, 3], **Махнырь Е.Ф.**[2], **Нестеров А.П.**[2], **Камынина Л.Л.**[1]

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы
[3] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

В статье представлен случай атипичного течения острого инфаркта миокарда у пациентки с низким сердечно-сосудистым риском и неотягощенным семейным сердечно-сосудистым анамнезом. Показано, что развитие атипичного острого инфаркта миокарда ассоциировано с совокупностью факторов: мультифокальным атеросклерозом, изолированной постпрандиальной гипергликемией в точке «через 1 ч» (вариант ранних нарушений углеводного обмена) и часто встречающимся в популяции туннельным расположением коронарной артерии, что предопределило особенности терапевтического ведения и эндоваскулярного вмешательства (коррекция диетотерапии, сахароснижающей и гиполипидемической терапии, тактика стентирования и баллонной ангиопластики).

Ключевые слова:
сахарный диабет, гликемия через 1 ч после нагрузки глюкозой, ранние нарушения углеводного обмена, дислипидемия, атеросклероз, баллонная ангиопластика, стентирование, атипичный инфаркт миокарда, мышечный мостик, религиозный пост

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 85–90.
Статья поступила в редакцию: 07.10.2017. Принята в печать: 20.10.2017.

The acute heart attack with the low cardiovascular risk: the disturbanse of the prandial carbohydrate metabolism and the other unrecorded factors

Ametov A.S.[1], *Udovichenko A.E.*[2, 3], *Gilyarov M.Yu.*[2, 3], *Makhnyr E.F.*[2], *Nesterov A.P.*[2], *Kamynina L.L.*[1]

[1] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
[2] N.I. Pirogov City Clinical Hospital # 1, Moscow
[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper is devoted to the analysis of the case of the atypical acute myocardial infarction at the patient with the low cardiovascular risk and without the family history of cardiovascular events. It was shown that the development of the atypical acute myocardial infarction was caused by the multiple factors – the multifocal atherosclerosis, the isolated 1 hour-postprandial hyperglycemia (prediabetes) and the myocardial bridging (frequent in the population), which predetermined features of the subsequent therapeutic strategies associated with diet therapy, hypoglycemic and hypolipidemic therapy and also endovascular stenting and balloon angioplasty.

Keywords:
diabetes mellitus, 1-hour post-load plasma glucose level, prediabetes, dyslipidemia, atherosclerosis, balloon angioplasty, stenting, atypical myocardial infarction, myocardial bridging, religious fasting

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 85–90.
Received: 07.10.2017. Accepted: 20.10.2017.

Летальность и смертность среди пациентов с нарушением углеводного обмена и прежде всего с сахарным диабетом типа 2 (СД2) обусловлены прогрессированием макрососудистых сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с развитием гипергликемии, дислипидемии, атеросклеротического процесса. Согласно требованию Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), инновационные сахароснижающие препараты должны быть протестированы в длительных крупномасштабных многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях для подтверждения их сердечно-сосудистой безопасности. Между тем трансляция результатов клинических исследований в диабетологическую практику затрагивает проблему предсуществующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2.

СД2 и ранние нарушения углеводного обмена (РНУО) патогенетически обусловлены инсулинорезистентностью, связанной с нарушенным адипокиновым ответом. Показано, что развитие макрососудистых осложнений опосредовано ухудшением качества гликемического контроля (прежде всего прандиального), в том числе повышением вариабельности гликемии при выявлении изолированной постпрандиальной гипергликемии через 1 ч после принятия пищи [1]. СД2 и РНУО ассоциированы с развитием мультифокального атеросклероза, рассматриваемого в качестве прогностического фактора снижения выживаемости в течение первого года после развития сердечно-сосудистого события. Согласно оценке регистра СД и данных о развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ), а также выживаемости в течение года после индексного ОИМ, факторами повторного фатального сердечно-сосудистых события являются мультифокальный атеросклероз, снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка <51%, эндотелиальная дисфункция (вазоспазм, уровень эндотелина-1 >0,8 фмоль/л). Установлено, что влияние указанных факторов усугубляется в условиях глюкозо- и липотоксичности [2]. СД2 и РНУО предрасполагают к развитию безболевых форм ишемии миокарда, атипичного или бессимптомного течения ОИМ и выявлению инфарктов неизвестной давности при случайном проведении электрокардиограммы (ЭКГ).

Пациентам с РНУО и СД2 рекомендуется достижение и поддержание более жестких целевых значений параметров липидограммы. Кроме общего холестерина (ОХС), оценивают также уровень холестерина в составе липопротеинов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой (ХС-ЛПНП) плотности, индекс атерогенности (ИА), соотношение аполипопротеинов АроА1/АроВ. Требования еще более ужесточаются после развития сердечно-сосудистых событий. Гайдлайн AACE/ACE по управлению дислипидемией и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2017) предусматривает стратификацию пациентов на группы с низким, умеренным, средним, высоким, очень высоким и чрезвычайно высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Что касается генетического обследования, оно не является обязательным, за исключением подтверждения случаев семейной гиперхолестеринемии. Придается значение изучению семейного сердечно-сосудистого анамнеза. Так, пациенты без предшествующих сердечно-сосудистых событий, в семьях которых имеются случаи ранних сердечно-сосудистых катастроф среди родственников (мужчины <55 лет, женщины <65 лет), относятся к градации чрезвычайно высокого риска, и им предписывается достижение целевых значений ХС-ЛПНП <50 мг/дл (1,43 ммоль/л), ХС неЛПВП <80 мг/дл (2,08 ммоль/л), апоВ <70 мг/дл [3].

Чрезвычайно актуально устранить модифицируемые факторы риска ухудшения сердечно-сосудистого контроля, к которым относятся гиподинамия, табакокурение, нерациональное питание (гиперхолестериновое, высокоуглеводное). Представляет определенную проблему устранение постпрандиальной гипергликемии при неправильном соблюдении пищевых предписаний религиозного поста (следования высокоуглеводной диете и употребления легкоусвояемых углеводов) [4].

Существуют и кардиальные неметаболические факторы нарушения гемодинамики в коронарных артериях. Так, в популяции распространены малые аномалии развития коронарных артерий, часто сочетающиеся с дистопическим фенотипом. Примером такого доброкачественного феномена является туннельное прохождение коронарных артерий («мышечные мостики»), как правило, локализованное в дистальном сегменте передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). По данным различных статистик (ангиографической, секционной), туннельное расположение коронарных артерий различной протяженности встречается в 5–90% наблюдений. Так, данная патология является основной причиной дисквалификации спортсменов в молодом возрасте, а также внезапной смерти на фоне высокоинтенсивной физической нагрузки [5].

В настоящее время в клинической практике используются различные оценочные **шкалы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний** (как у пациентов с диабетологическим анамнезом, так и без него). Основными шкалами являются Фрамингемская шкала, шкала MESA, шкала Рейнольдса, SCORE-счет, оценивающие риск развития сердечно-сосудистого событий в последующие 10 лет. Имеют значение пол, возраст, нарушение липидного и углеводного обмена, артериального давления (АД), приверженность табакокурению, уровень ультрачувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), этническая принадлежность. Для каждой градации сердечно-

сосудистого риска представлены рекомендации по достижению целевых значений метаболических параметров, адекватной схеме метаболической терапии и образу жизни.

Клинический случай

Пациентка, 50 лет, специалист по правильному питанию, поступила в кардиологический стационар с диагнозом «ИБС. Инфаркт миокарда неизвестной давности», выявленном при ежегодном диспансерном осмотре. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям в молодом возрасте не отягощен. Ранее кардиальные жалобы не предъявляла. Ретроспективным эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) служила одышка, рассматриваемая как некардиальная. Табакокурение (активное и пассивное), употребление алкоголя отрицает. Физическая нагрузка – постоянная, средней интенсивности. Питание – рациональное, сбалансированное. Соблюдает пищевые предписания религиозного православные поста (много- и однодневные). Прием гипотензивных, сахароснижающих препаратов отрицает. Возможный эпизод ОИМ протекал атипично – в виде абдоминальной (гастроинтестинальной) формы на фоне предшествующей безболевой ишемии миокарда.

Данные объективного обследования. Жалобы – на одышку, развивающуюся только при беге или быстром подъеме на 9-й этаж. Состояние – удовлетворительное. АД – 90/60 мм рт.ст. (на обеих руках), частота сердечных сокращений (ЧСС) – 76 в минуту, частота дыхания (ЧД) – 18 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Масса тела – 65 кг, рост – 169 см, индекс массы тела (ИМТ) – 22,8 кг/м^2, окружность талии – 76 см. Данные биоимпедансометрии: общий жир – 32% (норма), висцеральный жир – 8 Ед (норма), мышечная масса – 28% (норма). MASS-фенотип по классификации Т.И. Кадуриной.

Данные клинико-лабораторного обследования. Hb – 136 г/л, Ht – 39,3, L – 7,2×10^9/л, Tr – 274×10^9/л, СОЭ – 22. АЛТ – 57,6 Ед/л, АСТ – 32,4 Ед/л, креатинин – 75 мкмоль/л, CKD-EPI – 80 мл/мин/1,73 м^2. Параметры углеводного обмена: HbA_{1c} – 5,2%, гликемия натощак – 5,4 ммоль/л, HOMA-IR – 0,86, HOMA-β – 86%. При самоконтроле гликемии отмечает эпизоды постпрандиальной гипергликемии, корректируемые изменением рациона питания. 5 лет назад при проведении перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ПГТТ-75) была диагностирована изолированная постнагрузочная гипергликемия 11,2 ммоль/л в промежуточной точке теста. Липидный обмен (на фоне высокоуглеводного питания после выхода из многодневного поста): триглицериды (ТГ) – 0,96, ОХС – 5,46, ХС-ЛПВП – 1,74, ХС-ЛПНП – 3,28 ммоль/л (ИА=2,1; N<3,5), вчСРБ – 1,3 нг/мл (N<5). Риск развития кардиального события в течение 10 лет составил 1% (Фрамингемская шкала), 3,1% (в сравнении с 1,3% при отсутствии кальциноза; MESA), 1% (шкала Рейнольдса), 4,5% (шкала UCPDS, учитывая длительность РНУО). Тиреотропный гормон (ТТГ) – 3,21 мЕд/мл, mensis – регулярные. Консультирована неврологом: нейропатия не диагностирована.

Данные функционального кардиального обследования. ЭКГ: выявлены отрицательные зубцы *T* в V_1–V_6, *QS* в V_1–V_4. *Данные ЭхоКГ*: диагностированы снижение ФВ по Симпсону до 45% и гипокинез в области верхушечно-перегородочной зоны левого желудочка.

Ангиографическое обследование. Мультиспиральная компьютерная томография-коронарография выполнена по программе объемного сканирования с ретроспективной ЭКГ-синхронизацией с внутривенным болюсным контрастированием. До введения контраста визуализированы кальцинаты в проекции левой передней нисходящей (ЛПНА) и огибающей артериях (ОА). Кальциевый индекс – 40. Тип кровоснабжения миокарда – сбалансированный. ЛПНА равномерно контрастирована, проксимально сужена на 67% по диаметру за счет циркулярной мягкой бляшки, затем на 95–99%, далее контрастирована, дистально – мышечный мостик. ОА проксимально сужена на 67% по диаметру за счет полуциркулярной кальцинированной бляшки. Правая коронарная артерия (ПКА) проксимально незначимо сужена за счет мягкой циркулярной бляшки ~47%. Участки жировой инфильтрации миокарда левого желудочка не выявлены. *Заключение*: атеросклероз коронарных артерий: ЛПНА 95–99% стеноз, ПКА со стенозом (47%) и ОА (43%) просвета сосуда. Коронарный кальциевый индекс – 50.

Чрескожное коронарное вмешательство: баллонная дилатация и стентирование ПМЖА; коронарография. На серии коронарограмм в среднем сегменте ПМЖА визуализируется тандемный стеноз 95–80% в месте отхождения крупной диагональной ветви (ДВ), в проксимальном сегменте ОА в месте отхождения крупной ветви тупого края (ВТК) стенозирование на 70%, в устье ВТК – на 60%. В зону стеноза ПМЖА имплантирован стент Resolute Integrity (D – 2,25 мм, L – 8 мм). При контрольной коронарографии отмечено восстановление скорости кровотока по ПМЖА и ветвям; остаточный стеноз ниже устья ДВ и стентированного сегмента – ~80%. Учитывая диаметр артерии, принято решение о выполнении баллонной ангиопластики. В зоне стеноза ниже стента установлен баллонный катетер, проведена дилатация (P – 6 атм, T – 15″). Контрольная ангиография подтвердила адекватную локализацию стента и полное восстановление просвета артерии.

Послеоперационный период. Назначена классическая двойная антиагрегантная (клопидогрел 75 мг/сут + аспирин 100 мг/сут) и гиполипидемическая терапия (аторвастатин 40 мг/сут с последующим снижением). Целевой уровень ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л. На фоне приема аторвастатина 30 мг/сут: липидограмма натощак: ОХС – 2,86 (N<4), ХС-ЛПВП – 1,4 (N>1,2), ХС-ЛПНП – 0,96 (N<1,8), апоВ – 68 мг/дл, ТГ – 1,11 ммоль/л (N<1,77), ИА – 1,04; постпрандиальная через 1 ч: ОХС – 2,81, ХС-ЛПВП – 1,6, ХС-ЛПНП – 0,3, ТГ – 1,97 ммоль/л, ИА – 0,76; гликемия натощак – 5,8 ммоль/л.

Динамика ФВ по Симпсону: 45% (до стентирования) – 49% (через 1 нед) – 55% (через 1 мес после стентирования). Результаты холтер-мониторирования ЭКГ и тредмилтеста подтвердили высокую толерантность к физической нагрузке и отрицательный тест на ишемию. Полностью восстановлены нарушенные метаболические процессы и трудоспособность.

Особенности представленного клинического случая, важные для врачей-клиницистов, указывают на необходимость тщательного учета предсуществующей кардиальной патологии у пациентов с СД2 и РНУО. Продемонстрировано, что даже такая доброкачественная патология, как часто встречаемое туннельное расположение коронарных артерий, является триггером сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с глюкозо- и липотоксичностью.

Особенностью случая является невысокий расчетный риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет при использовании традиционных международных шкал оценки сердечно-сосудистого риска (зеленая зона шкалы SCORE). Превышение целевых параметров липидограммы на момент развития ОИМ рассматривалось как относительно незначительное и было обусловлено выходом из многодневного поста. Между тем даже высоконормальное значение ХС-ЛПНП у пациентки с мышечным мостиком коронарной артерии оказалось ключевым для развития атеросклеротической бляшки. Так, на фоне нарушенной гемодинамики в сегменте, расположенном проксимальнее углубления коронарной артерии в толщу миокарда, отмечается развитие эндотелиальной дисфункции, кальциноза и последовательное прогрессирование атеросклеротического процесса. Обращает на себя внимание низкий риск развития сердечно-сосудистых событий согласно всем основным расчетным индексам и предиктивной оценке соотношения ApoB/ApoA1 = 0,47 (<0,6 – низкий риск для женщин). Отмечены относительно невысокий уровень тощаковой холестеринемии и достижение целевых значений основных показателей липидограммы, за исключением высоконормального уровня ХС-ЛПНП.

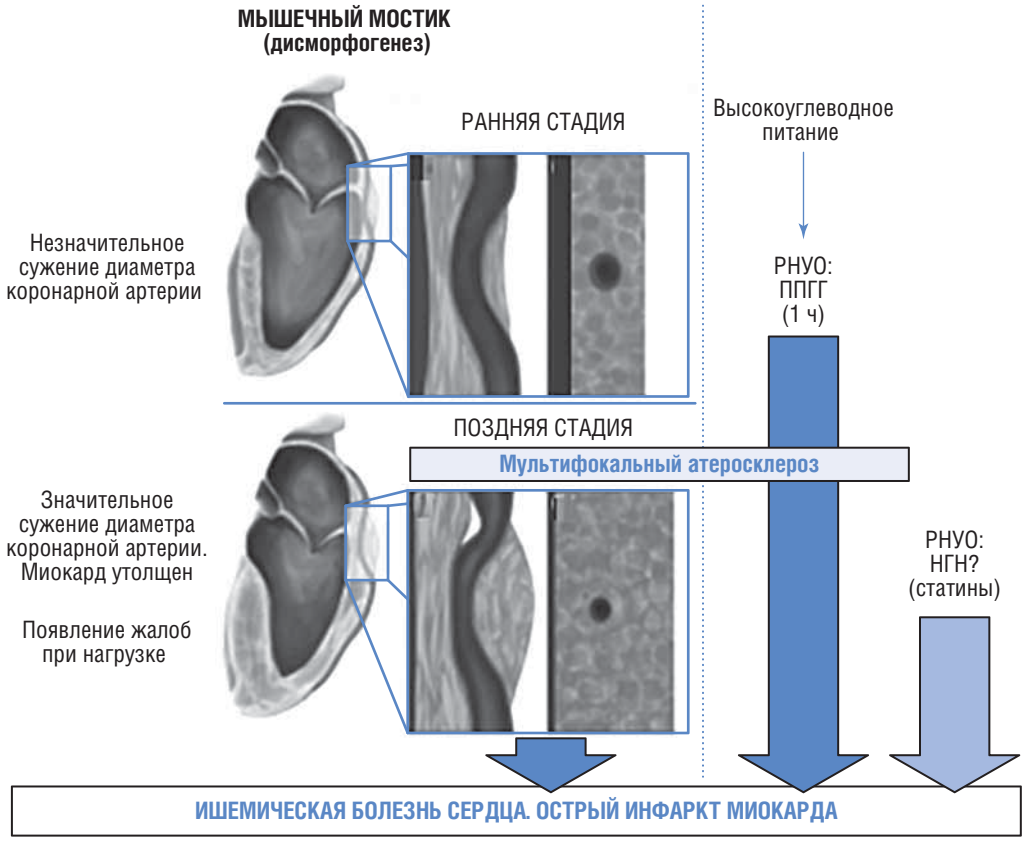
Обращает на себя внимание развитие мультифокального атеросклероза при нормальных результатах ПГТТ-75 в начальной и постнагрузочной точке через 2 ч. Между тем ранее у пациентки была обнаружена изолированная постнагрузочная гипергликемия в промежуточной точке, а также постпрандиальная гипергликемия через 1 ч (8,4–11,0 ммоль/л) в сочетании с нормальными параметрами липидограммы. При проведении самоконтроля гликемии (более интенсивного в период религиозного поста) и коррекции рациона данный модифицируемый фактор ухудшения качества гликемического контроля был устранен. Отмечено снижение показателя вариабельности гликемии MAGE с 4,9 до 2,3 ммоль/л по данным непрерывного суточного мониторирования гликемии и самоконтроля гликемии. В предшествующий развитию ОИМ период диагноз СД2 и «классические» РНУО (НГН, НТГ) не были верифицированы. HbA_{1c} варьировал в диапазоне 4,6–5,2%, эпизоды гипогликемии не были зафиксированы. Таким образом, развитие изолированной постпрандиальной гипергликемии через 1 ч и высокой вариабельности гликемии (в отсутствие НГН и НТГ) следует рассматривать как вариант РНУО, что предусматривает предъявление более жестких требований к контролю углеводного и липидного обмена. Показано, что изолированная постпрандиальная гипергликемия через 1 ч способствует развитию дислипидемий, характеризующихся высоким проатерогенным потенциалом [6].

Нарушение морфогенеза является междисциплинарной проблемой – с ней сталкивается врач любой специальности. В большинстве случаев эти стигматы являются доброкачественными и остаются незамеченными. Между тем в условиях глюкозо- и липотоксичности кардиальные стороны дисморфогенеза могут привести к развитию фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий вследствие сужения просвета коронарных артерий, склонности к вазоспазму, развития аритмий.

В представленном случае триггером сердечно-сосудистого события стало туннельное расположение сегмента коронарной артерии. Так как в систолу туннельный участок сдавливается и, напротив, расслабляется в диастолу, обусловленное тахикардией укорочение диастолы может привести к ишемии и последующему развитию ИБС, нарушений ритма, острого коронарного синдрома, ОИМ и внезапной сердечной смерти. В сегменте мышечного мостика развивается эндотелиальная дисфункция и происходит перестройка стенки артерии (изменение эндотелиоцитов и обогащение мышечным компонентом). В рассматриваемом клиническом случае было принято решение об отказе от стентирования суженного туннелированного участка и выполнена баллонная ангиопластика (расширение сегмента без постановки стента). Между тем отмечено существенное нарушение гемодинамики проксимальнее углубления в туннель коронарной артерии. Предложены различные механизмы для описания этого явления – ускорение кровотока перед туннельным сужением сосуда или наложение прямого и обратного тока крови [7]. В результате повышенного давления возникает значительное напряжение сдвига, происходит нарушение целостности эндотелия и создаются условия для формирования атеросклеротической бляшки. Между тем стентирование именно этого отрезка характеризуется максимальным процентом реваскуляризации. Пациентке была проведена имплантация стента с лекарственным покрытием, препятствующим рестенозу. Особенностями представляемого случая стало стентирование атеросклеротической бляшки, появившейся в месте отраженной волны, и баллонная дилатация туннельного участка без стентирования.

Развившиеся у пациентки кардиальные события были обусловлены циркулярным сдавлением туннелированной коронарной артерии миокардом, развитием проксимального атеросклероза, а также мультифокального атеросклероза на фоне дислипидемии и постпрандиальной гипергликемии (см. рисунок). Характерен негативный эффект эндотелиальной дисфункции смешанного генеза, вклад в развитие которой вносят изолированная постпрандиальная гипергликемия с высокой вариабельностью гликемии, дислипидемия, нарушение строения коронарных артерий (эластического и мышечно-эластического типа).

Обращает внимание, что проводимая гиполипидемическая терапия препаратами класса статинов характеризовалась тенденцией к повышению у пациентки уровня гликемии натощак (+0,5 ммоль/л), не достигшего однако диагностического критерия «нарушение гликемии натощак», что в перспективе предполагает возможное развитие сочетания классического СД2 и статинового СД. Следует отметить, что в случае низкого расчетного сердечно-сосудистого риска титрация дозы ста-



Факторы риска развития инфаркта миокарда у пациентки

РНУО – ранние нарушения углеводного обмена; ППГГ – постпрандиальная гипергликемия; НГН – нарушение гликемии натощак.
Адаптировано по Corban M.T. и соавт. [8].

тинов должна проводиться с шагом 1 мес под контролем липидограммы и уровня печеночных ферментов. Между тем препаратом выбора стартовой сахароснижающей терапии является метформин. При выборе комбинированной сахароснижающей терапии следует исключить клинико-инструментальные проявления сердечной недостаточности [9].

Таким образом, данное клиническое наблюдение неклассического ОИМ у пациентки с низким сердечно-сосудистым риском представляет случай сочетания мультифокального атеросклероза, постнагрузочной гипергликемии в промежуточной точке ПГТТ-75 (изолированной постпрандиальной гипергликемии через 1 ч после приема пищи), коронарных стигмат дисморфогенеза. Ангиографическими особенностями стали стентирование атеросклеротической бляшки, образовавшейся в месте отражения волны, и баллонная дилатация туннельного участка без стентирования. Показана важность устранения всех модифицируемых факторов глюкозо- и липотоксичности, в том числе высокоуглеводного питания во время религиозного поста. У пациентов с СД2 и РНУО необходимо учитывать возможность развития атипичных форм ОИМ вне рамок диабетической кардиальной автономной нейропатии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Удовиченко Анна Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующая отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: audovichenko@mail.ru

Гиляров Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
E-mail: gkb1@zdrav.mos.ru

Махнырь Елена Федоровна – кандидат медицинских наук, заведующая терапевтической частью поликлинического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: dochelen@mail.ru
Нестеров Алексей Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: gkb1@zdrav.mos.ru
Камынина Людмила Леонидовна – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, сотрудник кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва
E-mail: petrology@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Современная интерпретация глюкозотолерантного теста (диагностический и прогностический подходы) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2012. № 1. С. 44–49.

2. Голиков А.П., Бернс С.А., Стрюк Р.И. и др. Прогностические факторы у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST, сочетающимся с сахарным диабетом 2 типа // Тер.архив. 2017. Т. 89. № 3. С. 65–71.

3. Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23, Suppl. 2. P. 1–87.

4. Аметов А., Камынина Л. Управление сахарным диабетом типа 2 в период религиозного поста // Врач. 2014. № 7. С. 28–31.

5. Махнырь Е.Ф., Давыдов П.В., Лобов А.Н., Миловская Т.В. Врожденная аномалия коронарного русла – миокардиальный мостик и занятия спортом // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012. № 6. С. 20–24.

6. Andreozzi F., Mannino G.C., Perticone M. et al. Elevated 1-h postload plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with a pro-atherogenic lipid profile // Atherosclerosis. 2017. Vol. 256. P. 15–20.

7. Lee M.S., Chen C.H. Myocardial bridging: an up-to-date review // J. Invasive Cardiol. 2015. Vol. 27, N 11. P. 521–528.

8. Corban M.T., Hung O.Y., Eshtehardi P. et al. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63, N 22. P. 2346–2355.

9. Галстян Г.Р., Гиляров М.Ю. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: влияние антидиабетической терапии // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 3. С. 229–236.

REFERENCES

1. Ametov A.S., Kamynina L.L. The contemporary interpretation of the oral glucose tolerance test with 75 g glucose (the diagnostic and prognostic approach). Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2012; (1): 44–9. (in Russian)

2. Golikov A.P., Berns S.A., Stryuk R.I., et al. Prognostic factors in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome concurrent with type 2 diabetes mellitus (according to the results of the registry). Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]. 2017; 89 (3): 65–71. (in Russian)

3. Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocr Pract. 2017; 23 (Suppl 2): 1–87.

4. Ametov A., Kamynina L. Managing type 2 diabetes during religious fasting. Vrach [The Doctor]. 2014; 7: 28–31. (in Russian)

5. Makhnyr' E.F., Davydov P.V., Lobov A.N., Milovskaya T.V. The congenital abnormality of coronary bed – myocardial bridge and sport. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina [Therapeutic Exercise and Sports Medicine]. 2012; (6): 20–4. (in Russian)

6. Andreozzi F., Mannino G.C., Perticone M. et al. Elevated 1-h post-load plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with a pro-atherogenic lipid profile. Atherosclerosis. 2017; 256: 15–20.

7. Lee M.S., Chen C.H. Myocardial bridging: an up-to-date review. J Invasive Cardiol. 2015; 27 (11): 521–8.

8. Corban M.T., Hung O.Y., Eshtehardi P., et al. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. J Am Coll Cardiol. 2014; 63 (22): 2346–55.

9. Galstyan G.R., Gilyarov M.Yu. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycemic drug therapy. Saharnyy Diabet [Diabetes Mellitus]. 2016; 19 (3): 229–36. (in Russian)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай: синдром Киари–Фроммеля у пациентки с гистерэктомией в анамнезе

Кондратьева Л.В.[1], Иванова Л.П.[1], Войчик Э.А.[2], Рогова Л.А.[2], Чаниева Э.В.[1]

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[2] НУЗ «Научный клинический центр ОАО “Российские железные дороги”», Москва

Особенность клинического случая заключается в сложности диагностики синдрома Киари–Фроммеля у пациентки, ранее прооперированной по поводу миомы матки.

Ключевые слова:
галакторея, пролактинома, хирургическая менопауза, гистерэктомия

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 91–93.
Статья поступила в редакцию: 01.09.2017. Принята в печать: 18.09.2017.

Clinical case: the syndrome chiari-frames in a patient with history of hysterectomy

Kondratyeva L.V.[1], Ivanova L.P.[1], Voychik E.A.[2], Rogova L.A.[2], Chanieva E.V.[1]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow
[2] Scientific Clinical Center of JSC «Russian Railways», Moscow

The peculiarity of the clinical case is the difficulty of diagnosing the syndrome Chiari–Frommel in a patient previously operated on for the uterine fibroids.

Keywords:
galactorrhea, prolactinoma, surgical menopause, hysterectomy

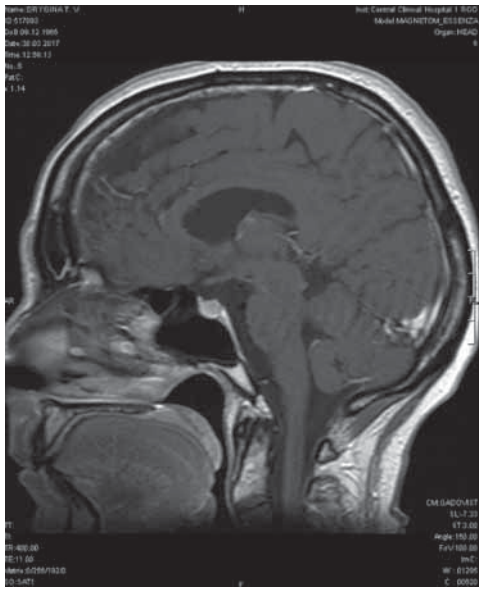
Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 91–3.
Received: 01.09.2017. Accepted: 18.09.2017.

Синдром гиперпролактинемии – клинический синдром, обусловленный гиперпродукцией пролактина, характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. В настоящее время пролактин рассматривается не только как гормон, но и как регуляторный фактор, принимающий участие во многих обменных процессах. Классическими проявлениями гиперпролактинемии у женщин являются нарушение менструальной функции, галакторея и бесплодие. Вместе с тем гиперпролактинемия может проявляться эндокринно-обменными и эмоционально-личностными нарушениями. Рассматриваются 2 варианта бесплодия: первичное (у нерожавшей женщины) и вторичное (у рожавшей женщины). Нарушение менструальной функции в сочетании с галактореей и бесплодием без предшествующей беременности впервые описали аргентинские врачи J. Argonz и E.B. del Castillo в 1953 г. Авторы связали эти проявления с аденомой гипофиза. Те же симптомы аденомы гипофиза, но у рожавшей женщины, были описаны австрийским ученым J.B. Chiari в 1855 г. и немецким ученым R.J. Frommel в 1903 г. В последующем это заболевание получило название «синдром Киари–Фроммеля». Причиной обоих синдромов, как оказалось впоследствии, является пролактинома.

Клинический случай

Пациентка Д., 52 года, поступила в эндокринологическое отделение НУЗ «Научный клинический центр ОАО "РЖД"» (НКЦ) с жалобами на слабость, головные боли, выделения белого цвета из сосков молочных желез. Из анамнеза известно, что впервые она обратила внимание на галакторею в январе 2016 г., однако по этому поводу за медицинской помощью не обращалась. С октября 2016 г. выделения из молочных желез стали более интенсивными и приобрели белый цвет. Пациентка обратилась к врачу, было проведено обследование, в ходе которого выявили повышенный уровень пролактина, направлена в НКЦ для дополнительного обследования. Из сопутствующих заболеваний отмечена артериальная гипертония, по поводу которой в течение 4 лет наблюдается терапевтом, в настоящее время принимает валз Н (валсартан 80 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг) и конкор 5 мг/сут. Менструации с 13 лет регулярные, 3 беременности, 2 родов, 1 аборт. В 2015 г., в возрасте 50 лет, была проведена надвлагалищная ампутация матки по поводу миомы. Пациентка находится в состоянии хирургической менопаузы, заместительную гормональную терапию не получает. Вредные привычки отрицает.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Рост 168 см, масса тела 77 кг, индекс массы тела (ИМТ) 27 кг/м^2 (избыточная масса тела). Кожные покровы и слизистые оболочки обычной окраски, послеоперационный рубец в низу живота. По органам и системам – без особенностей. Артериальное давление – 120/75 мм рт.ст., пульс 64 в минуту. Щитовидная железа расположена в типичном месте, подвижна при глотании, при пальпации не увеличена, неоднородная, мягко-эластичной консистенции, безболезненная. При осмотре обеих молочных желез – соски не изменены, при пальпации безболезненны, при надавливании отмечаются умеренные выделения белого цвета из левой молочной железы.



Микропролактинома

В ходе обследования выявлено повышение уровня общего пролактина – 3733,8 мЕд/л. Повторно исследовали уровень общего пролактина, который объединяет множество молекулярных форм, макропролактин и биологически активный пролактин. Для исключения первичного гипотиреоза проведено исследование тиреоидных гормонов (см. таблицу), также выполнено УЗИ щитовидной железы.

По результатам гормонального исследования – функция щитовидной железы не нарушена. Повторное определение общего пролактина выявило его значительное повышение. После преципитации иммунных комплексов выявлен высокий уровень биологически активного пролактина, в то время как макропролактин по проценту открытия оказался меньше 60%. Таким образом, в общем пролактине большую долю составил биологически активный пролактин.

Учитывая характер гиперпролактинемии, пациентке была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с контрастированием. Результат МРТ: гипофиз имеет следующие размеры: сагиттальный – 10,08 мм, вертикальный – 8,4 мм, фронтальный – 11,1 мм. При нативном исследовании структура гипофиза неоднородная за счет наличия в левых отделах гиперинтенсивного по T_2, гипоинтенсивного по T_1 образования диаметром 8,9 мм. После динамического контрастирования данное образование неоднородно накапливает контрастный препарат. Размер образования соответствует микропролактиноме гипофиза (см. рисунок).

УЗИ щитовидной железы: эхогенность обычная, эхоструктура неоднородная. Контуры ровные, капсула сохранена. Кровоток нормальный. Объем правой доли – 4,6 см^3, левой доли – 4,5 см^3, общий объем щитовидной железы – 9,1 см^3. Перешеек – 4,1 мм. Заключение: эхографические признаки диффузных изменений паренхимы щитовидной железы.

Гиперпролактинемия нередко сопровождается нарушением толерантности к глюкозе, поскольку, с одной стороны, способствует развитию инсулинорезистентности, с другой –

Результаты исследования гормонального профиля пациентки Д.

Показатель	Результат	Референсные значения	Комментарий
T_4 свободный, пмоль/л	16,3	10–25	Норма
ТТГ, мЕд/л	4,29	0,34–5,6	Норма
Пролактин, мЕд/л	3806	40,2–530,0	Значительно повышен
Макропролактин	<60%	Присутствия значимого количества макропролактина не выявлено. После преципитации иммунных комплексов результат определения пролактина >60% исходного	
Пролактин мономерный (пост-ПЭГ), мЕд/л	3125	65–395	Значительно повышен

стимулирует секрецию β-клеток поджелудочной железы. Пациентке был проведен стандартный глюкозотолерантный тест, исследован уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Результаты исследования следующие: HbA_{1c} – 5,3% (норма 4,0–6,2). Глюкоза плазмы крови натощак – 5,6 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой – 6,9 ммоль/л. Таким образом, нарушений углеводного обмена не отмечено.

В результате обследования установлен диагноз микропролактиномы гипофиза, или синдрома Киари–Фроммеля. Назначено медикаментозное лечение каберголином, препаратом из группы агонистов дофаминовых рецепторов, в начальной дозе 0,25 мг 2 раза в неделю с последующим исследованием общего пролактина для коррекции дозы препарата и наблюдением.

Данный клинический случай демонстрирует особенности течения пролактиномы на фоне отягощенного гинекологического анамнеза. Сложность диагностики заключалась в том, что проявления заболевания в виде незначительного выделения из одной молочной железы спустя год после гистерэктомии и хирургической менопаузы остались без внимания пациентки и медиков. А ориентироваться на основной признак пролактиномы – нарушение менструального цикла вплоть до аменореи в данном случае не представлялось возможным. Случай показывает, что требуется пристальное внимание врачей всех специальностей к любым возможным клиническим проявлениям патологической гиперпролактинемии, включая репродуктивные, сексуальные, метаболические и психоэмоциональные нарушения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кондратьева Лариса Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: kondratieva88@mail.ru
Иванова Людмила Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: lp.ivanova.rmapo@yandex.ru
Войчик Эмма Анатольевна – кандидат медицинских наук, руководитель Эндокринологического центра НУЗ «Научный клинический центр ОАО “Российские железные дороги”», Москва
E-mail: evoychik@mail.ru
Рогова Лариса Анатольевна – врач-эндокринолог, заведующая отделением эндокринологии НУЗ «Научный клинический центр ОАО “Российские железные дороги”», Москва
E-mail: rogova_la@mail.ru
Чаниева Эллиса Висхаевна – клинический ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: nerosmant775@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2010. № 1. С. 6–10.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М., 2004. 304 с.

3. Калинченко С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии: избранные лекции. М. : Практическая медицина, 2010. 96 с.

4. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология : клинические лекции. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 275 с.

5. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М., 2015. 19 с. URL: minzdrav.gov-murman.ru.

6. Casanueva F., Molitch M., Schlechte J., Abs R. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2006. Vol. 65. P. 265–273.

REFERENCES

1. Andreeva E.N., Khamoshina M.B. Hyperprolactinaemia and mastopathy. Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya [Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology]. 2010; (1): 6–10. (in Russian)

2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romantsova T.I. Hyperprolactinemia syndrome. Moscow; 2004: 304 p. (in Russian)

3. Kalinchenko S.Yu. Step forward in hyperprolactinemia treatment: selected lectures. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010: 96 p. (in Russian)

4. Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Gynecological endocrinology: clinical lectures. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 275 p. (in Russian)

5. Federal clinical recommendations for hyperprolactinemia: clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment methods. Moscow; 2015: 19 p. URL: minzdrav.gov-murman.ru (in Russian)

6. Casanueva F., Molitch M., Schlechte J., Abs R., et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 65: 265–73.

Материалы конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России «Актуальные вопросы эндокринологии» (24 апреля 2017 г.)

Эффективность комплексного подхода к терапии сахарного диабета типа 2

Алимова Г.У.

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13» Департамента здравоохранения г. Москвы

Использование комплексного подхода в лечении сахарного диабета типа 2 (СД2) приводит к улучшению показателей гликемического и липидного контроля, тем самым к снижению глюкозо- и липотоксичности, уменьшению уровня оксидативного стресса, положительной динамике массы тела. Антиоксидантная терапия является патогенетической по отношению к формированию осложнений у пациентов с СД2, в связи с чем активно изучаются препараты – природные антиоксиданты, в частности глюкоберри, который показал высокую эффективность в качестве дополнительной метаболической терапии в комплексном управлении СД2.

Ключевые слова: комплексное многофакторное управление, сахарный диабет типа 2, антиоксидантная терапия, оксидативный стресс, глюкозолипотоксичность

Efficiency of integrated approach to therapy of type 2 diabetes mellitus

Alimova G.U.

City Clinical Hospital #13, Moscow

The use of integrated approach in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2) leads to improved glycemic and lipid control, by that reducing glucose and lipotoxicity, reducing oxidative stress, and improving body weight. Antioxidant therapy is pathogenetic in relation to the development of complications in patients with DM2, in connection with which the active substances are studied - natural antioxidants, in particular “Glukoberry”, which showed high efficiency as an additional metabolic therapy in the integrated management of type 2 diabetes.

Keywords: integrated multifactorial management, type 2 diabetes mellitus, antioxidant therapy, oxidative stress, glucosolipotoxicity

Цель исследования – оценить возможность комплексного подхода в управлении сахарным диабетом типа 2 (СД2), изучив гликемические и негликемические эффекты бигуанидов и производных сульфонилмочевины в монотерапии и в комбинации с антиоксидантом.

Материал и методы

В исследование вошли 120 пациентов с диагнозом СД2, установленным не менее 1 года назад, с уровнем гликированного гемоглобина 8,0–9,5% и индексом массы тела (ИМТ) 25–35 кг/м^2. Выделены 4 группы: 1) 30 пациентов на монотерапии бигуанидом, 2) 30 пациентов на монотерапии препаратом сульфонилмочевины, 3) 30 пациентов на монотерапии бигуанидом в комплексе с антиоксидантом, 4) 30 пациентов на монотерапии препаратом сульфонилмочевины в комплексе с антиоксидантом. Всем пациентам исходно и в динамике спустя 3 мес оценивали параметры углеводного обмена (гликемия постпрандиальная

и натощак, гликированный гемоглобин, суточное мониторирование гликемии), липидного обмена [общий холестерин, липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), тиреоглобулин, адипонектин], параметров динамики массы тела, инсулинорезистентности, показателей оксидативного стресса.

Результаты

В группах, где пациенты получали антиоксидант в качестве дополнительной терапии СД2, отмечалась достоверная положительная динамика показателей углеводного обмена (снижение гипергликемии натощак, постпрандиальной гликемии, вариабельности гликемии), липидного обмена (снижение уровня триглицеридов, общего холестерина за счет снижения ЛПНП и повышения ЛПВП, повышение уровня адипонектина), снижения уровня маркеров оксидативного стресса, инсулинорезистентности, а также улучшение антропометрических параметров (снижение массы тела, ИМТ, окружности талии) по сравнению с группами пациентов на монотерапии бигуанидом или препаратом сульфонилмочевины.

Заключение

На фоне комбинированной терапии СД2 бигуанидом с антиоксидантом или препаратом сульфонилмочевины с антиоксидантом отмечаются снижение глюкозолипотоксичности, уменьшение уровня оксидативного стресса, нормализация антропометрических параметров, что подтверждает возможность комплексного многофакторного управления СД2.

сведения об авторе

Алимова Галия Умяровна – заочный аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: alimova-galija74@yandex.ru

Научный руководитель

Аметов Александр Сергеевич – доуктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Нарушения репродуктивной функции у мужчин после комплексного лечения медуллобластомы

Бобков Д.Н.

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

Изучена структура и клинико-лабораторные характеристики репродуктивных нарушений у мужчин, получавших комплексную терапию по поводу медуллобластомы (МБ). Установлено, что у мужчин после терапии МБ крайне высока распространенность нарушений репродуктивной системы, особенно выраженные нарушения развиваются при проведении лечения в детском и подростковом возрасте.

Ключевые слова: медуллобластома, мужское репродуктивное здоровье, детский и подростковый возраст, взрослый возраст, комплексное лечение образований головного мозга

Decrease in men fertility after medulloblastoma complex treatment

Bobkov D.N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The structure and clinico-laboratorial characteristics of reproductive disorders in men who received complex therapy for neurogliocytoma were investigated. It was found that after therapy for neurogliocytoma in men, prevalence of reproductive system disorders is extremely high, especially severe disorders develop during treatment in childhood and adolescence.

Keywords: neurogliocytoma, male reproductive health, childhood and adolescence, adult age, complex treatment of brain formations

Медуллобластома (МБ) – злокачественная опухоль задней черепной ямки, которая развивается из эмбриональных клеток. Преимущественно встречается в детском возрасте. МБ занимает лидирующее положение в структуре онкологических заболеваний центральной нервной системы у детей. В настоящее время показатели выживаемости при данном заболевании существенно возросли благодаря комплексному подходу, включающему хирургическое лечение, краниоспинальное облучение (КСО) и полихимиотерапию (ПХТ). В то же время КСО и цитотоксичная ПХТ могут вызывать нарушения эндокринной и репродуктивной функции.

Цель работы – изучить структуру и клинико-лабораторные характеристики репродуктивных нарушений у мужчин, получавших комплексную терапию по поводу МБ.

Материал и методы

Обследованы 28 мужчин, получавших комплексное лечение по поводу МБ. Медиана возраста на момент осмотра 22,5 года [16; 40], медиана возраста на момент лечения – 13,9 года [3; 37]. 21 человек проходил лечение в детском и подростковом

возрасте (до 16 лет), 7 человек – в возрасте старше 16 лет. Всем пациентам проведено удаление опухоли, КСО по радикальной схеме, в суммарной дозе 34–35 Гр. ПХТ получили 26 человек. Репродуктивную функцию оценивали на основании исследования тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина В, суммарного объема яичек (по данным УЗИ). У 6 пациентов исследована спермограмма.

Результаты

У большинства мужчин тестостерон был в пределах от 10,52 до 15,4 нмоль/л. Тестостерон <8 нмоль/л выявлен у 5 (17,8 %) обследованных, 4 из которых проходили лечение в детском и подростковом возрасте. Еще у 9 человек тестостерон был в нижней трети референсных значений и не соответствовал целевым показателям для мужчин данной возрастной группы (возрастной норме). У 17 человек отмечено повышение показателей ФСГ, характерное для первичного гипогонадизма. Большинство (77%) из них получили ПХТ и КСО в детском возрасте. Только у 2 пациентов уровень ФСГ оказался ниже референсных значений. Значимых изменений уровня ЛГ не выявлено. Медиана уровня ингибина В составила 37 нг/мл [9; 168]. Снижение ингибина В <80 нг/мл выявлено у 12 (42,9%) человек, 10 из которых проходили лечение в детском и подростковом возрасте.

У 81,8% пациентов, проходивших лечение в детском возрасте, отмечен уменьшенный суммарный объем яичек 5,6 мл (от 0,52 до 12,8 мл). Мужчины, лечившиеся во взрослом возрасте, имели нормальный суммарный объем яичек (от 18,1 до 23,6 мл).

Спермограмма была выполнена 6 пациентам. Большинство мужчин, проходивших обследование в детском возрасте, отказались от исследования спермограммы. В 4 из 6 исследований выявлена азооспермия, в одном – олиготератозооспермия. В 1 случае изменений в спермограмме не было (данный мужчина проходил лечение во взрослом возрасте, без химиотерапии).

Детей не было ни у одного из мужчин. О репродуктивной функции не задумывались ни на момент лечения, ни на момент обследования.

Вывод

Распространенность нарушений репродуктивной системы у мужчин после терапии МБ крайне высока. Более выраженные нарушения развиваются при проведении терапии в детском и подростковом возрасте. Характерно первичное поражение половых желез, обусловленное применением гонадотоксичной ПХТ. При оценке репродуктивной функции у мужчин после КСО целесообразно полагаться не на уровень гонадотропинов, секреция которых снижается на фоне облучения головного мозга, а на уровень ингибина В, объем яичек и показатели спермограммы.

Сведения об авторае

Бобков Даниил Николаевич – клинический ординатор 1-го года обучения по специальности «эндокринология» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
E-mail: danil-0000@mail.ru

Научный руководитель

Павлова Мария Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Показатели углеводного обмена у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта, работающих в ночные смены

Гариева М.А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Сахарный диабет типа 2 является социально значимым заболеванием, увеличивающим риски инвалидизации и смертности трудоспособного населения. Распространенность сахарного диабета неуклонно растет, в связи с чем все большее значение приобретают вопросы его профилактики и своевременное выявление факторов риска его развития. В последние время большое внимание уделяется нарушениям сна как одному из факторов, оказывающих влияние на углеводный обмен. Так, в Великобритании проводилось исследовани, по данным которого ночная работа увеличивает риск диабета на 9%. Это вызвано плохим питанием и нарушением метаболизма из-за сбоя внутренних часов. Однако вопрос взаимосвязи работы в ночные смены и развития нарушений углеводного обмена, ранней диагностики этих нарушений, а также достижения эффективного контроля гликемии у данной когорты пациентов остается открытым.

Ключевые слова: сахарный диабет, работники локомотивных бригад, стрессоустойчивость, гликированный гемоглобин, ночные смены

Carbohydrate metabolism parameters among railway transport foot-plate workers who had job on night shiftare

Garieva M.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Diabetes mellitus type 2 is a socially significant disease that increases the risk of development of disability and mortality of the able-bodied population. The prevalence of diabetes mellitus is steadily increasing, so that the importance of its prevention becomes more important, the timely detection of risk factors for its occurrence. In recent times, much attention is paid to sleep disturbances, as one of the factors affecting the carbohydrate metabolism. So in the UK, a study was conducted, according to which night work increases the risk of diabetes by 9%. This is caused by poor diet and metabolic disorders due to a malfunction of the internal clock. However, the issue of the relationship of work to night shifts and the development of carbohydrate metabolism disorders, the early diagnosis of these disorders, and the achievement of effective glycemic control in this cohort of patients remains open.

Keywords: diabetes mellitus, workers of locomotive brigades, stress resistance, HbA1c level, night shifts

Цель исследования – оценить влияние ночных смен на развитие углеводных нарушений у работников железнодорожного транспорта, связанных с безопасностью движения.

Материал и методы

В исследование принял участие 101 пациент, работники железнодорожного транспорта со стажем работы более 5 лет, в возрасте 35–55 лет со сменным графиком работы и наличием ночных смен. В 1-ю группу включены 34 пациента с установленным диагнозом сахарный диабет типа 2 (СД2) с длительностью заболевания не более 5 лет на пероральной моно- и двухкомпонентной сахароснижающей терапии; во 2-ю группу вошли пациенты с ИМТ >30 кг/м^2 – 35 пациентов; 3-ю группу составили 32 пациента без ранее установленных нарушений углеводного обмена и без ожирения. Углеводный обмен в группах исследования проводили по уровню плазменной глюкозы в крови натощак, постпрандиально и по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Результаты

В нашем исследовании большинство пациентов с СД2, по среднестатистическим данным в группе, не достигли целевых параметров HbA_{1c}. Среднее значение HbA_1с в группе составило 7,23±1,62% (min 5,24 – max 12) к началу исследования. Уровень HbA_{1c} превышал 7,5% у 13 пациентов, из них у 5 уровень HbA_{1c} превысил 9%. У 18 пациентов уровень HbA_{1c}<7,0% на моно- и двухкомпонентной терапии. Гликемия натощак в группе с СД2 составила 6,98±1,41 (min 5,4 – max 11,5) ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 9,57±1,65 (min 6,9 – max 12,4) ммоль/л. У пациентов 2-й группы уровень средний уровень HbA_{1c} равен 5,76±0,42 (min 5,06 – max 7,02)%, гликемия натощак – 5,57±0,32 (min 5,3 – max 6,8) ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 7,7±1,04 (min 5,9 – max 10,2) ммоль/л. Более тщательный анализ 2-й группы показал, что у 20 из 35 пациентов уровень HbA_{1c} >5,7%. С целью уточнения характера нарушения углеводного обмена у этих пациентов проводился стандартный пероральный глюкозотолерантный тест. В результате проведенного исследования нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 8 пациентов, у одного диагностирован СД2 и у еще 1 пациента установлена нарушенная гликемия натощак. В группе условно здоровых пациентов достоверных нарушений углеводного обмена не выявлено: HbA_{1c} составил 5,42±0,34 (min 4,5 – max 5,8)%, гликемия натощак – 5,08±0,32 (min 4,2 – max 5,5) ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 6,57±0,51 (min 5,6 – max 7,4) ммоль/л. Однако несмотря на нормальные среднестатистические показатели HbA_{1c} в 3-й группе исследования, у 11 пациентов уровень HbA_{1c} составил 5,7–5,9%, что может свидетельствовать о высоком риске развития нарушений углеводного обмена вплоть до СД в будущем.

Вывод

Таким образом, 47% пациентов с СД2 не достигли целевых показателей HbA_{1c} на моно- и двухкомпонентной сахароснижающей терапии. У 10 пациентов во 2-й группе исследования впервые выявлены нарушения углеводного обмена различной степени: у одного впервые обнаружен СД2, у 8 пациентов – нарушенная толерантность к глюкозе, у 1 пациента – нарушенная гликемия натощак. У 11 пациентов из 3-й группы исследования HbA_{1c} составил 5,7–5,9%. Нарушения циркадных ритмов и пищевого поведения за счет изменения светового дня являются причиной нарушений углеводного обмена в группах исследования.

Сведения об авторе

Гариева Майя Акакиевна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

E-mail: mariami115@mail.ru

Научный руководитель

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

Применение препаратов α-липоевой кислоты у больных сахарным диабетом типа 2 с диабетической полинейропатией

Горшков И.П., Волынкина А.П.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Оценивали клинико-лабораторную эффективность α-липоевой кислоты (АЛК) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) с диабетической полинейропатией (ДПН). Под наблюдением находились 59 больных СД2 с ДПН: 27 (45,8%) женщин

и 32 (54,2%) мужчины. 30 пациентов дополнительно получали внутривенно 600 мг АЛК в день в течение 14 дней. В группе получавших АЛК в сравнении с контрольной группой общая оксидативная способность сыворотки крови, уровень антител IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности (MDA-LDLcIgG) снизились на 13,9% (Δ-0,5) и 12,9% (Δ-45,8) соответственно, а общая антиоксидантная способность сыворотки крови увеличилась на 27,3% (Δ+29,4) (*U*, *p*<0,05), что отразилось на субъективных и объективных проявлениях ДПН: индекс TSS ниже на 11,6% (Δ-1,1), NDS – на 9,1% (Δ-1,5), DN4 – на 14,3% (Δ-0,9) (*U*, *p*<0,05).

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, α-липоевая кислота, оксидативный стресс

Alpha-lipoic acid treatment in type 2 diabetes patients with diabetic polyneuropathy

Gorshkov I.P., Volynkina A.P.
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Clinical and laboratory efficacy of α-lipoic acid (ALA) in type 2 diabetes mellitus (DM2) patients with diabetic polyneuropathy (DPN) was evaluated. There were 59 DM2 patients with DPN under observation: 27 (45.8%) women and 32 (54.2%) men. 30 patients were additionally treated with iv 600 mg of ALA daily for 14 days. Total serum oxidative capacity and level of IgG antibodies to oxidized low-density lipoprotein (MDA-LDLc IgG) decreased by 13.9% (Δ-0.5) and 12.9% (Δ-45.8) respectively in ALA-treated group compared with control group and total serum antioxidant capacity increased by 27.3% (Δ+ 29.4) (*U*, *p* <0.05), which affected DPN subjective and objective manifestations: TSS index is lower by 11.6% (Δ-1.1), NDS by 9.1% (Δ-1.5), DN4 by 14.3% (Δ-0.9) (*U*, *p*<0.05).

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid, oxidative stress

В развитии диабетической полинейропатии (ДПН) [1, 2] при сахарном диабете (СД) имеют значение активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и низкая эффективность антиоксидантной системы (АОС) [1, 3]. Частота поражения нервной системы зависит от степени компенсации углеводного обмена и уровня оксидативного стресса (ОС) [1, 3, 4].

Цель работы – изучение клинико-лабораторной эффективности α-липоевой кислоты (АЛК), направленной на потенцирование восстановления трехцикличной АОС, приводящей к нейтрализации свободных радикалов [1], у больных СД с ДПН.

Материал и методы

Под наблюдением в эндокринологическом центре БУЗ Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10» в 2015–2016 гг. находились 59 больных СД типа 2 (СД2) с ДПН. Для исследования ДПН оценивали неврологические симптомы по шкалам NSS, TSS, NDS, DN4 стандартными методами [1]. Среди участников исследования было 27 (45,8%) женщин и 32 (54,2%) мужчины. Средний возраст пациентов составил 51,3±0,6 года, длительность СД – 6,4±0,3 года, ДПН – 5,1±0,4 года. Пациентов разделили на 2 группы: 29 человек составили группу контроля, 30 – основную группу. Участники основной группы дополнительно получали внутривенно 600 мг АЛК в виде 50 мл готового раствора в течение 14 дней. У больных изучали параметры ОС: общую оксидативную способность сыворотки крови (ТОС), общую антиоксидантную способность сыворотки крови (ТАС), уровень антител IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности (MDA-LDLcIgG) [1, 2] [реактивы Can Ag «Diagnostics AB» (Швеция), «Biomedica» (Германия), ИФА-ридер «Униплан» («Пикон», Россия)]. Статистическую обработку выполняли с помощью программ Excel 2013 (Microsoft) и Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.), исследуемые показатели приведены в виде *M*±*m*, использовали критерии Уилкоксона (*W*), Манна–Уитни (*U*), критический уровень значимости (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов до начала лечения отмечали повышение ТОС и MDA-LDLcIgG на фоне снижения ТАС. Значения ТОС (*r*=+0,55) и MDA-LDLcIgG (*r*=+0,89) обнаруживали взаимосвязь с индексами НС (*p*<0,01). ТАС отрицательно коррелировал со степенью выраженности ДПН (*r*=-0,43; *p*<0,05). Уровень гликемии умеренно коррелировал с индексами НС (*r*=+0,27; *p*=0,07) и величинами ОС (*r*=+0,31; *p*=0,06). В КГ традиционная терапия частично была эффективна при коррекции ОС и недостаточно эффективна при лечении ДПН: отмечали снижение ТОС на 2,4% (Δ-0,09), MDA-LDLcIgG – на 2,6% (Δ-9,6) (*W*, *p*>0,05), рост ТАС – на 6,7% (Δ+6,8) (*W*, *p*<0,05). Индекс NSS уменьшился на 7,9% (Δ-0,7) (*W*, *p*<0,05), TSS – на 5,0% (Δ-0,5), NDS – на 2,4% (Δ-0,4), DN4 – на 7,4% (Δ-0,5) (*W*, *p*>0,05). Базисная терапия способствовала статистически значимому снижению уровня пре- и постпрандиальной гликемии: в 8 ч – на 18,5% (Δ-1,7), в 11 ч – на 28,3% (Δ-3,9), в 14 ч – на 15,6% (Δ-1,4) (*W*, *p*<0,05), HbA_{1c} – на 3,0% (Δ-0,3) (*W*, *p*>0,05). Применение АЛК у больных основной группы способствовало регенерации АОС и позволяло снизить активность ОС, что уменьшало проявления ДПН: индекс NSS – на 16,1% (Δ-1,4), TSS – на 17,6% (Δ-1,8), NDS – на 12,4% (Δ-2,1), DN4 – на 22,9% (Δ-1,6) (*W*, *p*<0,05). В основной группе значимо снизился уровень гликемии в 8 и 14 ч, а также в 11 ч: на 26,7% (Δ-2,4), 23,9% (Δ-2,1) и 32,8% (Δ-4,4) соответственно (*W*, *p*<0,05), уровень HbA_{1c} уменьшился на 7,3% (Δ-0,7) (*W*, *p*<0,05). Терапия АЛК изменяла параметры ПОЛ: выявлено снижение ТОС на 17,8% (Δ-0,67), MDA-LDLcIgG на 15,6% (Δ-57,4) и увеличение ТАС на 36,7% (Δ+36,8) (W, *p*<0,05). У пациентов основной группы после окончания стационарного этапа лечения гликемия в 8, 11 и 14 ч по сравнению с аналогичными параметрами пациентов контрольной группы была ниже на 12,0% (Δ-0,9), 9,1% (Δ-1,0) и 11,8% (Δ-0,9) соответственно, а HbA_{1c} – на 8,2% (Δ-0,8) (*U*, *p*<0,05). В основной группе по сравнению с контрольной величины ТОС, MDA-LDL с IgG снизились на 13,9% (Δ-0,5) и 12,9% (Δ-45,8) соответственно, а ТАС увеличилась на 27,3% (Δ+29,4) (*U*, *p*<0,05), что отразилось на субъективных и объективных проявлениях ДПН [индекс TSS ниже на 11,6% (Δ-1,1), NDS – на 9,1% (Δ-1,5), DN4 – на 14,3% (Δ-0,9); (*U*, *p*<0,05)].

Заключение

Применение АЛК в терапии больных СД2 с ДПН подавляет активность прооксидантной ферментной системы и стимулирует АОС, уменьшает напряженность ОС, оказывая благоприятное воздействие на течение ДПН, проявляющееся уменьшением индексов шкал НС и клинических проявлений ДПН.

Сведения об авторах

Горшков Иван Петрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
E-mail: en-do@yandex.ru

Волынкина Анна Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Научный руководитель

Золоедов Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Литература

1. Горшков И.П., Волынкина А.П. Цитопротекторная терапия препаратами а-липоевой кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа // Доктор.Ру. 2014. № 6-1 (94). С. 41–45.
2. Горшков И.П., Волынкина А.П. Цитопротекторная терапия цитофлавином у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией // Врач-аспирант. 2012. № 4.2 (53). С. 293–302.
3. Горшков И.П., Волынкина А.П. Применение антиоксидантов в лечении больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической полинейропатией // Врач-аспирант. 2011. Т. 49. № 6.3. С. 483–490.
4. Горшков И.П., Волынкина А.П. Роль ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа в коррекции адипокинового статуса при метаболическом синдроме // Врач-аспирант. 2015. Т. 70. № 3. С. 32–39.

Трудности диагностики ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза (тиреотропиномы). Клинический случай

Дружинина А.С.

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

Гормонально-активные аденомы составляют 75% всех аденом гипофиза. Тиреотропинома – самая редкая гормонально-активная опухоль, составляет 1–2% от общего числа аденом. Как правило, это доброкачественная макроаденома гипофиза, продуцирующая только тиреотропный гормон, однако в 25% случаев опухоль обладает смешанной гормональной секрецией. Главными проявлениями заболевания являются симптомы тиреотоксикоза, головные боли и нарушения полей зрения. Нередко аденому обнаруживают спустя несколько лет от начала заболевания. В данной работе представляется клинический случай мужчины 51 года с тиреотропиномой смешанной секреции.

Ключевые слова: тиреотропинома, макроаденома, гипофиз

Difficulties in diagnostics of TSH-producing pituitary adenoma. Clinical case

Druzhinina A.S.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Thyrotropinoma is a rare benign pituitary tumor. It appears only in 1–2% cases among all the pituitary hormone producing adenomas. Usually thyrotropinoma produces only one hormone, but sometimes (in 25%) it can produce many. Commonly the first symptoms of the disease are headache, visual disorders and signs of thyrotoxicosis. We present a clinical case of a 51-year-old man with thyrotropinoma with plural hormone producing.

Keywords: thyrotropinoma, macroadenoma, pituitary

Пациент Б., 51 год, считает себя больным с 2014 г. (с 49 лет), когда впервые почувствовал учащение сердцебиения, боли в области сердца, проходящие самостоятельно. В 2014–2015 гг. заметил ограничение боковых полей зрения, которое в дальнейшем исчезло. В марте 2016 г. повторился приступ сердцебиения, который сопровождался чувством тревоги, страхом смерти, повышением артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст. В мае 2016 г. состояние ухудшилось: присоединились боли в грудной клетке, головокружение, боли в правом подреберье. Острый инфаркт миокарда исключен. Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ), обнаружена макроаденома гипофиза (22×23×17 мм) с инфра- и латероселлярным распространением (влево). При лабораторных исследованиях дважды выявлено повышение ТТГ – 7,36 и 9,18 мМЕ/мл (0,4–4,0 мМЕ/л) в сочетании с повышением св. T_4 – 25,96 и 35,23 пмоль/л (11,5–22,7пмоль/л)

и св. T_3 – 11,82 пмоль/л (3,5–6,5 пмоль/л). АТ к ТПО – 0,3 МЕ/мл (0–35 МЕ/мл), кортизол крови – 394,15 нмоль/л (138–635 нмоль/л). В июне 2016 г. проходил обследование в клинике эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Учитывая размер опухоли, проведено исследование крови на тропные гормоны для исключения гипопитуитаризма и полигормонального характера секреции аденомы гопифиза. На основании данных гормонального исследования [повышение АКТГ– 32,9 пмоль/л (0–10,2 пмоль/л), кортизол – 394,15 нмоль/л (138–635 нмоль/л), повышение ИФР-1– 573 нг/мл (87–283 нг/мл] с нормальным уровнем СТГ – 1,3 мМЕ/л (0,16–13,0 мМЕ/л) заподозрена полигормональная ТТГ-, АКТГ-, СТГ-продуцирующая опухоль. Проведен ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона: адекватного подавления кортизола не получено (после приема 1 мг дексаметазона кортизол крови – 81 нмоль/л, АКТГ – 18,8 пг/мл). Клинически данных об акромегалии не было. Тест с нагрузкой глюкозой для исключения автономной секреции СТГ не проводился.

В связи с подтвержденным тиреотоксикозом проводилась тиреостатическая терапия – тирозол 30 мг/сут, на фоне которой отмечалось улучшение самочувствия, снижение уровня тиреоидных гормонов.

В июле 2016 г. в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России выполнено транссфеноидальное удаление эндолатеро(L)селлярной аденомы гипофиза с эндоскопической ассистенцией. Часть опухолевой ткани под горизонтальной частью кавернозного сегмента внутренней сонной артерии (ВСА) не удалялась из-за высокого риска ее повреждения. По данным иммуногистохимии: аденома гипофиза с умеренным полиморфизмом ядер, клетки опухоли экспрессируют пролактин, СТГ, фокально ТТГ, экспрессия АКТГ, ЛГ, ФСГ – отрицательная.

После операции возникли жалобы на слабость, головокружение, снижение АД, сухость во рту, жажду, полиурию, эректильную дисфункцию [тестостерон 0 нмоль/л (8,4–28,7нмоль/л), ТТГ – 0,06 мМЕ/л (0,4–4,0 мМЕ/л), св. T_4 – 10,1 пмоль/л (11,5–22,7 пмоль/л), СТГ – до 0,2 нг/мл (0,16–13,0 мМЕ/л)]. Диагностирован гипопитуитаризм (вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, несахарный диабет). Назначена терапия: кортеф 10 мг 1 таблетка утром + 1 таблетка днем, L-тироксин 75 мкг 1 таблетка утром за 30 мин до завтрака, минирин лингвальный по самочувствию, андрогель 50 мг 1 раз в день. При повторном МРТ головного мозга через 3 мес данных о продолженном росте аденомы гипофиза не получено.

Заключение

Показан редкий случай полигормональной аденомы гипофиза, манифестировавшей клиническими проявлениями тиреотоксикоза, а также разнообразными неспецифическими жалобами. Явных клинических проявлений акромегалии и гиперпролактинемического гипогонадизма у пациента не было. Секреция опухолью АКТГ, несмотря на изначальное его повышение в крови и отрицательный ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, по данным ИГХ также не выявлена.

Сведения об авторах

Дружинина Александра Сергеевна – студентка VI курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
E-mail:dralex.ad@gmail.com

Научный руководитель

Павлова Мария Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Клинико-гормональная характеристика задержки полового развития у девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом

Каболова К.Л.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Цель исследования – изучить клинико-гормональную характеристику задержки полового развития у девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом.

Материал и методы. Обследованы 33 девочки в возрасте 14,9±0,7 года с задержкой полового развития. *Критерии включения*: отсутствие вторичных половых признаков в 13 лет и старше и/или отсутствие менархе в возрасте 15 лет и старше. Оценивали стадию полового развития по Таннеру, антропометрические и генитометрические показатели, костный возраст, содержание лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, эстрадиола в сыворотке крови, результаты гистологического, цито- и молекулярно-генетического исследования.

Результаты. В зависимости от содержания гонадотропных гормонов пациенты были разделены на 2 группы: с высоким (n=14) и нормальным/низким содержанием гонадотропинов (n=19). Девочки обеих групп имели одинаковые показатели роста, индекса массы тела и костного возраста. Патологическая задержка роста и костного возраста встречалась в обеих группах с одинаковой частотой.

В группе девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом у 8 (57,14%) из 14 пациенток яичники по данным УЗИ не визуализировались (p=0,021). Девочки с гипергонадотропным гипогонадизмом имели достоверно более выраженную задержку полового развития.

Цито- и молекулярно-генетический анализ в группе девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом позволил диагностировать синдром Шерешевского–Тернера (6/14), полную нечувствительность к андрогенам, обусловленную гемизиготной мутацией гена *AR* (1/14), тотальную дисгенезию гонад с кариотипом 46,XX (3/14), тотальную дисгенезию гонад 46,XY (7/14), из них в 2 случаях SRY-позитивный, в 1 случае SRY-негативный вариант и в 1 случае – обусловленную гетерозиготной мутацией гена *WT1*. 3 пациенткам с кариотипом 46,XY проведена двусторонняя гонадэктомия. У 2 девочек с тотальной дисгенезией в одном случае диагностирована гонадобластома, в другом – дисгерминома в сочетании с гонадобластомой.

Заключение. Гипергонадотропный гипогонадизм в структуре задержки полового развития у девочек представлен такими вариантами нарушения формирования пола, как синдром Шерешевского–Тернера (42,8%), тотальная дисгенезия гонад с кариотипом 46,XY и 46,XX (28,5 vs 21,4%), полная нечувствительность к андрогенам (7,3%). Высокий риск неопластической трансформации у пациентов с тотальной дисгенезией гонад с кариотипом 46,XY требует проведения двусторонний гонадэктомии.

Ключевые слова: гипергонадотропный гипогонадизм, первичная аменорея, тотальная дисгенезия гонад

Clinical and hormonal characteristics of delayed puberty in girls with hypergonadotropic hypogonadism

Kabolova K.L.
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Objectives – to study the clinical and hormonal characteristics of delayed puberty in girls with hypergonadotropic hypogonadism.

Methods. 33 girls, 14.9±0.7 years, with delayed puberty were examined. Entry criteria were the absence of secondary sex characteristics at the age of 13 and older and/or in case of absence of the menarche at the age of 15 or older. The stage of sexual development was evaluated according to Tanner, anthropomorphic and genitometric parameters, bone age, FSH, LH, testosterone, estradiol levels in blood serum, histological, cyto- and molecular-genetic research.

Results. Depending on the levels of gonadotrophic hormones, patients were divided into 2 groups: high (n=14) and normal/low level (*n*=19). The girls of both groups had the same height, body mass index and bone age. Bone age and pathologic delayed bone age occurred with the same frequency. In the group of girls with hypergonadotropic hypogonadism ovaries of 57,14% (8/14, *p*=0,021) of patients were not visualized according to ultrasound. The girls with hypergonadotropic hypogonadism had more obvious delayed puberty.

Cyto- and molecular-genetic analysis in the group of girls with hypergonadotropic hypogonadism made it possible to diagnose the Shereshevsky–Turner syndrome (6/14), complete insensitivity to androgens, caused by the hemizygous mutation of the AR gene (1/14), total gonadal dysgenesis with the karyotype of 46,XX (3/14), total gonadal dysgenesis with the karyotype of 46,XY (7/14), of them in two cases – SRY-positive, in one case SRY-negative variant and in one case, caused by heterozygous mutation of WT1 gene. Three patients with karyotype 46,XY were performed a bilateral gonadectomy. In two girls with total gonadal dysgenesis in one case, gonadoblastoma was diagnosed, in the other – dysgerminoma in combination with gonadoblastoma.

Conclusion. Hypergonadotropic hypogonadism in the structure of delayed puberty in girls is represented Shereshevsky–Turner syndrome (42.8%), total dysgenesis of gonads with karyotype 46,XY and 46,XX (28.5% vs 21.4%), complete insensitivity to androgens (7.3%). High risk of neoplastic transformation in patients with total gonadal dysgenesis with karyotype 46,XY identifies the need for bilateral gonadectomy.

Keywords: hypergonadotropic hypogonadism, primary amenorrhea, total gonadal dysgenesis

Проведено исследование с **целью** изучения клинико-гормональной характеристики задержки полового развития у девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом.

Материал и методы

Обследованы 33 девочки в возрасте 14,9±0,7 года с задержкой полового развития. *Критерии включения*: отсутствие вторичных половых признаков в 13 лет и старше и/или отсутствие менархе в возрасте 15 лет и старше. Оценивали стадию полового развития по Таннеру, антропометрические и генитометрические показатели, костный возраст, содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) (норма 1,1–11,6 МЕ/л), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (норма 2,8–11,1 МЕ/л), тестостерона (норма <0,93 нмоль/л), эстрадиола (норма 18–147 пг/мл) в сыворотке крови, результаты гистологического, цито- и молекулярно-генетического исследования.

Результаты

В зависимости от содержания гонадотропных гормонов пациентки были разделены на 2 группы: с высоким [14 (42,4%) из 33; *Me* ЛГ 33,78 МЕ/л; *Me* ФСГ 65,81 МЕ/л] и нормальным/низким содержанием гонадотропинов (19 (57,6%) из 33; *Me* ЛГ 3,27 МЕ/л; *Me* ФСГ 3,77 МЕ/л). Причины обращения в 2 группах не различались: вторичные половые признаки отсутствовали у 10 (71,4%) из 14 пациенток 1-й и 5 (26,3%) из 19 девочек 2-й группы (*p*=0,213). Первичную аменорею имели 4 (28,6%) из 14 и 14 (73,6%) из 19 пациенток соответственно (*p*=0,256). Девочки обеих групп имели одинаковые показатели роста (*Me* SDS -1,39 vs -0,55, *p*=0,964), индекса массы тела (*Me* SDS 0,46 vs -0,89, *p*=0,06) и костного возраста (*Me* SDS -3,3 vs -2,25, *p*=0,71). Патологическая задержка роста (35,7 vs 31,5%, *p*=0,861) и костного возраста (50 vs 42,1%, *p*=0,969) встречалась в обеих группах с одинаковой частотой. Девочки с гипергонадотропным гипогонадизмом имели достоверно более выраженную задержку полового развития (*Me* стадии развития молочных желез по Таннеру 1,0 vs 3,0, *p*=0,012).

В группе девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом у 57,14% (8/14, *p*=0,021) пациенток яичники по данным УЗИ не визуализировались. Объем матки (*Me* 2,28 vs 5,38 см^3, *p*=0,027) и содержание половых гормонов (*Me* эстрадиола

13,75 vs 55,15 пг/мл, *p*=0,005; *Me* тестостерона 0,6 vs 1,03 нмоль/л, *p*=0,041) в сыворотке крови были достоверно меньше, чем во 2-й группе.

По результатам кариологического анализа 6 (42,8%) из 14 пациенток с гипергонадотропным гипогонадизмом имели кариотип 45,X, что соответствовало диагнозу синдром Шерешевского–Тернера, 3 (21,4%) из 14 пациенток – кариотип 46,XX, что соответствовало диагнозу «дисгенезия гонад», 5 (35,7%) из 14 пациенток – кариотип 46, XY. Молекулярно-генетический анализ у 5 девочек с кариотипом 46,XY позволил диагностировать у одной пациентки тотальную дисгенезию гонад, обусловленную гетерозиготной мутацией гена *WT1*, у единственной пациентки с отсутствием дериватов мюллерова протока – полную нечувствительность к андрогенам, обусловленную гемизиготной мутацией гена *AR*, в двух случаях SRY-позитивный и в одном случае SRY-негативный вариант тотальной дисгенезии гонад. 3 пациенткам с кариотипом 46,XY проведена двусторонняя гонадэктомия, из них 2 – с тотальной дисгенезией гонад и одной – с полной нечувствительностью к андрогенам. В первом случае у 1 пациентки диагностирована гонадобластома, у другой – дисгерминома в сочетании с гонадобластомой (стадия полового развития по Таннеру обеих девочек Ma3P3, содержание в сыворотке крови тестостерона 4,6 и 5,2 нмоль/л, эстрадиола 36,65 и 44,81 пг/мл соответственно). У девочки с полной нечувствительностью к андрогенам (стадия полового развития по Таннеру Ma3P2, содержание в сыворотке крови тестостерона 18,64 нмоль/л, эстрадиола 16,07 пг/мл) удаленные гонады были представлены тканью семенника с гистологическими признаками атрофии и отсутствия сперматогенеза.

Заключение

Задержка полового развития у девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом более выражена, чем у девочек, имеющих задержку полового развития, но нормальное/низкое содержание гонадотропинов в сыворотке крови. Гипергонадотропный гипогонадизм в структуре задержки полового развития у девочек представлен следующими вариантами нарушения формирования пола: синдромом Шерешевского–Тернера (42,8%), тотальной дисгенезией гонад с кариотипом 46,XY и 46,XX (28,5% vs 21,4%), полной нечувствительностью к андрогенам (7,3%). Высокий риск неопластической трансформации у пациентов с тотальной дисгенезией гонад с кариотипом 46,XY определяет необходимость проведения двусторонней гонадэктомии.

Сведения об авторе

Каболова Ксения Львовна – аспирант кафедры детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: k-kabolova@mail.ru

Научный руководитель

Самсонова Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Реальные возможности и перспективы применения метформина у больных с нарушением углеводного обмена

Караманян Н.В.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Метформин является одним из широко применяемых сахароснижающих препаратов в управлении сахарным диабетом типа 2 (СД2). Сахароснижающий механизм хорошо изучен, также есть данные о его кардиопротективном и противоопухолевом эффектах. Рассматривается возможность использования метформина в профилактике СД2 и лечении ожирения, а также в качестве препарата, способного замедлять процесс старения организма и продлевать жизнь. Препарат может применяться у пациентов с нарушениями функции печени и почек, что важно, учитывая возможность поражения этих органов при СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, метформин, ожирение, старение, онкология

Real possibilities and prospects of the use of the metformin in patients with impaired carbohydrate metabolism

Karamanyan N.V.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Metformin is one of the most widely used antidiabetic drugs in the management of type 2 diabetes. The mechanism of action is well described, there are evidence of cardioprotective, antitumor and antiaging properties of the metformin. Moreover there areexpectations for preventive usage of type 2 diabetes and for treatment of obesity. The possibility of use metformin in patient with impaired liver and kidney functions is other benefit of the drug.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metformin, obesity, aging, oncology

Распространенность сахарного диабета типа 2 (СД2) постоянно растет. СД2 опасен развитием сосудистых осложнений в связи с поздней диагностикой заболевания на начальном этапе. Актуальность проблемы определена ее медико-социальной значимостью, возрастающими уровнями трудовых потерь и экономического ущерба вследствие заболеваемости, инвалидизации и смертности населения.

Клеточные и молекулярные механизмы действия метформина

Наибольшую активность метформин проявляет в печени. Захват препарата гепатоцитами опосредован активностью транспортера органических катионов. Антигипергликемическое действие метформина связано с ингибированием комплекса митохондриальной дыхательной цепи. Негликемические эффекты метформина проявляются в результате активации АМФК, приводящей к переключению клетки из анаболического состояния в катаболическое, в результате подавляются синтез глюкозы, липидов, белков, клеточный рост, стимулируется окисление глюкозы и жирных кислот, увеличивается количество ГПП-1.

Современные алгоритмы лечения сахарного диабета типа 2

Метформин является одним из основных компонентов сахароснижающей терапии на всех этапах лечения СД2.

Профилактика сахарного диабета типа 2

Метформин рекомендован для лиц с предиабетом, а также пациентам с ИМТ>35 кг/м^2,моложе 60 лет и женщинам с гестационным СД в анамнезе. В отечественных рекомендациях также допускается назначение людям с высоким риском развития СД в дозах 500–850 мг 2 раза в день, особенно в возрасте моложе 60 лет с ИМТ>30 кг/м^2 при отсутствии противопоказаний.

Метформин и ожирение

Потеря массы тела при приеме метформина происходит постепенно в течение 1–2 лет. Количество сброшенных килограммов варьирует у разных людей и связано со многими факторами (конституцией, образом жизни и т.п.). Снижение массы тела обусловлено увеличением плазменных уровней ГПП-1. Метформин улучшает секрецию ГПП-1 L-клетками *in vitro*, поэтому в плазме пациентов, получающих метформин, отмечаются повышенные уровни ГПП-1. Также метформин способствует более здоровому распределению жировой клетчатки, снижая долю висцерального жира.

Метформин и рак

Бигуаниды наряду с гиполипидемическими препаратами и диетой назначались более чем 300 больным с раком молочной железы и толстой кишки, подвергшимся хирургическому лечению. К 3–7-му году лечения было обнаружено повышение кумулятивной выживаемости, уменьшение частоты первично-множественных и метахронных опухолей молочной железы, противоопухолевая активность за счет снижения уровня инсулина, обладающего митогенным эффектом для онкоклеток, для которых характерны высокие уровни рецепторов к инсулину. ИФР-1 стимулирует ангиогенез, улучшает кровоснобжение раковых опухолей, а подавление ИФР-1 затрудняет рост и выживание раковых клеток. Метформин доказанно снижает ИФР-1, тормозит блокировку Т-лимфоцитов опухолью, тем самым увеличивает проникновение Т-лимфоцитов в опухоль и производство цитокинов сохраняется (ИЛ-2, ФНОα и др.).

Метформин и хроническая болезнь почек (ХБП)

Метформин можно назначать пациентам с СД и ХБП при СКФ>30 мл/мин. CDA ограничивает дозу для лиц с СКФ 30–60 мл/мин до 850 мг/день. Российскими экспертами рекомендовано использование при СКФ>45мл/мин с частым мониторингом функции почек.

Метформин и кардиоваскулярные исходы

Показано улучшение клинических исходов у пациентов с СД2 на фоне приема метформина. У лиц с избыточной массой тела снижался риск развития ассоциированных с СД клинических исходов.

Метформин и повыщение уровня печеночных трансаминаз

Основную роль играет инсулинорезистентность, поэтому в основе лечения, помимо образа жизни, лежит назначение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину. При жировом гепатозе наблюдается небольшое повышение печеночных трансаминаз – до 3 норм, до этого уровня использование метформина необходимо для лечения неалкогольного стеатогепатита.

Метформин и старение

В эксперименте на круглых червях, получавших метформин, показано замедленное старение – черви дольше оставались здоровыми, не сморщивались, за счет повышения токсичных соединений, высвобождаемых из клеток. Механизм: клетки получают энергию из митохондрий, которые генерируют электрический ток, что сопровождается образованием активных форм кислорода, повреждающих протеины и ДНК, мешая нормальной функции клеток. Но в малых концентрациях они полезны. Метформин вызывает малое увеличение их количества. В эксперименте на мышах увеличивалась продолжительность их жизни и физическая форма при старении была значительно лучше, а также снижался рискразвития возрастной катаракты.

Вывод

Метформин в течение многих лет является незаменимым компонентом в терапии СД 2. За годы его применения выявлено множество негликемических эффектов, позволяющих расширить терапевтический круг приема бигуанидов.

Сведения об авторах

Караманян Наира Вартановна – ординатор 1-го года кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: Naira93_93@mail.ru

Научные руководители

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Черникова Наталья Альбертовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Влияние метформина на уровень гомоцистеина в крови и функцию эндотелия сосудов у пациентов с сахарным диабетом типа 2

Косян А.А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

В статье рассматривается влияние метформина на уровень гомоцистеина в крови и на функцию эндотелия сосудов у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Ключевые слова: гомоцистеин, функция эндотелия, витамин B_{12}, сахарный диабет типа 2, метформин

Effect of metformin on the level of homocysteine in the blood and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus

Kosyan A.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

This article presents effect of metformin on homocysteine blood level and vascular endothelium function in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: homocysteine, endothelial function, vitamin B_{12}, type 2 diabetes mellitus, metformin

В ряде исследований было показано, что гомоцистеин может привести к дисфункции эндотелия, так как оказывает цитотоксическое действие на эндотелий сосудов. Под влиянием гомоцистеина повышается проницаемость базальных мембран сосудов для белков и других компонентов плазмы, нарушается функция эндотелиальных, гладкомышечных клеток и интерстициальных клеток сосудов. Нарушение функции эндотелия приводит к ишемии тканей организма. Кроме того, при нарастании содержания гомоцистеина повышается агрегация тромбоцитов, что способствует формированию тромбов и серьезному нарушению кровоснабжения органов и тканей.

Гомоцистеин – небелковая сульфгидрильная аминокислота, возникающая в ходе метаболизма при образовании незаменимой аминокислоты метионина. После образования из метионина гомоцистеин реметилируется за счет извлечения одноуглеродного фрагмента из аминокислоты серина с образованием метионина или вступает в реакцию транссульфирования с превращением в нетоксичную аминокислоту цистеин. Один из путей реметилирования гомоцистеина осуществляется под действием метионинсинтетазы, коферментом которого является цианкобаламин (витамин B_{12}). При недостатке фолиевой кислоты или витамина B_{12} ремитилирование гомоцистеина может быть блокировано, что приводит к гипергомоцистеинемии. Величина общего гомоцистеина обратно пропорциональна уровню витамина B_{12} в плазме крови. Накопленные данные свидетельствуют о том, что уровни метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови чувствительны к специфическим показателям раннего симптоматического дефицита витамина B_{12}, и их уровень повышается раньше, чем снижается концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови. Одной из причин клинически значимого недостатка витамина B_{12} может стать блокировка его всасывания в кровь из кишечника вследствие приема метформина.

Метформин является препаратом первой линии терапии сахарного диабета типа 2 (СД2). Кроме того, метформин предпочтительно выбирается для комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами и с инсулином для достижения целевого уровня гликемии. Таким образом, метформин наиболее часто используется во всем мире. По последним данным, в США с 1997 по 2012 г. врачи рекомендовали метформин более 50% пациентов.

Цель исследования – уточнить влияние метформина на уровень гомоцистеина в крови и на функцию эндотелия сосудов у пациентов с СД2.

Материал и методы

Были обследованы 14 пациентов с СД2, из них 9 человек принимали метформин более 1 года, доза метформина составляла 1500±500 мг/сут, 5 человек более 1 года получали другие сахароснижающие препараты, кроме метформина. Было проведено измерение уровня гомоцистеина и степени нарушения функции эндотелия сосудов. Уровень гомоцистеина определяли в венозной крови утром натощак, функцию эндотелия определяли вазографом (аппарат «Тонокард», Россия). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Для оценки значимости различия долей применяли критерии χ^2-Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

Средний уровень гомоцистеина в группе, получающей метформин, был больше нормы и составил 22,71 мкмоль/л, а в группе, получающий другую терапию, – 8,98 мкмоль/л (норма 5,0–15,0 мкмоль/л). *U*-критерий Манна–Уитни составляет 0,5 [критическое значение *U*-критерия Манна–Уитни при уровне значимости $p<0,05$ составляет 7 (0,5<7)], следовательно, различия уровней признака в сравниваемых группах статистически значимы ($p<0,05$). Среднее значение эндотелиальной функции в группе, получающей метформин, было ниже нормы и составило 7,24%, а в группе, получающей другую терапию, – 41,6% (норма 30–60%). *U*-критерий Манна–Уитни составляет 0 [критическое значение *U*-критерия Манна-Уитни при уровне значимости $p<0,05$ составляет 7 (0<7)] ($p<0,05$). Сравнивали полученные данные в обеих группах для выявления связи между

уровнем гомоцистеина и степени выраженности нарушений эндотелиальной дисфункции. Значение критерия χ^2 составило 26,581. Критические значения χ^2 при уровне значимости $p<0{,}01$ составило 6,635. Связь между факторными и результативными признаками статистически значима ($p<0{,}01$).

Выводы

1. Исследование показало, что у пациентов с СД2, принимающих метформин, уровень гомоцистеина достоверно выше нормы.
2. Между уровнем гомоцистеина и нарушением функции эндотелия сосудов есть статистически значимая связь.
3. Метформин может стать причиной эндотелиальной дисфункции.

Сведения об авторе

Косян Анюта Амаяковна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва
E-mail: anyuta.kosyan@mail.ru
Научный руководитель
Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

Литература

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014 // Diabetes Care. 2014. Vol. 37, N 1. P. 14–80.
- Chambers J.C., Obeid O.A., Kooner J.S. Physiological increments in plasma homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999. N 19. P. 2922–2927.
- Global Guideline for Type 2 Diabetes – 2012. Available online:http://www.idf.org/new-global-guideline-type-2-diabetes-out-now-0. (дата обращения: 2.01.2016)
- Hackam D.G., Peterson J.C., Spence J.D. What level of plasma homocysteine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocysteine levels above and below 14 micromol/L // Am. J. Hypertens. 2000. № 13. P. 105–110.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes // Diabetes Care. 2015, N 38. P. 140–149. doi: 10.2337/dc14-2441.
- Kang D. et al. Higher prevalence of metformin-induced vitamin B_{12} deficiency in sulfonylurea combination compared with insulin combination in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 10. e109878.
- Pflipsen M., Oh R., Saguil A., Seehusen D., Topolski R. The prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study // J. Am. Board Fam. Med. 2009, N 22. P. 528–534.
- Qureshi S., Ainsworth A., Winocour P. Metformin therapy and assessment for vitamin B12 deficiency: is it necessary? // Practical. Diabetes. 2011, N 28. P. 302.
- Tawakol A., Omland T., Gerhard M., Wu J.T., Creager M.A. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans // Circulation. 1997, N 95. P. 1119–1121.
- Turner L.W., Nartey D., Stafford R.S., Singh S., Alexander G.C. Ambulatory treatment of type 2 diabetes in the U.S., 1997–2012 // Diabetes Care. 2014. Vol. 37, N 4. P. 985–992.
- Wile D.J., Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy // Diabetes Care. 2010. Vol. 33, N 1. P. 156–161.
- Woo K.S., Chook P., Lolin Y.I., Cheung A.S. et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans // Circulation. 1997, N 96. P. 2542–2544.
- Zhang Q., Li S., Li L., Li Q. et al. Metformin treatment and homocysteine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Nutrients. 2016. Vol. 8, N 12. P. 798.

Первичная надпочечниковая недостаточность. Клинический случай

Куленок С.Г., Гасанзаде П.А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность довольно редко встречается в общей популяции – от 40 до 110 случаев в год на 1 млн населения. Этот клинический случай описывает типичное развитие первичной надпочечниковой недостаточности у молодого мужчины, ее лечение с положительной динамикой, а также некоторые трудности в диагностике болезни Аддисона.

Ключевые слова: первичная надпочечниковая недостаточность, болезнь Аддисона, клинический случай

Primary adrenal insufficiency. Clinical event

Kulenok S.G., Gasanzade P.A.
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Primary chronic adrenocortical insufficiency is quite rare in the general population – it occurs 40–110 times per 1 million population on annual basis. This clinical case describes the typical development of primary adrenal insufficiency of young male, its treatment with positive dynamics, and some difficulties in diagnosing Addison's disease.

Keywords: primary adrenal insufficiency, Addison's disease, clinical case

Надпочечниковая недостаточность (НН) – клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Согласно начальной локализации патологического процесса, НН подразделяют на первичную (поражение самой коры надпочечников) и центральные формы: вторичную, являющуюся результатом нарушения секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), и третичную, развивающуюся при дефиците кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ).

Причинами первичной хронической надпочечниковой недостаточности являются: аутоиммунное разрушение коры надпочечников (более 90% случаев), туберкулез надпочечников, адренолейкодистрофия, двусторонняя адреналэктомия, метастатическое и опухолевое поражение надпочечников, геморрагический инфаркт надпочечников, грибковые инфекции. Основными причинами вторичного гипокортицизма являются различные опухолевые и деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области.

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность нечасто встречается в общей популяции – от 40 до 110 случаев в год на 1 млн населения. Редкостью этой патологии в практике врача-эндокринолога и обусловлена актуальность данной работы.

Пациент П., 27 лет, поступил в эндокринологическое отделение ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы 27.03.2017 с жалобами на снижение массы тела с 82 до 62 кг за полгода, общую слабость, тошноту, рвоту, не связанную с приемом пищи, в вечернее время. С января 2017 г. стала нарастать мышечная слабость, участились тошнота и рвота. Был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение в феврале 2017 г. По результатам эзофагогастроскопии был поставлен диагноз «хронический эрозивный гастрит», по поводу которого проводилась консервативная терапия с незначительным положительным эффектом.

При объективном исследовании на момент госпитализации в эндокринологическое отделение: состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Рост – 180 см, масса тела – 62 кг (индекс массы тела – 19,14 кг/м^2). Кожные покровы гиперпигментированы в местах физиологических складок, на боковых и передней поверхностях живота, отеков и цианоза нет. Грудная клетка симметричная, без деформаций, при пальпации безболезненная, перкуторный звук ясный, легочное дыхание везикулярное. ЧДД – 14 в минуту. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 82 в минуту, АД — 100/60 мм рт.ст. Живот мягкий, не увеличен, при пальпации безболезненный. Печень не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, неустойчивый. Мочеиспускание свободное.

Принимая во внимание характерную для первичной надпочечниковой недостаточности клиническую картину, тестом первого уровня в диагностике НН является определение кортизола в суточной моче. В связи с отсутствием в лаборатории реактивов для этого исследования пациенту 27.03.2017 был проведен тест с инсулиновой гипогликемией.

Исходные значения: глюкоза крови – 5,04 ммоль/л, АКТГ – 462 пг/мл (0–46), АД 100/60 мм рт.ст. Затем пациенту под контролем глюкозы крови в течение 70 мин ввели 40 ЕД инсулина ультракороткого действия. На фоне проведения пробы: глюкоза крови – 2,2 ммоль/л, кортизол – 379 нмоль/л, АД – 90/60 мм рт ст.

Общий анализ крови от 28.03.2017: эритроциты – 4,22×10^{12}/л, гемоглобин – 115 г/л, гематокрит – 36,8%, лейкоциты – 9,26×10^9/л, эозинофилы – 0,1%, нейтрофилы – 59,3%, лимфоциты – 32,4%, моноциты – 5,8%, тромбоциты – 499×10^9/л, СОЭ – 49 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 28.03.2017: креатинин – 77 мкмоль/л (72–127), мочевина – 2,5 ммоль/л (2,8–7,2), глюкоза – 4,13 ммоль/л (4,1–5,9), холестерин – 3,47 ммоль/л (3–5,2), АЛТ – 15 ед./л (0–45), АСТ – 12 ед./л (0–35), калий – 4,0 ммоль/л (3,5–5,1), натрий – 130 ммоль/л (136–146), хлор – 104 ммоль/л (98–106), белок общий – 68 г/л (65–85).

Коагулограмма от 28.03.2017: протромбин – 90% (70–120), протромбиновое время – 12,3 с (9,4–12,5), МНО – 1,12 (0,7–1,2), АЧТВ – 29 с (25–37).

Гормональный анализ от 28.03.2017:ТТГ – 3,99 мкмед./мл (0,4–4), паратгормон – 26,2 пг/мл (11–72).

Определение титра антител к 21-гидроксилазе от 10.04.2017: >1:10.

Данные рентгенографии органов грудной клетки (от 29.03.2017): легочные поля повышенной прозрачности в верхних отделах. Сколиоз грудного отдела позвоночника III степени, косвенные признаки двустороннего хронического бронхита. УЗИ почек и надпочечников от 28.03.2017: в проекции надпочечников объемные образования не визуализируются. Структурной патологии не выявлено.

Полученные результаты позволяют поставить предварительный диагноз первичной надпочечниковой недостаточности.

Была проведена дифференциальная диагностика с вторичной надпочечниковой недостаточностью, а также выяснение этиологии заболевания. Повышение уровня АКТГ, гиперпигментация кожных покровов, пониженное артериальное давле-

ние позволяют исключить вторичную надпочечниковую недостаточность. Положительный результат анализа на антитела к 21-гидроксилазе, отсутствие изменений на рентгенографии органов грудной клетки и при ультразвуковом исследовании надпочечников говорят об аутоиммунной природе заболевания. Референсные значения ТТГ, ПТГ и глюкозы крови свидетельствуют против наличия у пациента полигландулярных аутоиммунных синдромов.

Пациенту было назначено внутривенное введение препарата солу-кортеф в суточной дозе 200 мг в течение 3 дней, затем в суточной дозе 100 мг в течение 2 дней, потом его перевели на пероральную заместительную гормональную терапию препаратами гортикортизон в дозе 10 мг после завтрака, 5 мг после обеда, 5 мг после ужина и флудрикортизон в дозе 0,1 мг утром.

На фоне проводимой терапии пациент уже в 1-е сутки почувствовал значительное улучшение самочувствия, регрессировали общая и мышечная слабость, приступы тошноты и рвоты, появился аппетит, масса тела увеличилась на 4 кг, АД на уровне 115/75 мм рт. ст.

Заключение

Полноценный сбор анамнеза, адекватная оценка клинического состояния больного П. позволили поставить диагноз первичной надпочечниковой недостаточности и своевременно назначить лечение с положительным клиническим результатам.

Сведения об авторах

Куленок Светлана Геннадьевна – ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Гасанзаде Пери Адиловна – ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Научные руководители

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Доскина Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

Кочергина Ирина Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

Литература

- Мельниченко Г.А.. Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность // Русский медицинский журнал. 2001. № 24. С. 1008–1009.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 432 с.

Динамика антиоксидантного и метаболического статуса у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и мужским гипогонадизмом на фоне андрогенотерапии

Рождественская О.А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

В работе продемонстрирована положительная антиоксидантная активность на фоне заместительной гормональной терапии тестостероном у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и андрогенным дефицитом.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, дефицит тестостерона, андрогенотерапия, тестостерон-заместительная терапия, оксидативный стресс

Dynamics of antioxidant and metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and male hypogonadism on the back of androgen therapy

Rozhdestvenskaya O.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The work demonstrated a positive antioxidant activity against the background of hormone replacement therapy with testosterone in patients with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, testosterone deficiency, androgenotherapy, testosterone replacement treatment, oxidative stress

Цель исследования – изучить у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) и мужским гипогонадизмом динамику антиоксидантного и метаболического статуса на фоне заместительной терапии тестостероном.

Материал и методы

В рандомизированном (1:1) клиническом исследовании приняли участие 124 пациента с СД2 и мужским гипогонадизмом, имеющие избыточную массу тела или ожирение. Пациенты основной группы получали заместительную терапию тестостероном накожно (суточная доза – 5 г андрогеля, эквивалентная 50 мг тестостерона). В течение 12 мес у пациентов основной и контрольной групп оценивали динамику антропометрических параметров [окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), показателей углеводного [гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), гликемия натощак (ГН), постпрандиальная гликемия (ПГ)] и липидного [триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХС), липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), индекс атерогенности (ИА) обмена]. Исследована динамика андрогенного статуса [общий тестостерон (Т), простат-специфический антиген (ПСА)] и уровня основных ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Статистическая обработка массива данных проведена при помощи статистической программы Statistica 6.0 для Windows с использованием метода параметрической статистики (критерий значимости $p<0,05$).

Результаты

На фоне андрогенотерапии у пациентов с СД2 и мужским гипогонадизмом в течение 12 мес выявлена положительная динамика антиоксидантного статуса, что лабораторно подтверждено повышением уровня основных антиоксидантных ферментов – СОД (с 175,1±15,2 до 199,0±14,6 ед/мл, $p<0,05$) и ГПО (с 5258±970 до 6589±958 ед/мл, $p<0,05$). У пациентов основной группы также продемонстрирована положительная динамика антропометрических параметров – снижение ИМТ с 32,0±4,1 до 31,0±3,7 кг/м^2 ($p<0,05$) и ОТ – с 111,3±6,7 до 101,8±7,1 см ($p<0,05$). На фоне проведения андрогенотерапии препаратом тестостерона выявлена положительная динамика показателей углеводного обмена – HbA_{1c} (с 7,97±1,67 до 6,94±1,01%, $p<0,05$), ГН (с 8,3±2,0 до 7,7±1,6 ммоль/л, $p<0,05$), ПГ (с 9,6±2,4 до 7,5±1,4 ммоль/л, $p<0,05$), а также показателей липидного обмена – ТГ (с 2,6±1,3 до 2,3±1,2 мкмоль/л, $p<0,05$), ОХС (с 5,9±1,1 до 5,6±1,0 мкмоль/л, $p<0,05$), ЛПНП (с 4,4±1,1 до 4,1±1,0 мкмоль/л, $p<0,05$). При этом было зафиксировано статистически достоверно значимое межгрупповое различие при оценке в течение 12 мес динамики ИА (-1,58 у пациентов основной группы, $p<0,05$). Выявлено улучшение андрогенного статуса (Т) в основной группе (с 9,2±1,7 до 13,4±2,3 мкмоль/л, $p<0,05$). Подтверждена безопасность проведения в течение 12 мес тестостерон-заместительной терапии у пациентов с СД2 и мужским гипогонадизмом (динамика уровня ПСА – с 1,4±0,9 до 1,6±0,8 нг/мл, $p>0,05$).

Вывод

Назначение в условиях глюкозолипотоксичности андрогенотерапии (тестостерон-заместительной терапии) пациентам с СД2 и мужским гипогонадизмом оказывает положительное влияние на антиоксидантный статус и способствует улучшению основных антропометрических и метаболических показателей.

Сведения об авторе

Рождественская Ольга Анатольевна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: Olandes@ya.ru

Научный руководитель

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Нарушение формирования пола 46,XY, синдром нечувствительности к андрогенам: клинико-лабораторная характеристика пациентов

Санникова Е.С.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава Россия, Москва

Цель исследования – изучить клинико-лабораторную характеристику пациентов с нарушением формирования пола 46,XY, синдромом нечувствительности к андрогенам.

Материал и методы. В исследование включены 52 пациента, сформирована группа из 9 пациентов с нарушением формирования пола (НФП) 46,XY, синдромом нечувствительности к андрогенам. Всем детям проведена оценка строения наружных половых органов, гормонального профиля, ультразвуковое исследование. Удалено 6 гонад у 3 пациентов с последующим гистологическим исследованием 2 гонад.

Результаты. Пациенты были разделены на 2 группы: с парциальной и полной нечувствительностью к андрогенам. Пациенты с парциальной нечувствительностью к андрогенам имели смешанное строение наружных гениталий в 100% случаев. При полной нечувствительности к андрогенам пациенты имели строение наружных гениталий по женскому типу, и поводом для обследования в 3 (75%) из 4 случаев было обнаружение мужских гонад во время грыжесечения. Отмечена вариабельность гормональных показателей в обеих группах. Гистологическое исследование гонад выявило ткань семенника с картиной атрофии и очагами хронического воспаления без признаков сперматогенеза.

Заключение. Группа пациентов с НФП 46,XY, синдромом нечувствительности к андрогенам гетерогенна по клинической картине в зависимости от степени нечувствительности к андрогенам. Несвоевременная верификация диагноза требует оптимизации алгоритма обследования пациентов.

Ключевые слова: нарушение формирования пола, синдром нечувствительности к андрогенам, антимюллеров гормон

Disorders of sex development 46,XY, androgen insensitivity syndrome: clinical and laboratory characteristics of patients

Sannikova E.S.
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Aim. To study clinical and laboratory characteristics of patients with disorders of sex development 46,XY, androgen insensitivity syndrome.

Subjects and methods. It was included 52 patients and formed group with disorders of sex development (DSD) 46,XY, androgen insensitivity syndrome. All children evaluated the structure of the external genitalia, hormonal evaluated, ultrasound examination. There was removed from 6 gonads of 3 patients with subsequent histological examination of 2 gonads.

Results. All patients were divided in two groups: with complete and partial androgen insensitivity. Patients with partial androgen insensitivity syndrome had a genital ambiguity in 100%. Patients with complete androgen insensitivity syndrome had female genitalia and the reason for the survey in 75% (3/4) was the detection of male gonads at hernia repair. Gonadal examination revealed a testis tissue with a picture of atrophy and foci of chronic inflammation, without signs of spermatogenesis.

Conclusion. The group of patients with DSD 46,XY, androgen insensitivity syndrome was heterogenous in clinical picture depending on the degree of insensitivity to androgens. Untimely verification of the diagnosis requires the optimization of the patient examination algorithm.

Keywords: нарушение формирования пола, синдром нечувствительности к андрогенам, антимюллеров гормон

Цель исследования – изучить клинико-лабораторную характеристику пациентов с нарушением формирования пола 46,XY, синдромом нечувствительности к андрогенам.

Материал и методы

В исследование включены 52 пациента, соответствующие определению «нарушение формирования пола (НФП) 46,XY», с рождения до 18 лет. Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование гена *AR*, по результатам которого сформирована группа из 9 пациентов с синдромом нечувствительности к андрогенам. В данной группе пациентам проведена оценка антропометрических показателей, строения наружных (шкала External Masculinization Score, EMS, диапазон 0–12) и внутренних гениталий, гормональных показателей в мини-пубертатном (n=3), нейтральном (n=2) и пубертатном (n=4) периодах. Удалено 6 гонад у 3 пациентов с последующим гистологическим исследованием 2 гонад.

Результаты

В зависимости от степени нечувствительности к андрогенам пациенты были разделены на 2 группы – с парциальной (n=5) и полной (n=4) нечувствительностью.

Дети с парциальной нечувствительностью в 100% случаев воспитывались в мужском паспортном поле. Все имели двойственное строение наружных гениталий, медиана EMS составила 3 [2÷7,5]. Причиной первичного обращения к врачу в этой группе были пороки развития наружных половых органов (сочетание крипторхизма с гипоспадией, расщепленной мошонкой и микропенисом). Анализ возраста постановки диагноза показал, что у 40% (2/5) детей диагноз был установлен в хронологическом пубертатном периоде (9 и 11,5 лет), у 40% (2/5) – в нейтральном периоде (2 года) и у 20% (1/5) – в период мини-пубертата (5 мес). Между первым обращением пациента к врачу и верификацией диагноза прошло от 5 мес до 11,5 года, при этом все дети этой группы находились под наблюдением врачей с рождения.

Все пациенты с полной нечувствительностью к андрогенам адаптированы в женском поле. Наружные гениталии сформированы по женскому типу, EMS – 1. В 75% (3/4) случаев поводом для обращения было обнаружение мужских гонад во время грыжесечения по поводу одно- или двусторонней паховой грыжи. При этом возраст верификации диагноза в двух случаях (50%, 2/4) пришелся на период мини-пубертата (0,5 и 2 мес) и в одном случае (25%, 1/4) – нейтральный период (6 лет). Одна пациентка (25%, 1/4) обследована в 14 лет по поводу отсутствия прогрессирования вторичных половых признаков (Ma3P2).

При оценке строения внутренних половых органов методом ультразвуковой диагностики дериваты мюллерова протока ни в одной группе не выявлены, в 22% (2/9) случаев визуализирована предстательная железа.

Анализ функционального состояния гипофизарно-гонадной системы в группе с парциальной нечувствительностью к андрогенам в периоде мини-пубертата (n=1) показал нормальные значения тестостерона (Т, 4,79 нмоль/л), ЛГ (1,5 мМЕ/мл), ФСГ (2,37 мМЕ/мл). В нейтральном периоде (n=2) – Т (0,35 и 0,09 нмоль/л), ЛГ (0,23 и 0,2 мМЕ/мл), ФСГ (0,44 и 0,66 мМЕ/мл) в пределах референсных значений, высоконормальные показатели антимюллерова гормона (АМГ, 220 и 208,1 нг/мл) и ингибина В (453 и 360 пг/мл). В пубертатном периоде (n=2) у одного – низкие показатели Т (1,19 нмоль/л), ЛГ (1,6 мМЕ/мл), ФСГ

(1,95 мМЕ/мл) и АМГ (21,6 нг/мл) при нормальном значении ингибина В (193 пг/мл). У второго – значения Т (22,1 нмоль/л), ЛГ (2,26 мМЕ/мл) и ФСГ (2,4 мМЕ/мл) в пределах возрастной нормы. В группе с полной нечувствительностью к андрогенам гормональный профиль был исследован как в периоде мини-пубертата (*n*=2), так и в пубертатном периоде (*n*=1), и одна пациентка была обследована после гонадэктомии, в связи с чем полученные показатели можно считать незначимыми. У первой пациентки, обследованной в периоде мини-пубертата, получены низкие показатели Т (0,35 нмоль/л), ЛГ (0,28 мМЕ/мл), ФСГ (0,73 мМЕ/мл) и АМГ(20 нг/мл) при высоком значении ингибина В (320 пг/мл). У второй также получены низкие значения Т (1,36 нмоль/л), ЛГ (0,4 мМЕ/мл), ФСГ (0,69 мМЕ/мл), но при этом показатель АМГ в пределах возрастной нормы (111,7 нг/мл). В пубертатном периоде – высоконормальные значения Т (18,6 нмоль/л) и ингибина В (360 пг/мл) при нормальных значениях ЛГ (7,3 мМЕ/мл), ФСГ (7,17 мМЕ/мл), АМГ (0,23 нг/мл). Пациентам, воспитываемым в женском поле, было удалено 6 гонад. Гистологическое исследование 2 гонад от одного пациента выявило ткань семенника с картиной атрофии и очагами хронического воспаления, без признаков сперматогенеза. Паховые грыжи при рождении с одной или двух сторон выявлены у 7 (78%) из 9 пациентов.

Заключение

Группа пациентов с НФП 46,XY, синдромом нечувствительности к андрогенам гетерогенна по клинической картине в зависимости от степени нечувствительности: от имеющих нормальное строение наружных половых органов по женскому типу без дериватов мюллерова протока до двойственного строения гениталий с гипоспадией, крипторхизмом и микропенисом. Несвоевременная верификация диагноза у пациентов как с полной, так и с парциальной нечувствительностью к андрогенам требует оптимизации алгоритма обследования, в частности девочкам с паховыми грыжами необходима визуализация дериватов мюллерова протока на дооперационном этапе.

Сведения об авторе

Санникова Екатерина Сергеевна – аспирантка кафедры детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: doctor.timofeeva@mail.ru

Научный руководитель

Самсонова Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Современный взгляд на диагностику ожирения

Серегина С.С.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Ожирение является одной из основных проблем современности. Для выявления причин заболевания используются различные виды диагностики. **Цель** данной работы – провести анализ этих методов и, исходя из их достоинств и недостатков, представить разработанную в 2014 г. классификацию, рассматривающую ожирение с точки зрения наличия или отсутствия сопутствующей патологии. Новая классификация помогает клиницистам шире взглянуть на проблему избыточной массы тела и ожирения и обеспечить индивидуальный подход к терапии.

Ключевые слова: ожирение, диагностика, AACE, индекс массы тела

The modern opinion on the diagnosis of obesity

Seregina S.S.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Obesity is one of the main health problems of our time. To identify the causes of the disease, various types of diagnostics are used. The **aim** of this work is to analyze these methods and based on their merits and demerits, to present a classification developed in 2014 that considers obesity in terms of the presence or absence of concomitant pathology. The new classification helps clinicians to take a broader look at the problem of overweight and obesity and provide an individual approach to therapy.

Keywords: obesity, diagnostics, AACE, BMI

Одной из основных проблем современности, встречающейся в большинстве экономически развитых странах, является ожирение. Ожирение – это хроническое рецидивирующее многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию этой же жировой ткани на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья.

Основной причиной ожирения и избыточной массы тела традиционно считают энергетический дисбаланс, при котором калорийность рациона превышает энергетические потребности организма. Это связано в первую очередь с ростом потребления продуктов с высокой энергетической ценностью и повышенным содержанием жира, снижением физической активности в связи с сидячим образом жизни, а также с возрастающей урбанизацией.

Также необходимо учитывать, что к ожирению могут приводить состояния, связанные с генетическими дефектами. В то же время, есть неврологические и психологические причины. Нельзя забывать о возможных побочных действиях, связанных с применением лекарственных препаратов. К другим причинам избыточной массы тела относят сопутствующие патологии желез внутренней секреции и влияние аденовирусной инфекции.

В связи с тем что в настоящее время существует множество методов диагностики избыточной массы тела и ожирения, **цель** данной работы – провести анализ этих методов, оценить их достоинства и недостатки и исходя из этого привести примеры наиболее полных и точных классификаций ожирения.

Самым простым и дешевым методом оценки считается индекс массы тела (ИМТ). Данная величина позволяет оценить степень соответствия массы тела человека и его роста и тем самым косвенно определить, какой является масса тела: недостаточной, нормальной или избыточной. Другой схожий метод – исследование окружности талии (ОТ), так как она хорошо коррелирует с наличием жировой ткани и метаболическими заболеваниями. Еще к способам диагностики относят визуализацию и исследование толщины кожной складки.

Самым современным и наиболее точным методом диагностики считают биоимпедансометрию, так как с ее помощью можно узнать количество жидкости в организме, скорость основного обмена, активную клеточную, мышечную, костную и жировую массу. Данное исследование позволяет не только диагностировать ожирение или избыточную массу тела, но и выявить сопутствующие поражения соответствующих органов и систем. Это, в свою очередь, дает возможность наиболее эффективно составить план лечения и определить дальнейшие перспективы.

Исходя из комбинации указанных методов исторически были выработаны этиопатогенетическая классификация, классификация по ОТ и ОТ/обхват бедер, классификация по ИМТ и пр. Однако вышеперечисленные старые классификации в основном предполагают количественную оценку степени ожирения и не учитывают многих факторов.

В связи с этим в 2014 г. была разработана классификация, основанная на оценке ожирения, полагающаяся на наличие или отсутствие связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний. Наличие и тяжесть осложнений, таким образом, становятся основным критерием при постановке диагноза. Новая классификация помогает клиницистам шире взглянуть на проблему избыточной массы тела и ожирения и обеспечить индивидуальный подход к терапии.

Сведения об авторе

Серегина Софья Сергеевна – ординатор 2-го года кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: sonychser@gmail.com

Научные руководители

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Черникова Наталья Альбертовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Оценка влияния секреции С-пептида на показатели микроциркуляции крови у пациентов с сахарным диабетом типа 2

Сучкова О.В., Гурфинкель Ю.И., Сасонко М.Л.

Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва

В работе изучаются параметры микроциркуляции крови у пациентов с сахарным диабетом типа 2 методом цифровой капилляроскопии в зависимости от уровня секреции С-пептида: в первой группе С-пептид <1000 пмоль/л, во 2-й группе С-пептид – ≥1000 пмоль/л, в условиях одинакового гликемического контроля (8,37±0,41% в 1-й группе и 8,20±0,38 во 2-й группе) для минимизации фактора гипергликемии на сравниваемые параметры. Выявлено расширение артериального отдела (p<0,001), переходного отдела (p<0,001), венозного отдела капилляра (p<0,05) в группе с высокой секрецией С-пептида. Также пациенты 2-й группы характеризовались ожирением 34,9±0,9 кг/м^2 (p<0,05) и артериальной гипертензией (p<0,001). Повышенные значения артериального давления у пациентов с высокой секрецией С-пептида демонстрируют негативное влияние высокой секреции С-пептида на свойства эндотелия магистральных сосудов, в отличие от его влияния на капиллярное звено.

Ключевые слова: цифровая капилляроскопия ногтевого ложа, микроциркуляция крови, сахарный диабет типа 2, гликированный гемоглобин, секреция С-пептида, расширение отделов капилляра (артериального, переходного, венозного)

Evaluation of C-peptide secretion effect on microcirculation parameters in type 2 diabetes mellitus

Suchkova O.V., Gurfinkel' Yu.I., Sasonko M.L.
"Scientific Clinical Center JSC "Russian Railways", Moscow

We evaluated microcirculation parameters in patients with diabetes mellitus type 2 by digital capillaroscopy depending on the C-peptide secretion level. 1st group included patients with C-peptide <1000 pmol/l and 2nd group was consisted of patients with C-peptide≥1000 pmol/l. To minimize the effects of hyperglycemia on comparison results we formed both groups with similar glycemic control (8.37±0.41% in the 1st group and 8.20±0.38 in the 2nd group). The expansion of arterial segments (p<0.001), apex segments (p<0.001) and venous segments of the capillaries (p<0.05) were founded in the group with high C-peptide secretion. High C-peptide secretion patients were characterized by obesity 34.9±0.9 kg/m^2 (p<0.05) and arterial hypertension (p<0.001). Elevated values of blood pressure in this group demonstrate the negative impact of high C-peptide secretion on the endothelium macrocirculation properties, in contrast to its effect on capillary component.

Keywords: digital nailfold capillaroscopy, blood microcirculation, type 2 diabetes mellitus, glycated hemoglobin, C-peptide secretion, all segments capillary enlargement (arterial, apex, venous segments)

В настоящее время в клинике все чаще встречаются инсулинорезистентные формы сахарного диабета типа 2 (СД2). Существуют различные причины развития инсулинорезистентности (генетическая предрасположенность, особенности гормонального статуса с преобладанием выброса контринсулярных гормонов, влияние проводимого медикаментозного лечения и др.). В связи с этим большой интерес представляет возможность оценки гиперинсулинемии с использованием инструментальных методов диагностики в дополнение к существующим лабораторным.

Цель исследования – выявить особенности состояния микроциркуляции крови методом цифровой капилляроскопии в зависимости от уровня С-пептида крови у больных с СД2.

Материал и методы

72 пациента с СД2 в количестве были разделены на 2 группы по уровню С-пептида крови: с умеренной и высокой секрецией. 1-я группа включала 31 пациента (50,2±1,6 года) с плазменной концентрацией С-пептида 697,2±51,1 пмоль/л. 2-я группа состояла из 41 пациента (50,0±1,4 года) с плазменной концентрацией С-пептида 1320,2±90,3 пмоль/л. Пациенты были отобраны таким образом, чтобы уровень гликированного гемоглобина был примерно одинаковым в обеих группах: 8,37±0,41% в 1-й и 8,20±0,38% во 2-й группе, что исключало влияние гипергликемии на параметры микроциркуляции при сравнении показателей между двумя группами пациентов с СД2. Пациенты обеих групп получали однотипную сахароснижающую терапию: метформин 1700 мг/сут в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или и-ДПП-4. У пациентов с артериальной гипертензией в дополнение к метформину применялась антигипертензивная терапия, которая также мало различалась в группах: индапамид, ингибиторы АПФ, β-блокаторы, реже антагонисты кальция в средних терапевтических дозах.

Проводилась неинвазивная капилляроскопия с оценкой плотности капиллярной сети, степени извитости и, диаметров капилляров в разных отделах, также определяли размер периваскулярной зоны и среднюю скорость капиллярного кровотока. Кроме микроциркуляторных параметров оценивали артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute, Cary, NC, USA) и с применением алгоритмов вариационной статистики, учитывающих тип и шкалу измерений каждого показателя.

Результаты

Из особенностей микроциркуляции у пациентов с высокой секрецией С-пептида отмечено расширение диаметров капилляров во всех отделах. Расширение артериального отдела во 2-й группе составило 11,8±0,2 мкм против 7,7±0,3 мкм в 1-й группе (p<0,001). Диаметр венозного отдела капилляра во 2-й группе пациентов равен 15,4±0,3 мкм, в 1-й группе – 12,0±0,4 мкм (p<0,001). Также выявлено расширение переходного отдела капилляра во 2-й группе – 17,9±0,5 мкм, тогда как в 1-й группе пациентов этот показатель составил 15,1±0,6 мкм в (p<0,001). Расширение капилляра во всех его отделах, вероятно, обусловлено вазопротективным эффектом инсулина на микроциркуляторную систему. Здесь стоит отметить, что при оценке особенностей микроциркуляторной картины действуют 2 противоположно действующих фактора: секреция С-пептида, способствующего расширению капилляра и гипергликемия, которая, напротив, приводит к сужению капилляров за счет спазма афферентных отделов (артериол и метартериол) в сочетании с утолщением стенки капилляра, описанные в предыдущих наших работах. В данном исследовании оценить вазопротективный эффект высокой секреции С-пептида позволило умеренное повышение гликемии (HbA_{1c}= 8,2±0,38%).

Во 2-й группе зарегистрированы повышенные показатели АД: систолическое 133,2±1,1 мм рт.ст. и диастолическое 81,4±1,4 мм рт.ст. по сравнению с 1-й группой (систолическое АД 120,0±1,3 мм рт.ст., p<0,001, диастолическое АД 74,6±1,2 мм рт.ст., p<0,001). Повышенные значения артериального давления у пациентов с гиперсекрецией С-пептида демонстрируют негативное влияние его гиперсекреции на свойства эндотелия магистральных сосудов, в отличие от его влияния на капиллярное звено. Кроме того, статистически значимое увеличение ИМТ (34,88±0,93 кг/м^2, p<0,001) во 2-й группе свидетельствует о наличии метаболического синдрома у пациентов с гиперсекрецией С-пептида.

Вывод

Установлено влияние секреции С-пептида на параметры микроциркуляции крови у пациентов с СД2: при повышенной концентрации С-пептида отмечено расширение диаметров капилляра во всех его отделах. При сопоставлении данных капилляроскопии и тонометрии можно предположить, что эндотелий микроциркуляторного звена и эндотелий крупных сосудов по-разному реагирует на уровень С-пептида.

В дополнение к лабораторным тестам данный вид инструментальной диагностики можно использовать при оценке патогенетической основы СД2 (наличие синдрома инсулинорезистентности).

Сведения об авторах

Сучкова Ольга Владимировна – врач-эндокринолог НУЗ «Научный клинический центр ОАО “Российские железные дороги”», врач-эндокринолог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, филиал № 1

E-mail: realmakey@yandex.ru

Гурфинкель Юрий Ильич – доктор медицинских наук, руководитель отдела инновационных исследований НУЗ «Научный клинический центр ОАО “Российские железные дороги”», Москва

Сасонко Мария Леонидовна – кандидат медицинских наук, кардиолог, врач функциональной диагностики, врач лаборатории микроциркуляции крови, научный сотрудник отдела инновационных исследований НУЗ «Научный клинический центр ОАО “Российские железные дороги”», Москва

Научный руководитель

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение» просит соблюдать следующие правила оформления публикаций:

- **Представленные в работе (статье) данные** должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.
- **Статья должна иметь сопроводительное письмо** (на бланке, заверенное печатью), подписанное руководителем учреждения, в котором была выполнена работа или его заместителем. В письме должно быть указано, что материал статьи публикуется впервые
- **Статью** (текстовый редактор Word, шрифт Times, кегль 12, интервал 1,5) и отсканированное сопроводительное письмо можно отправить по электронной почте (endocrine.nmo@gmail.com), уведомив об этом редакцию. Каждый файл должен быть проверен на отсутствие вирусов
- **На титульной странице** указывается: название статьи (не допускается употребление сокращений в названии статьи) на русском и английском языке; полностью – фамилия, имя, отчество (фамилии) на русском и английском языке; должность, ученая степень, ученое звание каждого автора (авторов); принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению; e-mail каждого автора (если таковых не имеется, указывается e-mail учреждений); полное название учреждений (на русском и английском языке), адреса и телефоны, на базе которых выполнено исследование; инициалы и фамилия руководителя кафедры, клиники, отдела, лаборатории; подписи всех авторов. *Редакция журнала настоятельно рекомендует авторам при написании своей фамилии (и названия учреждения, т.е. места работы) на английском языке использовать тот вариант, который уже включен в российские и зарубежные базы данных. При различном написании фамилии корректное цитирование Ваших работ невозможно.*
- Необходимо полностью указать **фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора**, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.
- **Статья** должна содержать аннотацию (резюме) на русском и английском языке, в которой необходимо отразить основные идеи статьи, кратко назвать материал, методы и результаты исследования,), а также ключевые слова на русском и английском языке.
- **Объем статей**: не более 15 страниц – для оригинальной, 20 – для лекции или обзора литературы, 7 – для описания клинического наблюдения. В основной части оригинальной статьи должны быть выделены разделы «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение».
- **Смысловые выделения** делаются полужирным шрифтом или курсивом.
- **Единицы измерения** даются в системе СИ. Употребление в публикации необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы.
- **При описании лекарственных препаратов** должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. При упоминании лечебно-диагностической аппаратуры необходимо указать название фирмы и страну-производителя.
- **Графики, диаграммы** должны быть только черно-белыми! Предоставляются либо отдельным файлом в векторном виде в формате eps (шрифты – в кривых), либо созданными в программе Word (использование текстур и художественных заливок не допускается). Фотографии, рисунки, рентгенограммы (только черно-белые!) предоставляются отдельным файлом в формате tiff. Размер изображения в предоставляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешением 300 dpi. Цветные иллюстрации и диаграммы, а также их экранные копии в работу не принимаются. Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации. Чертежи, диаграммы и таблицы должны иметь принтерную распечатку.
- **Библиографические ссылки** в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. При ссылке на диссертационную работу указывается только автореферат данной диссертации. Автор несет ответственность за правильность данных, приведенных в указателе литературы.
- Для публикации статей в научных периодических изданиях, **входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литературы**: традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке [русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей) и **References** – описание русскоязычных источников латиницей (фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) – переводятся на английский язык].

Приводим образцы библиографических списков:

ЛИТЕРАТУРА (и на русском, и на иностранном языке) (по: ГОСТ Р 7.0.5 2008)

Журнал:

Баев О.Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных // Акуш. и гин. 2012. № 8. С. 78–83.

Cerezo A., Costan G., Gonzale A. et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets // Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 31, N 8. P. 551–552.

Книга:

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М. : МИА, 2013. 220 с.

Материалы конгресса:

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций реваскуляризации миокарда // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии. М., 2007. С. 112–113.

Диссертация:

Бабаев М.А. Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения : автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2011.

REFERENCE (на английском языке) (по: NLM – National Library of Medicine)

Журнал:

Baev O.R. Efficacy and tolerability of iron supplementation in the prevention and treatment of anemia in pregnant. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2012; Vol. 8: 78–83. (in Russian)

Cerezo A., Costan G., Gonzale A., et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. Gastroenterol Hepatol. 2008; Vol. 31 (8): 551–2.

Книга:

Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia, gynecological diseases and gynecological cancer. Moscow: Meditsina, 2013: 220 p. (in Russian)

Материалы конгресса:

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations of myocardial revascularization. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy ekstrakorporal'noy terapii [Proceedings of the scientific-practical conference "Actual problems of extracorporeal therapy"]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

Диссертация:

Aganesov A.G. Surgical treatment of complicated trauma of the lower thoracic and lumbar spine: Diss. Moscow, 1983: 96–9. (in Russian)

Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт http://ru.translit.net, раздел BGN.

Статьи, оформленные не по данным правилам, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Плата за публикации рукописей не взимается.

Статьи отправлять по электронному адресу:
endocrine.nmo@gmail.com

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Каждому автору нашего журнала необходимо зарегистрироваться на сайте ORCID (Open Researcher and Contributor ID) – Открытой системы индексов ученых и исследователей (регистрация бесплатная).

Вместо того чтобы заполнять личные данные в бесчисленных электронных формах, связанных с изданием статей или с получением грантов, исследователь может просто ввести свой ORCID-номер – различные поля будут заполнены автоматически, используя данные из баз статей, цитирования, грантов и контактную информацию.

ORCID помогает различать авторов с одинаковым именем.

ORCID решает проблему разного написания ФИО авторов – Ваши данные всегда можно уточнить на ORCID, таким образом, Ваш личный индекс цитирования повышается.

ЗАКАЖИ МЕДИЦИНСКУЮ ЛИТЕРАТУРУ

МЕД КНИГА
СЕРВИС

8-800-555-999-2

www.medknigaservis.ru

- Более **5000** наименований книг
- Подписка на медицинские журналы
- Акции, скидки и подарки покупателям
- Электронные библиотеки
- Заказ товара **24 часа** в сутки **7 дней** в неделю
- Быстрая доставка
- Разные способы оплаты