6 *12–16 сентября в Мюнхене эндокринологи обсудили результаты исследований терапии сахарного диабета*

8 *Рекомендации ETA по терапии орбитопатии Грейвса с комментариями российских специалистов*

16 *Ранее не описанное сочетание синдрома Кляйнфельтера и продуцирующей гормон роста опухоли гипофиза у пациента 27 лет*

№3-4/5
2016

# МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ МОСКОВСКОЙ ГОРОДСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ И ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ г.МОСКВЫ

**ДАТЫ**

## ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ!

Редакция газеты и все сообщество эндокринологов сердечно поздравляют с юбилеем Галину Афанасьевну Мельниченко, академика РАН, профессора, доктора медицинских наук, заместителя директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по научной работе, директора Института клинической эндокринологии, вице-президента Российской ассоциации эндокринологов.

**ОБЗОР МЕРОПРИЯТИЯ**

## ВМЕСТЕ – ПРОТИВ ДИАБЕТА

14 ноября в Москве отметили День борьбы с диабетом. В отделении эндокринологии Университетской клинической больницы №2 МГМУ им. Сеченова специалисты рассказали об этом заболевании и вручили пациентам полезные подарки.

*Продолжение на стр.2*

**NB!** ***Если раньше в клинику поступало немало больных и с терминальной почечной недостаточностью, и с ампутациями, и со слепотой, сегодня таких тяжелых пациентов стало гораздо меньше***

МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГ
№ 3-4/5 2016

**Главный редактор**
Валентин Викторович Фадеев, член-корреспондент РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Заместитель главного редактора**
Михаил Борисович Анциферов, д.м.н., проф., главный эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения города Москвы

**Шеф-редактор**
Юлия Александровна Мануйлова, к.м.н., врач-эндокринолог

**Редакционная коллегия**
Аметов А.С.
Беловалова И.М.
Ванушко В.Э.
Маколина Н.П.
Мельниченко Г.А.
Мкртумян А.М.
Петунина Н.А.

**Редакционный совет**
Моргунов Л.Ю.
Демидов Н.А.
Дорофеева Л.Г.
Маркина Н.В.
Котешкова О.М.
Брехуненко Т.Ф.
Хазиахметова М.Р.
Мишра О.А.
Покровская Е.И.
Сафронова Т.И.
Лифшиц А.В.

**Редакция газеты «Московский эндокринолог»**
Адрес: 117420 Москва, ул. Профсоюзная, 57, под. 3
Телефон: (495) 786-25-57 (доб. 0655)
E-mail: shikunova@bionika-media.ru

**Выпускающий редактор**
Анна Шикунова

**Отдел дизайна и верстки**
Креативный директор, дизайн-макет – Александр Ларин
Арт-директор – Марина Лындина
Отдел дизайна, набора и верстки – Денис Петухов

**Отдел полиграфии**
Руководитель – Наталья Надворская
Менеджер по полиграфии – Дмитрий Тужиков

**Размещение рекламы**
Директор по продажам – Вероника Милоянина
Руководитель департамента по рекламе в медицинской прессе – Анатолий Корнеев
Заместитель руководителя департамента по рекламе в медицинской прессе, ведущий менеджер по эндокринологии – Наталья Семенова
Телефон: (495) 786-25-57
E-mail: nsemenova@bionika-media.ru

**Учредитель**
Общество с ограниченной ответственностью «Бионика Медиа Инновации»

**Издатель:**
bionika media
www.bionika-media.ru
Председатель Совета директоров – Ирина Красивская
Генеральный директор – Дмитрий Огурцов
Заместитель генерального директора по медицинским изданиям – Анна Власова

**Подписка и распространение**
Телефон: (495) 332-02-63
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Периодичность – 4 номера в год
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Регистрационный номер ПИ № ФС77–61076 от 19 марта 2015 г.

Газета набрана и сверстана в ООО «Бионика Медиа», отпечатана в ОАО ООО «Борус-Пресс» 300041, г. Тула, ул. Сойфера, д. 6
Тираж 10 000 экз.
Номер подписан 8 декабря 2016 г. в 10:00

Полное или частичное воспроизведение редакционных материалов, опубликованных в газете «Московский эндокринолог», запрещается, за исключением случаев письменного согласия редакции



# ВМЕСТЕ – ПРОТИВ ДИАБЕТА

***День борьбы с диабетом прошел 14 ноября в отделении эндокринологии Университетской клинической больницы №2 МГМУ им. Сеченова в рамках международных мероприятий, связанных с этим широко распространенным в мире заболеванием.***

Приветствуя своих коллег, студентов и пациентов, собравшихся вместе под эгидой Международного дня сахарного диабета, директор клиники, заведующий кафедрой, профессор Валентин Викторович Фадеев подчеркнул значимость таких объединяющих мероприятий, где врачи и пациенты стремятся к общей цели. Символом единства сообщества против диабета стал международный символ – голубой круг на белом поле: его можно было видеть на одежде всех пришедших на мероприятие в этот день. В.В. Фадеев напомнил о колоссальном количестве пациентов с диабетом в России – по последним оценкам, их около 7 миллионов, что равноценно цифре населения Санкт-Петербурга. «Проблемой сахарного диабета сегодня занимаются не только врачи-эндокринологи, – сказал Валентин Викторович, – но и целые коллективы других специалистов – кардиологов, хирургов, офтальмологов и др. И сегодняшний день еще раз напоминает нам о том, что справиться с этой болезнью мы можем только все вместе».

О том, как проходила эволюция лечения диабета – от исследования глюкозурии до помповой инсулинотерапии – рассказала ассистент кафедры, врач-эндокринолог Юлия Александровна Мануйлова. Заболевание, которое сегодня известно как диабет, начали изучать довольно давно: еще в древнеегипетском медицинском документе, Папирусе Эберса, было описано похожее состояние, сопровождающееся обильным выделением мочи. Также в документе, датированном I веком н.э., сохранилось следующее описание диабета: «расплавление мышц, органов, костей и попадание их в мочу», принадлежащее Аретею Каппадокийскому, выдающемуся древнегреческому врачу, который по сей день считается основателем диабетологии. Он же ввел в обиход термин «диабет», ставший производной от греческого слова «диабайно» («протекаю, прохожу сквозь»). По данным некоторых исследователей, Авиценна в 1024 году первым обратил внимание на сладкий вкус осадка мочи пациентов с диабетом. В дальнейшем было немало попыток понять – что такое сахарный диабет и откуда он берется, в результате чего была установлена связь между поджелудочной железой и диабетом. Затем немецкий анатом и гистолог Пауль Лангерганс открыл особую структуру поджелудочной железы, которую позже назвали островками Лангерганса, они представляли собой скопления гормонпродуцирующих (эндокринных) клеток, выделяющих инсулин. Именно тогда начались попытки выделить экстракт инсулина из поджелудочной железы и ввести его пациентам с сахарным диабетом для того, чтобы справиться с этим заболеванием.

**Валентин Викторович Фадеев**

**Г.Е. Рунова общается с пациентами**

Хотя эти попытки долгое время были безуспешны, они подводили других ученых к открытию, которое совершилось в 1922 году доктором Фредериком Бантингом и его ассистентом Чарльзом Бестом. Эти исследователи впервые смогли выделить инсулин и успешно ввести его ребенку, больному сахарным диабетом. Ранее Фредерик Бантинг был военным хирургом, но затем вышел в отставку и поступил исследователем в Торонтский университет, чтобы там заниматься проблемой выделения экстракта поджелудочной железы. Он попросил заведующего лабораторией Джона Маклеода предоставить ему возможность проводить такие исследования. Маклеод, который, по литературным данным, знал о неудачных попытках многих предшественников Бантинга, в результате поддержал коллегу и дал ему в помощь студента Чарльза Беста. Работа продвигалась достаточно успешно, и Маклеод, увидев результаты, подключил к ней также других специалистов своей лаборатории, в том числе биохимика Джеймса Коллипа, который работал над очищением инсулина.

**Юлия Александровна Мануйлова**

11 января 1922 года была выполнена первая инъекция инсулина 14-летнему больному сахарным диабетом Леонарду Томпсону, которая имела положительный эффект – у пациента резко снизился сахар. Именно эту дату специалисты всего мира считают началом инсулинотерапии, и годом позже Бантинг и Маклеод получили за открытие инсулина Нобелевскую премию, разделив ее с коллегами – Бестом и Коллипом. С этого момента у больных появилась реальная возможность жить достаточно плодотворной и даже долговечной жизнью, несмотря на заболевание.

*Лечение диабета – это не только снабжение пациента таблетками, но и необходимость обеспечить его адекватной информацией о заболевании, чтобы ориентировать человека на дальнейшее самостоятельное управление диабетом*

**Обработка язвенного дефекта**

Впоследствии диабетология стала бурно развиваться, и с введением в клиническую практику инсулинотерапии возник вопрос о самоконтроле и обучении пациентов. Первым об этом заговорил американский врач Эллиот Проктор Джослин, утверждавший, что «обучение – это не просто компонент лечения, это и есть само лечение». Он стал первым, кто создал школу для пациентов

**Гюзель Евгеньевна Рунова**

с сахарным диабетом, и тем, кто ратовал за сокращение срока госпитализации, длящегося в то время несколько месяцев с целью подбора инсулинотерапии. Джослин выдвинул идею о том, что достаточно 3–4 дней, чтобы обучить пациента технике инъекций и коррекции дозы инсулина, а затем вполне можно отпускать их домой в амбулаторные условия. В результате его фраза «инсулинотерапия без самоконтроля сахара крови – это потеря времени и средств» остается актуальной и по сей день.

Как же развивались методы самоконтроля? Когда ученые выяснили, что моча у больных сахарным диабетом имеет сладкий вкус, медики стали нанимать людей, пробовавших мочу на вкус. В XIX веке появились реактивы, способные определять наличие глюкозурии.

Требовалось развитие данного направления, в результате чего в практике врачей появились тест-полоски: сначала для определения глюкозурии, затем – для сахара крови. Позже эндокринологи получили в распоряжение рефрактометр Эймса – прообраз глюкометра, весивший целый килограмм и стоивший довольно дорого, но при этом не предназначенный для самоконтроля. Первый глюкометр появился в 1985 году, его выпустила фирма «Лайфскан» (сегодня «Джонсон и Джонсон»).

Сегодня на выбор пациентов существует огромное разнообразие глюкометров, и, по утверждению Юлии Александровны Мануйловой, современные врачи-эндокринологи уже практически не видят пациентов, у которых бы не было этого современного и доступного прибора. При этом она отметила, что глюкометр не обладает абсолютной точностью и не предназначен для диагностики сахарного диабета – для этого пациентам необходимо обращаться в профессиональные лаборатории.

Далее доктор Ю.А. Мануйлова рассказала о бурном развитии диабетологии в XX веке – появлении свиных, генноинженерных и синтетических инсулинов, новых классов таблетированных сахароснижающих препаратов. «Современные инсулины, – сказала Юлия Александровна, – уменьшают количество гипогликемии и более удобны в применении, требуя меньшего времени между инъекцией и едой». Со временем появились новые средства введения инсулина: если раньше это были только шприцы, то позже пациенты получили шприц-ручки и более физиологичные инсулиновые помпы, которые специалисты УКБ № 2 МГМУ им. Сеченова применяют для своих пациентов уже 5 лет. «Сегодня все рекомендации, которые даются пациентам, основаны на ранее проведенных клинических исследованиях, – подчеркнула Ю.А. Мануйлова. – При этом за последние годы значительно улучшилось общее состояние и продолжительность жизни людей с диабетом: если раньше в нашу клинику поступало немало больных и с терминальной почечной недостаточностью, и с ампутациями, и со слепотой, сегодня таких тяжелых пациентов стало гораздо меньше».

**Ю.А. Мануйлова консультирует пациента**

**Диета может быть вкусной**

Чьи же усилия объединяются сегодня для борьбы с диабетом? Отвечая на этот вопрос, Юлия Александровна напомнила, что, в первую очередь, это пациент, заинтересованный в компенсации своего заболевания, а также персонал современных клиник, ассоциации врачей-диабетологов и пациентские организации. «Доктора эндокринологических отделений Университетской клинической больницы №2 могут оперировать всеми доступными и известными в мире средствами для лечения сахарного диабета. У нас есть возможность проводить коррекцию инсулинотерапии с помощью применения высоких технологий, лечить синдром диабетической стопы, обучать пациентов в различных школах в зависимости от типа диабета и получаемой терапии. В скором времени планируется проведение занятий в новом формате: с практическими занятиями по питанию и физической активности. Также появится возможность участия пациентов в комплексных программах. Сегодня два отделения эндокринологии УКБ № 2 могут принимать до 70 пациентов», – сказала в заключение Ю.А. Мануйлова.

День борьбы с диабетом завершился обходом палат сотрудниками кафедры и клиники, во время которого врач-эндокринолог клиники Андрей Васильевич Воробьев и ассистент кафедры Гюзель Евгеньевна Рунова многократно подчеркивали значимость совместной работы пациентов и врачей, а также раздали небольшие полезные подарки – специальную зубную пасту, иглы для шприц-ручек и литературу с информацией о диабете. Пациенты, приехавшие в клинику из Махачкалы, Кирова и других городов России и СНГ, отметили не только заметную разницу в обеспечении препаратами столичной УКБ № 2, но и грамотных врачей-эндокринологов, и комфортное размещение, и внимательный персонал больницы. «Попасть сюда оказалось совсем несложно, – заметила одна из пациенток, – достаточно было онлайн-записи на прием к врачу».

На вопрос о выборе больницы для пациента с диабетом Гюзель Евгеньевна Рунова подчеркнула особенности столичной университетской клиники №2: «Довольно часто случается, что для прибывшего к нам пациента из региона мы кардинально меняем тактику лечения: к примеру, либо отменяем инсулинотерапию, либо, напротив, – назначаем ее. Ведь, увы, далеко не все врачи из регионов понимают, что лечение диабета – это не только снабжение пациента таблетками, но и необходимость обеспечить его адекватной информацией о заболевании для того, чтобы ориентировать человека на дальнейшее самостоятельное управление диабетом. Важно еще и то, что в нашей клинике работают специалисты-эндокринологи высокого уровня: многие из них регулярно принимают участие в международных конгрессах, где получают наиболее современную информацию о лечении сахарного диабета и применяют эти знания на практике».

**Людмила Боева,**
**фото Олега Кирюшкина**

**NB!** ***44% и 24%*** ***взрослых больных сахарным диабетом 1 и 2 типов соответственно привержены к проведению самоконтроля гликемии***



# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

***В рамках XV ассамблеи «Здоровье Москвы» 29 ноября 2016 года состоялся симпозиум «Актуальные вопросы диагностики и лечения сахарного диабета и его осложнений». Открыл мероприятие главный внештатный специалист эндокринолог, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», д.м.н., профессор Михаил Борисович Анциферов. Он поприветствовал участников симпозиума и обозначил основные вопросы для обсуждения.***

Диабет является очень распространенной проблемой всех возрастов и всех стран. Заболеваемость растет с каждым годом. М.Б. Анциферов в своем выступлении поднял вопросы эпидемиологии и контроля за заболеваемостью СД в Москве. Николай Александрович Демидов, к.м.н., главный эндокринолог Троицкого и Новомосковского административных округов Москвы рассказал об алгоритмах диагностики и лечения СД в амбулаторной клинической практике. Опытом применения современных аналогов инсулина в практике эндокринолога поделилась Татьяна Николаевна Маркова, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заведующая отделением эндокринологии Городской клинической больницы №52 Департамента здравоохранения г. Москвы. Большой интерес вызывают вопросы медикаментозной терапии СД, снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и своевременного осуществления контроля гликемии.

## Результаты исследования LEADER

С докладом «Новости доказательной медицины: обзор результатов исследования LEADER» выступил Гагик Радикович Галстян, д.м.н., профессор, заведующий отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы Эндокринологического научного центра. Основной причиной смерти пациентов, страдающих СД 2 типа, являются сердечно-сосудистые заболевания. Поэтому очень важным вопросом на этапе разработки новых противодиабетических препаратов является экспертиза сердечно-сосудистых рисков. Огромное значение имеет проведение масштабных исследований по исходам заболеваний. Дело в том, что при незначительном количестве пациентов невозможно получить достоверные статистические данные. Единичные отклонения в редких случаях не могут быть интерпретированы как значимые. Для того чтобы получить определенный устойчивый эффект от назначенной терапии, необходима соответствующая длительность лечения. Долговременность приема препаратов влияет на некоторые косвенные показатели. LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results) – это долгосрочное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния лираглутида на сердечно-сосудистые события. В исследовании приняли участие 9340 пациентов, которые были разделены на две группы. Одна из них, помимо стандартного лечения, получала лираглутид в дозе 0,6–1,8 мг один раз в сутки. Вторая группа пациентов вместе с обычной терапией получала плацебо. Лечение продолжалось от 3,5 до 5 лет, по завершении которого пациенты наблюдались еще в течение 30 дней. В исследование были включены пациенты с СД 2 типа, не получавшие ранее противодиабетических препаратов или получавшие пероральные сахароснижающие средства, базальный инсулин или смесь инсулинов. Необходимое условие: наличие у пациентов старше 50 лет сердечно-сосудистых заболеваний или присутствие факторов риска возникновения этих заболеваний у пациентов старше 60 лет. В масштабном исследовании принимали участие представители разных стран: 35% пациентов из Европы, 30% – из Северной Америки, 8% – из Азии и 27% представляли другие страны.

**Татьяна Васильевна Никонова**

В результате исследования были сделаны следующие выводы. У пациентов, получающих лираглутид, вероятность первичного комбинированного конечного исхода (MACE – major adverse cardiovascular events) оказалась ниже на 13%. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний меньше на 22%. Вероятность смерти от любых причин – на 15%. К тому же у пациентов, получавших лираглутид, на 16% менее вероятно возникновение микрососудистых событий за счет снижения развития и персистирования микроальбуминурии (Marso S.P., et al. N Engl J Med. 2016).

**Гагик Радикович Галстян**

У пациентов в группе лираглутида была отмечена меньшая частота гипогликемий, а также значимое снижение $HbA_{1c}$ и массы тела. Препарат в целом показал хорошую переносимость. При его приеме наблюдалось некоторое повышение частоты обострения желчнокаменной болезни, но не было увеличения числа панкреатитов. Также не отмечено повышения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

## Два в одном

Татьяна Васильевна Никонова, д.м.н., врач высшей категории, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр», посвятила свое выступление современным аспектам эффективной сахароснижающей терапии СД 2 типа. Помимо постановки диагноза, основная роль эндокринолога заключается в выборе наиболее подходящего лекарственного средства. При этом важно учитывать такие аспекты, как эффективность, профиль безопасности, переносимость, дополнительные экстрагликемические эффекты, не связанные с гипогликемическим действием, влияние препарата на массу тела, инсулинорезистентность или секрецию инсулина. Также для потребителей имеют значение удобство использования и цена лекарственного средства.

Число пациентов, достигающих целевого уровня $HbA_{1c}$ на монотерапии, с течением времени неуклонно снижается. В связи с этим возникает необходимость в комбинации нескольких препаратов. Сахарный диабет 2 типа обусловлен двумя основными патогенетическими механизмами, которые связаны между собой. Инсулинорезистентность сопровождается гиперсекрецией инсулина поджелудочной железой, что усугубляет дисфункцию β-клеток. Последняя, в свою очередь, снижает уровень инсулина в крови и усиливает инсулинорезистентность. Двойной метаболический дефект образует порочный круг, ведущий к прогрессированию заболевания.

Такие препараты, как метформин и гликлазид, имеют разные взаимодополняющие механизмы действия. Если их применять одновременно, это дает дополнительные преимущества. Метформин снижает продукцию глюкозы в печени и улучшает чувствительность к инсулину печени и мышц. Также он способен снижать относительный риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Метформин обладает пролонгированным кардиопротективным действием за счет эффекта накопления. Он оказывает выраженное антигипергликеми-

**! ВАЖНО**

***У пациентов с хронической сердечной недостаточностью при наличии СД существенно возрастают риски сердечно-сосудистых событий:***

- *на 27% увеличивается вероятность развития ишемического инсульта;*
- *на 20% возрастают системные тромбоэмболии;*
- *на 17% возрастает смерть от любых причин.*

*Основной причиной смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа, являются сердечно-сосудистые заболевания*



ческое действие. В отличие от многих сахароснижающих препаратов, на фоне терапии метформином отмечается стабилизация или умеренное снижение массы тела.

Гликлазид повышает секрецию инсулина поджелудочной железой. Гликлазид в дозе 40 мг определяет широкий диапазон титрации и снижает до минимума риск гипогликемии. Кроме того, он позволяет отсрочить начало инсулинотерапии.

Важно отметить, что увеличение количества препаратов в терапии не всегда бывает удобно для пациента. Это может снизить комплаентность и ухудшить гликемический контроль. Поэтому при лечении СД 2 типа вызывают интерес препараты с фиксированной комбинацией лекарственных средств.

## Сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность

Евгений Евгеньевич Аверин, д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» МЗ РФ, вице-президент Ассоциации «Новые направле-

**Евгений Евгеньевич Аверин**

ния фармакотерапии» выступил с докладом «Коморбидные патологии сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность: трудности и возможности терапии». Известно, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при наличии СД существенно возрастают риски сердечно-сосудистых событий. В частности, вероятность развития ишемического инсульта увеличивается на 27%, системные тромбоэмболий – на 20%, смерть от всех причин – на 17% (Melgaard L., et al. Int J Cardiol. 2016; 209: 1–6). С точки зрения кардиолога, диабет – это то, что утяжеляет состояние пациента. С такими больными нужно работать более тщательно. Три основные задачи, которые необходимо решить врачу у пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, – контроль углеводного обмена, артериального давления и метаболизма липидов.

Уже давно возник вопрос, как можно акцентировать стандартную терапию пациентов с СД после кардиохирургических вмешательств для того, чтобы как можно быстрее вернуть их к нормальной жизни. В этом плане особое внимание привлек таурин. Прежде всего потому, что он влияет на триглицериды. Механизм гиполипидемического действия данного средства заключается в его способности усиливать выведение холестерина из организма с помощью таурохолевых кислот, увеличивать содержание липопротеинов высокой плотности, а также уменьшать синтез, содержание и экскрецию триглицеридов в печени, что приводит к уменьшению их уровня в плазме. Также таурин оказы-

**Ольга Михайловна Котешкова**

вает кортикотропный эффект, поскольку регулирует содержание $Ca^{2+}$ и улучшает сократимость миокарда. В частности, при добавлении к стандартной терапии 500 мг таурина 2 раза в день, у пациентов было отмечено увеличение фракции выброса левого желудочка на 16% и снижение на 70% количества желудочковых экстрасистол (Покровская Е.М. Медицинский совет. 2012; 12: 18–23). Многие пациенты отмечают, что препарат помогает увеличить переносимость физической нагрузки.

Применение таурина у больных с СД 2 типа и сердечно-сосудистой недостаточностью показало хорошие результаты. В частности, препарат оказывает сахароснижающее действие за счет стимуляции β-клеток, не сопровождающееся длительным гиперинсулинизмом и риском гипогликемии. Курсовая терапия приводит к снижению уровней гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и глюкозурии, сопоставимой с показателями, которые достигаются при лечении глибенкламидом. Длительная (более 4 недель) терапия таурином способствует уменьшению инсулинорезистентности. Наилучших результатов (по сравнению с монотерапией) можно достигнуть, комбинируя глибенкламид и таурин (Петров В.И. и др. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2014; 1: 44–53). Важно также отметить, что таурин уменьшал проявления эректильной дисфункции, патологических гистологических и молекулярных изменений при СД. Он может использоваться не только при СД 2 типа и сердечной недостаточности, но и при СД 1 типа, метаболическом синдроме, диастолической дисфункции, неалкогольной жировой болезни печени.

## Все под контролем!

Ольга Михайловна Котешкова, врач-эндокринолог высшей категории, заведующая отделением «Обучения и лечения диабета» Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы, выступила с докладом «Самоконтроль в управлении сахарным диабетом». Успешное и своевременное управление СД невозможно без самоконтроля. Он необходим для достижения терапевтических целей, своевременного выявления и коррекции гипо- и гипергликемии (в том числе, бессимптомной). Самоконтроль позволяет снизить риск развития и прогрессирования осложнений, минимизировать вариабельность гликемии. Самоконтроль в реальной клинической практике – это комплексный образовательный инструмент. Он включает в себя обучение пациентов целям самоконтроля и технике его проведения, рекомендации по частоте и времени проведения тестов. С его помощью можно проследить динамику взаимосвязи медикаментозной сахароснижающей терапии, приема углеводов, физической активности и показателей гликемии. Самоконтроль позволяет разработать индивидуальные подходы к оценке компенсации диабета.

Для управления гликемией доступны две основные технологии: самоконтроль уровня глюкозы крови (СКГК) и непрерывное мониторирование гликемии (НМГ). Известно, что увеличение частоты самоконтроля улучшает гликемический контроль.

**Участники Симпозиума**

Непрерывный мониторинг гликемии целесообразно проводить пациентам на интенсифицированной инсулинотерапии при отсутствии достижения цели лечения. Он может быть дополнительным инструментом у пациентов с частыми и бессимптомными гипогликемиями. При этом имеет значение готовность больного к проведению непрерывного мониторинга при смене терапии. Необходимо обучение и поддержка пациентов при осуществлении такого контроля. Важно, чтобы непрерывное мониторирование было доступно для людей старше 65 лет. При сравнении СКГК и НМГ было отмечено снижение $HbA_{1c}$ на 0,26% в группе пациентов с НМГ с уменьшением количества гипогликемических состояний. Количество эпизодов тяжелой гипогликемии в обеих группах было сопоставимым.

Влияние гликемического контроля на сердечно-сосудистые исходы изучалось в нескольких проспективных исследованиях: UKPDS, ACCORD, ADVANCE и VADT. Исследования ADVANCE и VADT показали нейтральные результаты. Они не выявили различий в сердечно-сосудистых исходах между группами интенсивной и традиционной терапии. Исследование ACCORD не показало снижения серьезных сердечно-сосудистых событий. Положительные результаты были получены в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Раннее и интенсивное снижение гликемии достоверно уменьшило развитие микрососудистых осложнений. Дальнейшее снижение микрососудистого риска, риска инфаркта миокарда и общей смертности было показано в течение десятилетнего периода наблюдения.

Контроль постпрандиальной гипергликемии (ППГ) необходим, т.к. это состояние выявляется у 40% пациентов с $HbA_{1c}$ в интервале 7,0–7,9% и у 100% пациентов со значением $HbA_{1c}$ от 8,0% и более. ППГ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Она увеличивает вероятность возникновения ретинопатии, потенцирует окислительный стресс, увеличивает риск рака, а также ухудшает когнитивную функцию у пожилых пациентов с СД 2 типа.

На сегодняшний день абсолютно доказанным является тот факт, что риск развития макро- и микрососудистых осложнений тесно связан с уровнями глюкозы крови натощак, постпрандиально, гликозилированного гемоглобина и вариабельностью уровня глюкозы. Результаты самоконтроля необходимо интегрировать в управление диабетом.

К сожалению, не все пациенты в равной степени привержены к проведению самоконтроля гликемии: только 44% взрослых больных с СД 1 типа и 24% с СД 2 типа готовы выполнять исследование гликемии в необходимом объеме. Молодые пациенты являются более дисциплинированными. Среди них самоконтролю привержены от 31 до 69% (Peyrot M., et al. Diabet Med. 2005; 22: 1379–85).

**Светлана Кудинова,**
**фото Олега Кирюшкина**

NB! *На Конференции были представлены результаты недавно закончившихся исследований LEADER, SUSTAIN 6 и продолжающегося исследования EMPA-REG OUTCOME*



# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

***С 12 по 16 сентября 2016 года в столице Баварии, Мюнхене, состоялась 52-я ежегодная Конференция Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association Study Diabetes, EASD). Этот крупнейший международный конгресс неизменно собирает более 15 000 участников со всего мира – генетиков, молекулярных биологов, эндокринологов, врачей общей практики и других специалистов, чья профессиональная жизнь посвящена экспериментальной и клинической диабетологии.***

**И. Глинкина,** доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

На церемонии открытия с приветственным обращением выступила J.R. Zierath, Президент EASD. Она напомнила об основной миссии Ассоциации – непрерывном улучшении качества помощи людям с СД как посредством инициации и проведения фундаментальных исследований, которые финансируются из средств Европейского Фонда по изучению сахарного диабета и грантов, выделяемых фармакологическими компаниями (www.easdfoundation.org), так и за счет организации независимых образовательных программ для практикующих врачей, специализирующихся на лечении пациентов с СД: в 2016 г. Ассоциацией было проведено 16 постдипломных образовательных курсов в Европе, на Ближнем Востоке и в Азии. Также Президент J.R. Zierath анонсировала создание новой рабочей группы по изучению физической активности (Exercise and Physical Activity Study Group, ExPAS), подчеркнув, что, несмотря на появление новых классов сахароснижающих препаратов и постоянно растущую стоимость лечения, подавляющее большинство пациентов с СД по-прежнему не достигают поставленных целей лечения, а это значит, что надо искать новые возможности улучшения гликемического контроля без значительного увеличения инвестиций.

***Несмотря на появление новых классов сахароснижающих препаратов и постоянно растущую стоимость лечения, подавляющее большинство пациентов с сахарным диабетом по-прежнему не достигают поставленных целей лечения, а это значит, что надо искать новые возможности улучшения гликемического контроля без значительного увеличения инвестиций***

Традиционно во время конгресса проводится вручение медалей за выдающиеся достижения в фундаментальных и клинических областях диабетологии. В этом году медаль имени Клода Бернара была вручена профессору Marc. E. Cooper из Австралии за многолетние исследования в области патогенеза осложнений СД, что и стало темой его пленарной лекции «Диабет без осложнений: гемодинамические и метаболические факторы патогенеза диабетических микроангиопатий». Медалью имени Камилло Гольджи за многолетние исследования патогенеза, терапии и профилактики диабетической нефропатии был награжден профессор Peter Rossing, Diabetes Steno Center (Дания). Его лекция была посвящена персонифицированной профилактике диабетической нефропатии. Медалью имени Оскара Минковского был награжден профессор P. Schrauwen (Нидерланды), выступивший с лекцией о митохондриальной дисфункции у пациентов с СД 2 типа.

В основной программе конгресса обсуждались как фундаментальные вопросы генетики СД и его осложнений, поиск новых предикторов/маркеров микро- и макроваскулярных осложнений и возможности их применения в клинической практике, так и результаты крупномасштабных проспективных исследований новых классов сахароснижающих препаратов.

Наибольший интерес у участников вызвали сессии, на которых были представлены результаты недавно закончившихся исследований LEADER, SUSTAIN 6 и продолжающегося исследования EMPA-REG OUTCOME. Так, терапия ингибитором SGLT-2 эмпаглифлозином у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (EMPA-REG OUTCOME trial) приводит не только к значимому снижению сердечно-сосудистой смертности и увеличению продолжительности жизни пациентов, что впервые было продемонстрировано на предыдущей конференции EASD, но также замедляет прогрессирование нефропатии и снижает частоту развития клинически значимых почечных исходов, а также уменьшает количество пациентов, которым потребовалась госпитализация в связи с развитием/ухудшением сердечной недостаточности. Не менее перспективными выглядят результаты применения агониста глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) лираглутида у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями/хронической почечной недостаточностью: в исследовании LEADER, длившемся 3,5 года, также выявлено снижение сердечно-сосудистой смертности и увеличение продолжительности жизни пациентов. Менее впечатляющими на этом фоне выглядят результаты применения нового аналога ГПП-1 семиглютида, вводимого 1 раз в неделю, у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (SUSTAIN 6). Этот вариант терапии не привел к снижению сердечно-сосудистой смертности, однако отмечено уменьшение частоты развития острого нарушения мозгового кровообращения и количества операций по реваскуляризации. Вместе с тем в группе пациентов, получавших терапию семиглютидом, практически в 1,5 раза чаще встречалась диабетическая ретинопатия, потребовавшая активного лечения.

Продолжается изучение возможностей применения ингибиторов SGLT-2 у пациентов с ожирением как в виде монотерапии, так и в виде комбинации с другими препаратами: в частности, терапия канаглифлозином в сочетании с препаратом центрального действия фентирамином приводит к большему снижению веса, чем монотерапия обоими препаратами, и, что более значимо с клинической точки зрения, – около половины пациентов, получавших комбинированную терапию, достигают поставленных целей лечения – снижения веса на 7–10% от исходного.

Интересными представляются результаты исследования SCALE: терапия агонистом ГПП-1 лираглутидом в течение 3 лет у лиц с ожирением I–III степени и высоким риском развития СД (предиабетом) приводит к сопоставимому снижению веса во всех группах независимо от исходного ИМТ и к восстановлению нормального метаболизма глюкозы практически у 2/3 пациентов, то есть в перспективе агонисты ГПП-1 могут рассматриваться в качестве препаратов для лечения предиабета/профилактики развития СД 2 типа.

Большое количество устных и постерных сессий было посвящено новым молекулам и технологиям в лечении СД, психологическим и когнитивным особенностям пациентов, возможностям улучшения приверженности проводимой терапии с целью улучшения клинических исходов. Большинство материалов конференции размещено для свободного доступа на официальном сайте EASD (www.easd.org). Следующая, 53-я ежегодная конференция EASD состоится в сентябре 2017 года в Лиссабоне, Португалия.

*Около 60% пожилых людей с сахарным диабетом 2 типа умирают от инфаркта миокарда и инсульта*



# ИНГИБИТОРЫ ДПП-4 – ВАЖНОЕ ДОСТИЖЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ЗА ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ

***2 ноября 2016 г. ведущие российские эксперты в области эндокринологии встретились на научно-практической конференции в Москве, чтобы обсудить теоретические и практические вопросы многофакторного управления сахарным диабетом 2 типа. На одном из симпозиумов речь шла о новых возможностях безопасного ведения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике.***

Открывший конференцию главный эндокринолог Департамента здравоохранения Москвы, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Москвы и РФ Михаил Борисович Анциферов напомнил коллегам о том, что распространенность сахарного диабета (СД) прогрессивно увеличивается во всех странах мира. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2013 г. численность больных СД достигла 371 млн человек, а по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. число больных составит 552 млн человек.

По данным Городского бюро медицинской статистики, на начало 2016 г. в Москве было зарегистрировано 753 тыс. пациентов с эндокринными заболеваниями. Из них – 677 тыс. взрослых и 76 тыс. детей и подростков. По сравнению с 2014 г., количество больных выросло на 38 тыс. человек. Учитывая эти колоссальные цифры, проблемы, обсуждаемые на конференции, носили характер социальной значимости.

На вопросах диетотерапии пациентов с СД 2 типа подробно остановилась кандидат медицинских наук, заведующая отделением «Обучения и лечения диабета» ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ» Ольга Михайловна Котешкова. Она подчеркнула важность соблюдения определенных правил питания для пациентов с СД 2 типа, объяснив, что это позволяет минимизировать повышение уровня гликемии после приема пищи. Известно, что именно гипергликемия в

**Ольга Михайловна Котешкова**

постпрандиальном периоде является независимым фактором риска развития макрососудистых осложнений. Поэтому О.М. Котешкова обозначила основные подходы к рациональному, сбалансированному питанию пациента с СД 2 типа. Среди них докладчик отметила необходимость соблюдения дробного (5–6 раз в сутки) режима приема пищи, так как это способствует более равномерному поступлению углеводов. Также были названы продукты, способные быстро повышать уровень глюкозы крови, которые пациенту желательно исключить из рациона или свести их потребление к минимуму. К ним относятся сахар, сладкие кондитерские изделия, варенье, джем, виноград, сладкие газированные напитки и соки. При этом необходимо использовать в рационе продукты, богатые клетчаткой, – в первую очередь, овощи, за исключением картофеля, поскольку они практически не вызывают повышения гликемии. Не менее важно исключить из меню продукты, богатые насыщенными жирами, – сливочное масло, сало, сыр с содержанием жира от 20 до 55% и т.д. Что касается растительных масел, то их стоит употреблять в минимальном количестве. Освещая

**Михаил Борисович Анциферов**

вопросы калорийности пищи, Ольга Михайловна напомнила, что средняя суточная калорийность для мужчин должна составлять 1500–1700 ккал, для женщин – 1500 ккал. Суточный калораж необходимо равномерно распределить в течение дня, потому что для больных СД неприемлемо голодание. О.М. Котешкова подчеркнула, что диета больного СД должна быть физиологической, с достаточным включением минеральных солей и витаминов. О роли и месте ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов рассказал доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК МЗ РФ Игорь Владимирович Сергиенко. Он напомнил о том, что при СД 2 типа повышается риск развития многочисленных осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. Около 60% пожилых людей с СД 2 типа умирают от инфаркта миокарда и инсульта. Поэтому, по словам докладчика, очень важно иметь доказательства, подтверждающие, что препараты, помогающие контролировать уровень глюкозы крови, не увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или не усугубляют их течение.

Учитывая все вышесказанное, докладчик перешел к обнародованным 8 июня 2015 г. результатам многолетнего крупномасштабного исследования TECOS, доказавшего, что длительное лечение СД 2 типа препаратом ситаглиптин (Янувия®, Янумет®) не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Эти результаты были опубликованы в журнале New England Journal of Medicine. Исследование TECOS проводилось с декабря 2008 г. по декабрь 2014 г., в нем приняли участие 14 671 пациент старше 50 лет из 38 стран, в том числе из России. Продолжительность наблюдения пациентов в исследовании составила около 6 лет.

По показателю частоты совокупных кардиоваскулярных событий (смерти от ССЗ, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, нестабильной стенокардии, требующей госпитализации) статистически достоверные различия между группами пациентов, принимавших препарат и получавших обычное лечение, отсутствовали. Также не наблюдалось увеличения числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе пациентов, получавших ситаглиптин (Янувия®, Янумет®), по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ Наталья Альбертовна Черникова остановилась на медикаментозной терапии СД 2 типа, сфокусировавшись на вариабельности гликемии как предикторе достижения гликемического контроля и маркере прогноза. Она сообщила, что использование параметров гликемии в совокупности с уровнем гликированного гемоглобина и другими традиционными факторами риска способно повышать точность прогноза развития сосудистых осложнений и гипогликемии при СД. Оценка вариабельности гликемии, по словам докладчика, является наиболее перспективным подходом к оценке эффективности управления СД, а ее снижение можно рассматривать как одну из важных терапевтических целей при лечении СД. Именно поэтому все больше внимания уделяется изучению влияния различных режимов сахароснижающей терапии на параметры гликемической изменчивости. В частности, это касается препаратов группы ингибиторов ДПП-4, которые оказывают глюкозозависимое влияние на функцию бета- и альфа-клеток поджелудочной железы.

Далее Наталья Альбертовна Черникова и Игорь Владимирович Сергиенко представили аудитории клинический разбор пациента с СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологией, у которого были выявлены ночные и дневные гипогликемии с последующим повышением уровня глюкозы крови натощак как утром, так и днем. При этом у больного был неудовлетворительный гликемический контроль с $HbA_{1c}$ 8,8% в сочетании с безболевой ишемией миокарда с удлиненным интервалом QT. Кроме того, у пациента наблюдалась избыточная масса тела, некомпенсированная артериальная гипертония, дислипидемия, признаки гипертрофии левого желудочка, что увеличивало риск развития сердечной недостаточности, ишемии и аритмии. После обследования пациенту были рекомендованы индивидуальный план питания, увеличение физической активности, а текущую терапию препаратами из группы сульфонилмочевины было решено заменить на ингибитор ДПП-4 с отменой прочих сахароснижающих препаратов. При повторном обследовании пациента через 3 месяца было отмечено достоверное улучшение его состояния: он снизил массу тела, достиг целевого АД, перестал предъявлять жалобы на учащенное мочеиспускание. Также на фоне многокомпонентной терапии улучшились биохимические показатели крови. На основании данного примера докладчики подчеркнули важность выбора безопасных терапевтических стратегий у пациентов с СД 2 типа с учетом высокого сердечно-сосудистого риска.

**Людмила Боева,**
**фото Олега Кирюшкина**

# РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОИДОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ОРБИТОПАТИИ ГРЕЙВСА*

***Европейская тиреоидологическая ассоциация (ETA) представила рекомендации по терапии орбитопатии Грейвса. Представляем адаптированный перевод данных рекомендаций, сопровожденный комментариями и ориентированный на российских эндокринологов.***

**В.В. Фадеев,** член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
**Ю.А. Мануйлова,** к.м.н., врач-эндокринолог

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 1. Общие положения.

1.1. Терапия орбитопатии Грейвса (ОГ) предполагает пациентоориентированный подход, заключающийся в оценке эффективности лечения и его влияния на качество жизни и физическое самочувствие. В рутинной клинической практике предлагается использование опросника, оценивающего качество жизни пациентов с болезнью Грейвса (БГ) (GOQoL), который является специфическим, валидизированным и переведенным на несколько языков (www.eugogo.eu) (1,ØØOO).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 2. Оценка активности и тяжести.

2.1. Оценка активности и тяжести ОГ должна проводиться в соответствии со стандартными критериями. Выделяют активную и неактивную фазы, а также легкую, среднетяжелую и угрожающую зрению стадии ОГ (1,ØØØO).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 3. Специализированная помощь.

3.1. Врачам первичного звена, общей практики и узким специалистам необходимо направлять пациентов с ОГ в клиники и специализированные центры, имеющие в штате как тиреоидологов, так и офтальмологов. Исключением являются пациенты с ОГ легкой степени, симптомы которой разрешаются на фоне достижения эутиреоза и применения местных увлажняющих средств (1,ØØOO).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 4. Прекращение курения.

4.1. Следует убеждать всех пациентов с БГ независимо от наличия/отсутствия ОГ воздерживаться от курения. При необходимости используют специализированные программы и клиники (1,ØØØO).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 5. Коррекция нарушений функции щитовидной железы.

5.1. Показано быстрое достижение и поддержание стойкого эутиреоза у всех пациентов с БГ (1,ØØØØ).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 6. Профилактический прием глюкокортикоидов.

6.1. При проведении терапии радиоактивным йодом (РЙТ) у пациентов с высоким риском прогрессирования или возникновения ОГ следует проводить профилактику преднизолоном *per os* в стартовой дозе 0,3–0,5 мг/кг веса тела в сутки. У пациентов с низким риском прогрессирования ОГ могут использоваться меньшие дозы препарата. При наличии ОГ в неактивной фазе возможно проведение РЙТ без приема глюкокортикоидов при отсутствии других факторов риска прогрессирования ОГ, в частности, курения (1,ØØØØ).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 7. Местная терапия.

7.1. Необходимы оценка состояния всех оболочек глазного яблока у пациентов с ОГ и активное применение искусственной слезы с осмопротективными свойствами при отсутствии поражения роговицы, которое требует более высокой степени протекции, чем гель или мазь (1,ØØOO).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 8. ОГ легкой степени.

8.1. Терапия ОГ легкой степени заключается в применении местных препаратов и нивелировании факторов риска. При отрицательном влиянии заболевания на качество жизни, превосходящем риски лечения, оправдано назначение иммуносупрессивной терапии (в случае активной фазы ОГ) или реабилитационной хирургии (в случае неактивной ОГ) (1,ØØØO).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 9. Применение селена при ОГ легкой степени.

9.1. Прием препаратов селена сравнительно небольшой продолжительностью (6 месяцев) пациентами с ОГ легкой степени обеспечивает уменьшение проявлений заболевания и предотвращение прогрессирования ОГ в более тяжелые формы (1,ØØØO).

*Bartalenaa L., Baldeschib L., Boboridisc K., Ecksteind A., Kahalye G.J., Marcoccif C., Perrosg P., Salvih M., Wiersingai W.M. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016 Mar;5(1):9–26. doi: 10.1159/000443828.

*У пациентов, получающих терапию глюкокортикоидами, необходимо в индивидуальном порядке и непрерывно оценивать эффективность терапии и наличие побочных эффектов*



**Таблица .Тяжесть орбитопатии Грейвса (по шкале EUGOGO)**

| Орбитопатия Грейвса | | |
|---|---|---|
| **Легкая** | **Среднетяжелая** | **Угрожающая зрению (очень тяжелая)** |
| У пациентов присутствуют минимальные ограничения в повседневной жизни, не оправдывающие назначения иммуносупрессивного или хирургического лечения.<br>Обычно имеется один или несколько следующих симптомов:<br>• минимальная ретракция век (<2 мм);<br>• минимальное вовлечение мягких тканей, экзофтальм <3 мм сверх характерного для данных расы и пола;<br>• отсутствующая или интермиттирующая диплопия;<br>• дефект роговицы, корректирующийся применением мазей | Пациенты без угрожающей зрению, но оказывающей существенное влияние на повседневную деятельность ОГ, что оправдывает назначение иммуносупрессивной терапии (в активной фазе) или хирургического лечения (в неактивной фазе).<br>Обычно имеется 2 или более следующих симптомов:<br>• ретракция век ⩾2 мм;<br>• выраженное вовлечение мягких тканей или экзофтальм ⩾3 мм сверх характерного для данных расы и пола;<br>• непостоянная или постоянная диплопия | Пациенты со сдавлением зрительного нерва и/или поражением роговицы |

**ВАЖНО**

**Врачам первичного звена, общей практики и узким специалистам необходимо направлять пациентов с орбитопатией Грейвса в клиники и специализированные центры, имеющие в штате как тиреоидологов, так и офтальмологов**

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 10. Препараты первой линии для лечения среднетяжелой степени ОГ.

10.1. Первой линией терапии среднетяжелой ОГ в активной фазе являются высокие дозы глюкокортикоидов для внутривенного введения. Необходимо осуществлять лечение в условиях специализированных центров, что позволит предотвратить возникновение потенциально опасных побочных эффектов (1,ØØØØ).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 11. Суммарная доза глюкокортикоидов.

11.1. Кумулятивная доза глюкокортикоидов для внутривенного введения не должна превышать 8 г. Не следует рекомендовать внутривенное введение глюкокортикоидов пациентам с ОГ и недавно перенесенным вирусным гепатитом, выраженной печеночной дисфункцией, тяжелой кардиоваскулярной патологией или психическими заболеваниями. СД и артериальная гипертензия должны быть хорошо компенсированными перед началом терапии (1,ØØOO).

11.2. В случае ОГ среднетяжелой степени в активной фазе необходима терапия средними дозами метилпреднизолона: 0,5 г однократно в неделю в течение 6 недель, затем 0,25 г однократно в неделю в течение 6 недель (кумулятивная доза 4,5 г). Режим высоких доз: 0,75 г однократно в неделю в течение 6 недель, затем 0,5 г однократно в неделю в течение 6 недель (кумулятивно 7,5 г) – следует применять в более тяжелых случаях ОГ (1,ØØØØ).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 12. Прекращение терапии глюкокортикоидами.

12.1. У каждого пациента, получающего терапию глюкокортикоидами, необходимо в индивидуальном порядке и непрерывно оценивать эффективность терапии и наличие побочных эффектов. В случае нивелирования пользы от лечения его побочными эффектами следует решить вопрос об отмене глюкокортикоидов и назначении другого метода лечения или динамического наблюдения (1,ØØOO).

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 13. Методы лечения ОГ среднетяжелой степени в активной фазе второй линии.

13.1. При выборе метода лечения второй линии следует придерживаться общепринятых подходов.

Комментарий. При периорбитальном введении триамцинолона ацетата (40 мг/мл) отмечено уменьшение выраженности диплопии и размеров глазодвигательных мышц при отсутствии местных и системных побочных эффектов в случае недавно возникшей ОГ в активной фазе (два рандомизированных клинических исследования). Субконъюнктивальные инъекции триамцинолона способствуют разрешению отека век и средней степени ретракции; на фоне терапии описан только один побочный эффект – транзиторное повышение внутриглазного давления. Терапия другими препаратами (азатиоприн, циамексон, аналоги соматостатина) не рекомендуется для лечения ОГ среднетяжелой степени в активной фазе. Инфузионная терапия иммуноглобулинами показала эффективность, сопоставимую с эффективностью инфузионной терапии глюкокортикоидами, однако применение ее ограничено высокой стоимостью. Также могут применяться очковая коррекция и инъекции ботулотоксина. В случае ОГ среднетяжелой степени в неактивной фазе возможно хирургическое лечение.

## РЕКОМЕНДАЦИЯ 14. Реабилитационная хирургия.

14.1. Возможна факультативная хирургическая реабилитация у пациентов с ОГ в неактивной фазе длительностью по меньшей мере 6 месяцев в случае выраженного отрицательного влияния на зрительные функции или качество жизни. При необходимости выполнения более одного хирургического вмешательства орбитальная декомпрессия должна предшествовать хирургической коррекции страбизма с последующей хирургией века. Пациентов следует направлять к квалифицированным хирургам, способным применять различные виды хирургических вмешательств, определяемых индивидуально для каждого пациента (1,ØØOO).

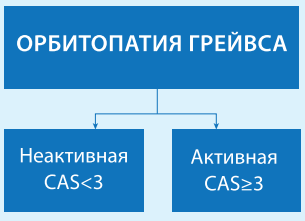
## РЕКОМЕНДАЦИЯ 15. Терапия ОГ, сопровождающейся угрозой потери зрения.

15.1. Тяжелое поражение роговицы подлежит незамедлительному лечению как с помощью медикаментозных, так и хирургических методов для предотвращения прогрессирования патологии (1,ØØØO).

15.2. Сдавление зрительного нерва требует немедленного внутривенного введения высоких доз глюкокортикоидов (500–1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней или через день в течение недели) и срочной орбитальной декомпрессии в случае незначительного ответа или его отсутствия в течение 2 недель. Необходимо срочное выполнение орбитальной декомпрессии при недавно возникших сосудистом завороте оболочки глаза и подвывихе глазного яблока. В случае улучшения состояния или разрешения сдавления оптического нерва в течение 2 недель следует продолжать пульс-терапию метилпреднизолоном по схеме, применяемой для лечения ОГ среднетяжелой степени в активной фазе (1,ØØØO).

**Активность орбитопатии Грейвса (по шкале CAS)**

1. Спонтанная ретробульбарная боль
2. Боль при взгляде вверх или вниз
3. Покраснение век
4. Покраснение конъюнктивы
5. Отек карункулы
6. Отек век
7. Отек конъюнктивы (хемоз)



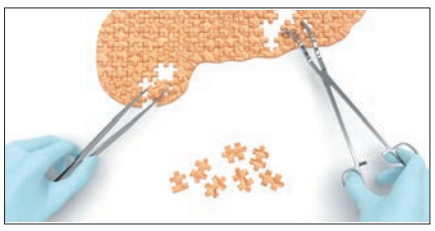

**Тяжесть орбитопатии Грейвса (по шкале NOSPECS)**

1. Нет признаков и симптомов.
2. Только признаки без симптомов: размеры глазной щели (расстояние между краями век в мм при взгляде пациента прямо, в расслабленной позе с фиксированным глазным яблоком).
3. Вовлечение мягких тканей: отек, покраснение глаз.
4. Проптоз: экзофтальм (в мм, с использованием экзофтальмометра Гертеля).
5. Вовлечение экстраокулярных мышц: по субъективной шкале выделяют диплопию:
   - интермиттирующую (т.е. диплопию при усталости или пробуждении);
   - непостоянную (т.е. диплопию при пристальном вглядывании);
   - постоянную (т.е. постоянную диплопию при взгляде прямо или при чтении).
6. Вовлечение роговицы: отсутствие/частичная кератопатия, язва.
7. Потеря зрения (вследствие вовлечения зрительного нерва): острота зрения, цветовое зрение, диск зрительного нерва, поля зрения.

NB! *«Искусственная поджелудочная железа» – система доставки инсулина с замкнутым контуром, которая автоматически контролирует уровень глюкозы крови и вводит необходимые базальные дозы инсулина*



## НОВОСТИ



### В США ОДОБРЕНО ПРИМЕНЕНИЕ «ИСКУССТВЕННОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

В сентябре 2016 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США было лицензировано применение первой «искусственной поджелудочной железы» для пациентов с СД 1 типа в возрасте от 14 лет или старше. Устройство MiniMed 670g, разработанное компанией Medtronic, представляет собой систему доставки инсулина с замкнутым контуром, которая автоматически контролирует уровень глюкозы крови и вводит необходимые базальные дозы инсулина.

Система состоит из подкожного датчика непрерывного мониторинга глюкозы, который измеряет уровень гликемии каждые 5 минут, и инсулиновой помпы, которая отображает показания глюкозы и поставляет инсулин с учетом этих значений. Перед едой пациенты подсчитывают количество углеводов в пище и вводят эту информацию в помпу, чтобы система могла рассчитать необходимую дозу болюса.

В испытании, проведенном Medtronic, принимали участие 124 пациента, средний возраст которых составил 37,8 лет, продолжительность диабета – 21,7 лет. Участники исследования постоянно носили испытуемую систему на себе в течение 3 месяцев. За это время не было зарегистрировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии или кетоацидоза.

Система находилась в режиме замкнутого цикла в течение в среднем 87,2% периода исследования, в ходе которых уровень $HbA_{1c}$ снизился с 7,4% в начале исследования до 6,9% к концу исследования, а процент значений глюкозы в пределах целевого диапазона повысился с исходных 66,7% до 72,2%. Средняя суточная доза инсулина возросла с 47,5 ед. в сутки до 50,9 ед. в сутки. Пациенты несколько прибавили в весе: в среднем с 76,9 кг до 77,6 кг.

Применение системы доставки инсулина замкнутого цикла у пациентов с СД 1 типа привело к уменьшению вариабельности гликемии по сравнению с исходными показателями.

Доктор Bergenstal и его коллеги признают наличие некоторых ограничений исследования, таких как отсутствие контрольной группы, включение относительно сохранных и незначительно декомпенсированных пациентов, относительно короткая продолжительность исследования. Тем не менее, ученые отмечают: «Насколько нам известно, это самое большое амбулаторное исследование по данной теме на сегодняшний день, и оно показало, что применение системы автоматизированной доставки инсулина замкнутого цикла было ассоциировано с крайне малым числом побочных реакций у пациентов с СД 1 типа».

Источник: http://www.medscape.com/viewarticle/869900

**Материал подготовлен врачом-эндокринологом К.В. Раскиной**

## ПРЕДЛАГАЕМ ВАШЕМУ ВНИМАНИЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ЗАДАЧУ

**Пациентка, 37 лет**

**Госпитализирована в эндокринологическое отделение для коррекции инсулинотерапии 20 октября. Сахарный диабет 1 типа в течение 17 лет, последние 3 месяца на помповой инсулинотерапии. Гликемия в пределах 6–10 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина 7,0%.**

**23 октября в 21:00 пациентка сменила инфузионную систему. Гликемия перед сном составила 9 ммоль/л, утром – 20 ммоль/л.**

**Выберите из представленных ниже вариантов правильный ответ.**

**1. Какова наиболее вероятная причина утренней гипергликемии у данной пациентки?**

*А. Нарушение техники установки инфузионной системы.*
*Б. Синдром Сомоджи.*
*В. Синдром Заброды.*
*Г. Постгипогликемическая гипергликемия.*

**2. Выберите возможные причины утренней гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (вне связи с конкретной пациенткой, выберите несколько ответов).**

*А. Недостаточная доза базального инсулина.*
*Б. Синдром утренней зари.*
*В. «Пропущенная» гипогликемия в ночное время.*
*Г. Прием большого количества углеводов в ночное время с введением инсулина короткого действия в неадекватной дозе.*

**3. 24 октября гликемия утром 20 ммоль/л, при дальнейшем контроле – 24 ммоль/л. Введение болюса неэффективно. Каковы будут Ваши действия?**

*А. Продолжение введения болюса в большей дозе.*
*Б. Увеличение скорости подачи базального режима.*
*В. Смена инфузионной системы.*
*Г. Ограничение приема углеводсодержащей пищи.*

**4. В дальнейшем присоединились тошнота и рвота, слабость, гликемия 17–23 ммоль/л. Как можно расценить данную симптоматику?**

*А. Транзиторная ишемическая атака.*
*Б. Пищевая токсикоинфекция.*
*В. Обострение гастрита.*
*Г. Развитие кетоацидоза.*

**5. Смена инфузионной системы не привела к желаемому результату. Каковы дальнейшие действия в данной ситуации?**

*А. Вызвать гастроэнтеролога и проводить детоксикационные мероприятия.*
*Б. Оценить КЩС крови и электролиты. Отключить помпу и начать введение инсулина короткого действия шприцами.*
*В. Оценить КЩС крови и электролиты. Отключить помпу и начать введение инсулина короткого действия шприц-ручками.*
*Г. Оценить КЩС крови и электролиты. Продолжить введение инсулина с помощью непрерывного подкожного введения.*

**6. У пациентки выявлен кетоацидоз: ацетонурия +++, pH 7,32, анионная разница >12, калий 3,5 ммоль/л. Каковы дальнейшие мероприятия?**

*А. Дробная инсулинотерапия шприцами внутримышечно или внутривенно, регидратация в объеме 1,5 л в первый час, 1 л во второй час, далее по 250–500 мл ежечасно, восполнение дефицита калия.*
*Б. Дробная инсулинотерапия шприцами подкожно, регидратация в объеме 1,5 л в первый час, 1 л во второй час, далее по 250–500 мл ежечасно, восполнение дефицита калия.*
*В. Дробная инсулинотерапия шприцами внутримышечно или внутривенно, регидратация в объеме 1,5 л в первый час, 1 л во второй час, далее по 250–500 мл ежечасно, восполнение дефицита калия, введение бикарбоната.*
*Г. Дробная инсулинотерапия шприцами внутримышечно или внутривенно, регидратация в объеме 500 л в первый час, 250 л во второй час, восполнение дефицита калия.*

**7. Когда возможно возобновление инсулинотерапии с помощью НПВИ?**

*А. Сразу после достижения гликемии 13 ммоль/л.*
*Б. При разрешении кетоацидоза и отсутствии признаков дегидратации.*
*В. Лучше перевести пациентку на терапию с помощью шприц-ручек, учитывая неудачный опыт использования помпы.*
*Г. Только при достижении гликемии 5–6 ммоль/л.*

> *По результатам исследований за 70 490 пациенто-лет не наблюдалось ни одного случая лактатацидоза у пациентов, принимавших метформин*



# ТЕРАПИЯ МЕТФОРМИНОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

***Сахарный диабет является одним из наиболее значимых факторов риска развития хронической болезни почек. Однако до недавнего времени большинство клинических рекомендаций ограничивало применение метформина у таких пациентов.***

**Г.Е. Рунова,** к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
**В.В. Фадеев,** член-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Хроническая болезнь почек (ХБП) затрагивает миллионы людей во всем мире, приводя к увеличению заболеваемости и смертности. Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее значимых факторов риска развития ХБП. Пациенты с СД 2 типа и ХБП относятся к категории больных с высочайшим риском сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся ведущей причиной смертности в этой популяции [1].

Снижение гликемии позволяет снизить риск развития и дальнейшего прогрессирования ХБП. В исследовании UKPDS было продемонстрировано, что интенсивный гликемический контроль снижает риск развития микроальбуминурии на 34%, а также на 67% — риск двукратного увеличения уровня креатинина плазмы [2]. Другие исследователи показали, что интенсивный гликемический контроль значительно снижает риск прогрессирования ХБП до 5-й стадии, микроальбуминурии — на 9% и протеинурии — на 30% [3]. В исследовании Steno-2 пациенты с СД 2 типа и микроальбуминурией, получающие интенсивную сахароснижающую терапию, имели значительно более низкий риск развития нефропатии [4]. С другой стороны, наличие ХБП у пациентов с СД 2 типа существенно увеличивает риск развития гипогликемии. В большинстве современных рекомендаций по контролю СД сделан акцент на индивидуализацию сахароснижающей терапии. Для многих больных оптимальный уровень гликированного гемоглобина составляет менее 7%, тем не менее, для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе пациентов с ХБП, приемлемым и безопасным является HbA1c до 8%. Таким образом, у данной категории больных целесообразно выбирать препараты с наименьшим риском развития гипогликемии.

Согласно большинству международных и локальных рекомендаций, метформин является терапией первой линии в лечении СД 2 типа. Метформин безопасен в отношении риска развития гипогликемии, обладает низкой стоимостью и потенциально благоприятным сердечно-сосудистым профилем. Тем не менее, до недавнего времени в большинстве клинических рекомендаций скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м$^2$ являлась противопоказанием для назначения метформина. Ограничение применения метформина при ХБП в основном обусловлено опасениями, касающимися риска развития лактатацидоза. Основным антигипергликемическим эффектом метформина является снижение глюконеогенеза в печени. Метформин способен блокировать дыхательную цепь переноса электронов и, соответственно, синтез аденозинтрифосфата (АТФ), что приводит к уменьшению соотношения АТФ/АДФ и сдвигает метаболизм глюкозы в сторону цикла трикарбоновых кислот, за счет ингибирования основных ферментов глюконеогенеза. Таким образом, в организме может потенциально накапливаться лактат, являющийся предшественником для глюконеогенеза и побочным продуктом анаэробного гликолиза. Тем не менее, вышеописанные механизмы формирования лактатацидоза более типичны для фенформина (также представителя класса бигуанидов, обладающего большей липофильностью), который в прошлом являлся самой частой причиной развития лактатацидоза у больных СД 2 типа. Благодаря другим структурным и фармакокинетическим особенностям метформин не приводит к столь выраженному накоплению лактата.

> ***Большинство случаев лактатацидоза при приеме метформина провоцировалось дополнительными факторами: сопутствующими заболеваниями, приемом алкоголя***

Из организма метформин выделяется с мочой в неизмененном виде, и, таким образом, у пациентов с нарушенной функцией почек наблюдается вполне ожидаемое увеличение концентрации метформина в крови [5, 6]. N.C. Sambol и соавт. продемонстрировали, что при ХБП 2-й стадии (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м2) клиренс креатинина снижается на 23–33%, а при ХБП 3-й стадии (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м$^2$) — на 74–78%. Тем не менее, уровень метформина при этом сохраняется в пределах терапевтического диапазона [6, 7]. Уровень лактата плазмы крови у пациентов, получающих метформин, также, как правило, находится в пределах нормальных значений, в том числе у больных со сниженной СКФ [8–13].

В рамках клинических исследований наблюдается крайне низкий риск развития лактатацидоза, так, в обзоре литературы, проведенном S.R. Salpeter и соавт. в 2010 г., включившем 347 работ по применению метформина у пациентов с СД 2 типа, включая больных с ХБП, выявлено, что за 70 490 пациенто-лет не наблюдалось ни одного случая лактатацидоза. Имеются противоречивые результаты наблюдательных исследований, тем не менее, большинство из них свидетельствует о безопасном профиле метформина и сопоставимом риске развития лактатацидоза у людей, получающих метформин или другие сахароснижающие препараты [14, 15]. В исследовании W.L. Eppenga и соавт. абсолютный риск лактатацидоза составил 7 на 100 тыс. человеко-лет для пациентов, принимающих метформин, для больных с СКФ 60 мл/мин/1,73 м$^2$ этот риск также сохранялся крайне низким – 16 на 100 тыс. человеко-лет. Более того, имеются данные, свидетельствующие о потенциальных преимуществах метформина у больных с ХБП в отношении сердечно-сосудистых катастроф и общей смертности [16–18].

Предполагается, что у больных с выраженным снижением СКФ, получающих метформин, может наблюдаться повышенный риск развития лактатацидоза по сравнению с пациентами, принимающими другие сахароснижающие препараты, тем не менее, абсолютный риск остается крайне низким. Необходимо отметить, что большинство случаев лактатацидоза при приеме метформина, описанных в литературе, провоцировалось дополнительными факторами: сопутствующими заболеваниями, приемом алкоголя [15]. Результаты различных исследований демонстрируют, что прием метформина маловероятно ведет к развитию лактатацидоза у больных со стабильной функцией почек, умеренным снижением СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м$^2$ и находящихся под регулярным врачебным наблюдением.

На протяжении длительного времени Международные рекомендации по применению метформина и информация, приведенная в аннотации к препарату, имели принципиальные отличия. Согласно совместным рекомендациям ADA/EASD 2012 г. и дополнениям к ним [19, 20], метформин может назначаться пациентам с СКФ >30 мл/мин/1,73 м$^2$, с соответствующим уменьшением дозы при снижении СКФ до 45 мл/мин/1,73 м$^2$. Аналогичные цифры приведены в рекомендациях NKF-KDOQI [21]. В рекомендациях AACE/ACE 2015 г. метформин противопоказан при СКФ 45 мл/мин/1,72 м$^2$ [22]. В рекомендациях канадской диабетической ассоциации говорится о необходимости снизить дозу препарата при СКФ в диапазоне 30–59 мл/мин/1,72 м$^2$, при СКФ 30 мл/мин/мин/1,72 м2 необходимо отменить метформин. В Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД от 2015 г. допускается назначение метформина больным с СКФ >45 мл/мин/1,73 м$^2$. При этом в инструкции к метформину традиционно указывалось, что при СКФ 60 мл/мин/1,73 м$^2$ необходимо прекратить прием препарата. Только весной 2016 г. впервые в инструкцию к метформину были внесены изменения, позволяющие продолжить прием препарата при снижении СКФ до 45 мл/мин/1,73 м$^2$. Согласно обновленной инструкции, при клиренсе креатинина 45–59 мл/мин/1,73 м$^2$начальная доза метформина составляет 500 мг один раз в сутки, максимальная доза – 1000 мг в сутки. В апреле 2016 г. FDA внесла изменения в рекомендации по применению метформина у пациентов с ХБП [23], расширив показания для пациентов с СКФ до 30 мл/мин/1,73 м$^2$, при этом не рекомендуется начинать терапию метформином больным с СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м$^2$. Важным моментом применения метформина является своевременная отмена препарата перед введением внутриартериального контрастного вещества и йодсодержащего контраста при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м$^2$, приеме алкоголя и появлении нестабильной сердечной недостаточности. Прием препарата может быть возобновлен после расчета СКФ через 48 ч после процедуры (при условии отсутствия противопоказаний со стороны СКФ). Принимая во внимание тот факт, что широкомасштабных исследований по безопасности применения метформина у пациентов с ХБП не проводилось, рекомендовано тщательное врачебное наблюдение пациентов с ХБП, продолжающих принимать метформин.

Таким образом, на сегодняшний день метформин является препаратом первой линии у больных с СД 2 типа, в т.ч. с ХБП. Метформин безопасен, обладает низкой стоимостью, потенциальными благоприятными сердечно-сосудистыми эффектами и низким риском развития гипогликемии. Согласно российским рекомендациям 2015 г., терапия метформином может быть продолжена у пациентов с ХБП 3А стадии, при условии регулярного контроля уровня креатинина и СКФ, а также в отсутствие факторов, способных привести к развитию острой почечной недостаточности, и других противопоказаний к приему препарата.

Список литературы находится в редакции.

NB! **62%** — *частота регрессии нефропатии у пациентов, получавших гликлазид МВ в исследовании ADVANCE*



# ПОЯВЛЕНИЕ НОВЫХ КЛАССОВ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ УЛУЧШИЛО ЛИ КОНТРОЛЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЦЕЛОМ? НЕ РАНО ЛИ ЗАБЫТЫ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ?

***За последние 10 лет появились 3 новых класса сахароснижающих препаратов, сопоставимых с традиционными средствами по эффективности, но отличающихся высокой безопасностью, низким риском развития гипогликемий, кардиопротекцией. Ежегодно публикуются новые данные многоцентровых рандомизированных международных исследований и метаанализы законченных ранее исследований, меняются международные и национальные алгоритмы лечения СД 2 типа. Однако как это отразилось в реальной клинической практике на достижении целевых уровней контроля гликемии у больных СД 2 типа? О том, как изменились принципы терапии СД 2 типа, какое место занимают в лечении заболевания производные сульфонилмочевины и как найти грамотный подход к каждому конкретному пациенту, нашему изданию рассказала заместитель директора ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ по научной работе – директор Института диабета Марина Владимировна ШЕСТАКОВА.***

***МЭ: Марина, Владимировна, как известно, XXI век ознаменовался глобальными изменениями в понимании этиологии, патогенеза и путей коррекции метаболических нарушений, характерных для СД 2 типа. Скажите, каким образом эти изменения коснулись рядовых клиницистов? Насколько сейчас отличается подход к терапии СД 2 типа от того, что было еще пару десятилетий назад?***

***М.В. Шестакова***: Сегодня мы живем в эпоху революционных перемен в лечении сахарного диабета – каждые два-три года появляется новый препарат в линейке известных сахароснижающих средств или новый класс препаратов. Причем создание таких лекарств идет по пути максимальной эффективности терапии заболевания и наилучших показателей безопасности его применения у пациента. То есть фармакологи пытаются создать такой сахароснижающий препарат, который бы не только хорошо контролировал содержание сахара в крови, но и был бы безопасен с точки зрения рисков: развития гипогликемических состояний, прогрессирования сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, не обладал бы негативными влияниями на вес пациента и защищал органы-мишени. Таким образом, за последние 10 лет, благодаря стараниям ученых, у нас появилось как минимум три класса новых сахароснижающих средств (два класса – в виде таблетированных форм и один – инъекционные препараты). Это – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и ингибиторы реабсорбции глюкозы в почечных канальцах (ингибиторы SGLT2). Кроме этого, разработаны новые инсулины и аналоги инсулинов длительного действия: это инсулин деглюдек с длительностью действия свыше 40 ч и инсулин гларгин 300 с улучшенной фармакокинетикой.

***МЭ: Столь значимое расширение возможностей медикаментозного контроля течения СД 2 типа, вероятно, привело к переосмыслению целей и стратегии терапии, а также определению новых критериев выбора лекарственных препаратов? Но главный вопрос, новые препараты позволили улучшить контроль над заболеванием?***

***М.В. Шестакова***: Стало ли от этого лучше?! Все эти изобретения сделаны для того, чтобы максимально эффективно и безопасно продлить жизнь и улучшить ее качество пациенту с СД, а также свести к минимуму саму возможность инвалидизации таких больных.

На сегодняшний день наилучшим маркером, отражающим эффективность лечения больных сахарным диабетом, является гликированный гемоглобин ($HbA_{1c}$). То, насколько хорошо снижается данный показатель у конкретного пациента, получающего определенные сахароснижающие препараты, и служит критерием адекватности компенсации заболевания.

Казалось бы, что при наличии новых, перспективных и более безопасных сахароснижающих препаратов мы сможем лучше и качественнее контролировать болезнь. Однако и здесь нашлась та «ложка дегтя», которая значимо портит позитивные представления о качестве терапии. Недавно (в октябре 2016 г.) был опубликован анализ историй болезни 1,66 млн больных СД 2 типа в США за период с 2006 по 2013 гг. (когда уже появились все новые классы современных сахароснижающих препаратов). Оказалось, что вместо ожидаемого снижения $HbA_{1c}$ увеличилась доля людей с плохой компенсацией заболевания (с $HbA_{1c}$>9%) – с 9,9% в 2006 г. до 12,2% – в 2013 г., также изменилась не в лучшую сторону и доля пациентов, которые имеют промежуточный уровень компенсации (показатель HbA1c от 8–9%). Количество этих людей достоверно увеличилось с 9,9% до 10,6%. Относительно пациентов с хорошей компенсацией СД ($HbA_{1c}$ ниже 7%): в 2006 г. их было 56,4%, а в 2013 г. стало 54,2%, т.е., к сожалению, процент достоверно уменьшился. Таким образом, того прорыва, которого диабетологи ожидали с приходом новых препаратов, пока не случилось.

***МЭ: Вы отметили, что в настоящее время имеется широкий арсенал сахароснижающих средств. Скажите, как изменилось назначение различных групп препаратов у пациентов с СД 2 типа за последние несколько лет?***

***М.В. Шестакова***: Процент применения сахароснижающих препаратов также подвергался анализу в вышеупомянутом обзоре. Было отмечено, что употребление метформина за период с 2006 по 2013 гг. увеличилось с 47,6% до 53,5%. Это было ожидаемое явление, т.к. метформин является хорошо изученным и проверенным многолетней практикой применения препаратом. Интересны цифры назначения ингибиторов ДПП-4 – их доля увеличилась с 0,5% в 2006 г. до 14,9% в 2013 г., также увеличилось и применение агонистов рецепторов ГПП-1 – с 3,3% в 2006 г. до 5% в 2013 г. Произошло увеличение использования инсулинов с 17% до 23%. А вот назначение препаратов сульфонилмочевины уменьшилось почти на 10% (40% – 2006 г. и 30% – 2013 г.), и это вполне объяснимое явление – появились новые, более безопасные и прогрессивные классы препаратов. Также снизилось применение глитазонов с 28% до 5,6%.

Т.е. препараты с низкой степенью безопасности существенно меньше стали применяться, в т.ч. производные сульфонилмочевины, которые опасны риском развития гипогликемии. На их место пришли не менее эффективные, но более безопасные средства средства (аГПП-1 и иДПП-4), однако компенсация заболевания не только не улучшилась, но и достоверно стала хуже!

В этой связи у диабетологов возникает вопрос, не рано ли мы отказались от применения препаратов сульфонилмочевины? Возможно, есть категории лиц, которым необходимо назначать препараты сульфонилмочевины на более ранних сроках развития СД, способствуя, таким образом, более эффективной компенсации заболевания. Ведь получается, что, назначая пациенту терапию более современными препаратами (которые иногда неэффективны в некоторых индивидуальных случаях), мы теряем время и в итоге не достигаем компенсации диабета. Таким образом, можно сделать вывод, что коррекция углеводного обмена требует более персонифицированного подхода.

***МЭ: Скажите, чем отличаются между собой препараты сульфонилмочевины? Какое место занимает среди них гликлазид?***

***М.В. Шестакова***: Препараты сульфонилмочевины, хотя и объединены в одну группу, значимо различаются между собой по многим показателям, в т.ч. по безопасности. Конечно, гликлазид (гликлазид МВ) стоит в этой группе на особом месте, хотя, по моему мнению, препарат вообще заслуживает отдельной позиции благодаря своим свойствам. Кстати, многие международные рекомендации, например Датские рекомендации, выносят гликлазид в отдельную нишу. Дело в том, что препараты сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина неглюкозозависимым путем – это дает высокий риск развития гипогликемии, в связи с чем их применение вызывает оправданные опасения как у врачей, так и у пациентов. Гликлазид МВ (Диабетон МВ, «Лаборатории Сервье», Франция) стимулирует секрецию инсулина очень своеобразно, не истощая поджелудочную железу и не вызывая сверхсекреции инсулина. При этом препарат имеет самые низкие риски развития гипогликемии среди всех препаратов группы. По этому поводу было проведено достаточное количество исследований, в которых сравнивали разные представители группы: глибенкламид, глимепирид, глипизид и, конечно, гликлазид МВ. Как выяснилось, гликлазид МВ обладал самым низким риском развития гипогликемии по сравнению с другими производными сульфонилмочевины.

Исследователи сравнили процент возникновения гипогликемии при приеме гликлазида МВ и одного из современных препаратов иДПП-4 – ситаглиптина. Интересные данные была получены в исследовании The Middle East Ramadan study, в котором изучали частоту симптоматической гипогликемии у постящихся мусульман с СД 2, получающих

> ***Вопрос о времени назначения препаратов сульфонилмочевины должен решаться в индивидуальном порядке с каждым пациентом, учитывая, в какую сторону движется его гликемический контроль***



лечение ситаглиптином или препаратами сульфонилмочевины во время рамадана. Показательно, что частота возникновения гипогликемических эпизодов была меньше для гликлазида, чем для других препаратов сульфонилмочевины, и сопоставимой с таковой при приеме ингибитора дипептидилпептидазы (ДПП)-4 – ситаглиптина.

После получения этих результатов международные рекомендации стали выделять гликлазид МВ в отдельную нишу как наиболее безопасный препарат из группы сульфонилмочевины по риску возникновения гипогликемических состояний у пациентов с СД 2 типа.

***МЭ: В чем заключается главное отличие гликлазида от остальных представителей группы?***

***М.В. Шестакова***: Гликлазид – это особая молекула, которая не похожа на молекулы остальных препаратов сульфонилмочевины. Наличие в ней кольцевой структуры – аминоазобициклооктановой группы делает гликлазид МВ единственным производным сульфонилмочевины, обладающим антиоксидантными свойствами. Это же объясняет дополнительные преимущества препарата.

При сахарном диабете хроническая гипергликемия сопровождается выработкой большого количества свободных радикалов. С другой стороны, отмечается ослабление антиоксидантной защиты клетки вследствие разных причин, в частности, мутации генов, регулирующих активность ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и др.) и гликирования белков (супероксиддисмутаза, ферритин, трансферрин). Главной точкой приложения оксидативного стресса является эндотелий капилляров.

Окислительный стресс запускает ряд патологических механизмов, основными из которых являются: эндотелиальная дисфункция, окисление ЛПНП, нарушение процессов коагуляции. Наиболее значимым нарушением из всех многочисленных функций эндотелия является возникновение дисбаланса между эндотелийзависимыми процессами вазодилятации и вазоконстрикции.

При сахарном диабете наблюдается снижение продукции NO-радикала и повышение продукции супероксидного аниона ($O^{2-}$). В результате этого дисбаланса отмечается нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов, гиперкоагуляция, выделение различных факторов роста, что приводит к миграции и пролиферации клеток, накоплению внеклеточного матрикса.

Ремоделирование стенки сосудов и изменения уровня ЛПНП приводят к их накоплению в интиме сосуда, с последующим поглощением макрофагами и образованием пенистых клеток. Данный процесс составляет основу атеросклеротического поражения сосудов. Таким образом, снижение выраженности оксидативного стресса у больных СД 2 типа способно уменьшить прогрессирование атеросклероза, диабетической ретинопатии, нефропатии, т.е. макро- и микрососудистых осложнений СД.

Гликлазид позволяет нейтрализовать неблагоприятные последствия окислительного стресса. Кроме того, гликлазид – это один из тех редких препаратов, которые могут влиять на эффект «метаболической памяти».

Термин «метаболическая память» появился при изучении долгого течения СД и развития сосудистых осложнений. Дело в том, что, несмотря на достигнутые успехи в лечении заболевания – разработку новых сахароснижающих средств, достижение успешного контроля гликемии и определение маркеров уровня гликемии, у большинства пациентов развиваются серьезные поражения органов-мишеней, приводящие к тяжелым осложнениям. Метаболическая память (гипергликемическая или сосудистая память) – это эффект, приводящий к развитию долгосрочных последствий длительного периода плохо компенсированного уровня глюкозы крови. Другими словами, чем дольше диабет остается некомпенсированным, тем дольше сохраняется этот разрушающий эффект, даже после улучшения контроля над заболеванием.

Гликлазид МВ позволяет быстрее справиться с этим компонентом, поскольку он нейтрализует пагубное действие «метаболического шлейфа». За счет своих антиоксидантных свойств препарат способен улавливать свободные радикалы, которые начали образовываться вследствие плохой компенсации на начальном этапе.

Также препарат снижает риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД, что было наглядно продемонстрировано в исследованиях.

Например, исследование ADVANCE показало, что в группе пациентов, получавших гликлазид МВ, наблюдаются значительное уменьшение риска развития нефропатии, снижение сосудистых осложнений и тенденция к снижению сосудистой смертности. Более того, выяснилось, что в группе интенсивного контроля гликемии регрессия нефропатии отмечалась у 62% пациентов, и у большинства из них, примерно у 57%, уровень альбуминурии вернулся к норме. Поэтому в настоящее время во всех международных рекомендациях гликлазид МВ отмечен не только как сахароснижающий препарат, но и как нефропротектор.

Все эти сведения обнадеживают диабетологов, потому что данный препарат хорошо известен в клинической практике, имеет благоприятный профиль безопасности и доступную цену для пациентов.

***МЭ: По вашему мнению, какое будущее ожидает производные сульфонилмочевины и гликлазид МВ, в частности?***

***М.В. Шестакова***: При анализе международных рекомендаций, если раньше препараты сульфонилмочевины наряду с метформином применяли в числе первых назначений у пациентов с СД, то в настоящее время их позиции значительно потеснили новые и более перспективные препараты, отодвинув их назначение на более поздние сроки. Но, по моему мнению, в свете вновь полученных данных, вопрос о времени назначения препаратов сульфонилмочевины должен решаться в индивидуальном порядке с каждым пациентом, учитывая и хорошо понимая, в какую сторону движется его гликемический контроль. И если выбирать между представителями данной группы препаратов, то гликлазид, бесспорно, имеет значимые преимущества для назначения.

**Беседовала Юлия Кулигина**

**Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ**

**Международное непатентованное название:** Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: *Активное вещество:* гликлазид – 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** *Фармакодинамика.* Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и С-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты. *Влияние на секрецию инсулина.* При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. *Профилактика осложнений сахарного диабета:* снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет типа 1; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутазоном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы. Препарат предназначен только для лечения взрослых.** Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2 - 2 таблетки) в один прием. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и $HbA_{1c}$. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. *Гипогликемия.* Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. *Другие побочные эффекты.* Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутазон, Этанол®; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпромазин, Глюкокортикостероиды, Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

1. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560-2572.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ, 2013 год

АО «Сервье»

SERVIER

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701.

# 76-Й КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ В США: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАБЕТ

***Одно из старейших мировых сообществ эндокринологии – Американская диабетическая ассоциация (ADA) – в 2016 г. провела свой традиционный, уже 76-й ежегодный конгресс в Новом Орлеане, штат Луизиана.***
***ADA – всемирная ассоциация, давно вышедшая за пределы Североамериканского континента. Как обычно, в 2016 г. она собрала огромное количество делегатов из более чем 70 стран мира, половину из которых составили специалисты, практикующие за пределами США.***
***Об основных трендах, которые продемонстрировал съезд эндокринологов в США, рассказал доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, член президиума Российской ассоциации эндокринологов, член Европейской эндокринологической ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) Алексей Вадимович ЗИЛОВ.***

***МЭ: Алексей Вадимович, давайте начнем беседу с основных научных достижений, которые показал конгресс ADA-2016.***

***А.В. Зилов:*** Традиционно ADA всегда была сильна своими симпозиумами с приглашенными лекторами-авторами крупных научных проектов, и его 76-я сессия не стала исключением. Что касается основных достижений, то их можно разделить на три основные группы.

Для начала стоит отметить, что многие фармацевтические компании и научные группы стремятся первыми показать результаты своих исследований на Американском диабетическом конгрессе. Среди них в этом году были представлены две важные перспективные работы: исследование по лираглутиду LEADER с его кардиобезопасностью при СД 2 типа и дополнительные данные, которые представлялись фрагментами большого исследования по эмпаглифлозину – EMPA-REG.

Второй очень важный момент, который всегда содержится в работе ADA, – это научные доклады. На этот раз огромное их количество было посвящено персонифицированной медицине с позиции учета генетических маркёров, способных в той или иной степени повлиять на метод лечения для достижения положительного результата. В частности, огромный объем работ по изучению активности жировой ткани, роли и места адипоцита в развитии системного воспаления, атеросклероза и СД был снова представлен в этом году.

И, наконец, третье достижение, характерное для конгресса ADA, – это большое количество исследований, связанных с новыми технологиями в управлении СД, методиками самоконтроля глюкозы, мониторированием глюкозы и использованием систем постоянного введения инсулина. Конечно, были и секции, посвященные новым молекулам, которые находятся на самых ранних этапах разработки.

***МЭ: Расскажите о научной программе Конгресса.***

***А.В. Зилов:*** Двумя яркими и запоминающимися эпизодами (то, что по-английски называют «highlights») стали публикация исследования LEADER и представление данных по новому, но все более набирающему обороты в клинической практике классу глифлозинов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. В частности, большой акцент был сделан на эмпаглифлозин. Хотя стоит отметить, что канаглифлозин, зарегистрированный в 2013 г., и дапаглифлозин, зарегистрированный в 2014 г., также были очень широко представлены в научной пленарной тематике и стендовых докладах.

***МЭ: Какие результаты были представлены в отношении Джардинс (эмпаглифлозина)?***

***А.В. Зилов:*** В первую очередь, это достоверное снижение почти в 2 раза конверсии различных нарушений почечной функции до терминальной стадии (того, что мы раньше назвали хронической почечной недостаточностью), а также существенное замедление снижения скорости клубочковой фильтрации, которая обычно наблюдается при естественном течении СД 2 типа. В целом создалось вот какое впечатление: по результатам EMPA-REG можно сказать, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера, возможно, не только будут иметь нишу как препараты, снижающие смертность и сосудистые катастрофы, но и как способные уменьшить переход от начальных нарушений почечной функции до уже более грубых. Иными словами, возможно, они имеют некий мягкий нефропротективный эффект. Для нас эти результаты, безусловно, представляют интерес. Кроме того, совершенно очевидно, что эти данные вскоре будут рассматриваться FDA (Управлением по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) и EMA (Европейским медицинским агентством) для того, чтобы иметь дополнительные показания в инструкции к применению.

***МЭ: В этом году большая часть делегатов Конгресса ждали результатов исследования LEADER. Расскажите о них, пожалуйста.***

***А.В. Зилов:*** Исследование LEADER было посвящено оценке влияния лираглутида в дозе 1,2 мг или 1,8 мг на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа. LEADER, как и многочисленные, уже состоявшиеся исследования (например, TECOS, SAVOR-TIMI, ELIXA, EMPA-REG) – это тот анализ, который FDA принуждает проводить фармацевтические компании с целью показать нейтральность влияния новых молекул на сердечно-сосудистую систему и на развитие сосудистых нарушений. Поэтому надо понимать, что в данных исследованиях существуют некоторые ограничения. В частности, для участия в них врачи стараются собрать соматически нездоровых пациентов (в первую очередь, в отношении сердечно-сосудистой системы) старшей возрастной группы. Это делается для того, чтобы, просчитав статистически значимое количество нежелательных событий как в группе с активным использованием препарата, так и в группе плацебо, сэкономить время и получить ответ на нейтральность в отношении препарата. Ведь именно этого требует FDA. Так, в определенной степени, и было сделано в исследовании LEADER. Для участия в нем была собрана статистически большая группа пациентов – около 10 тыс. Они получали либо плацебо, будучи рандомизированными, либо лираглутид к уже имеющемуся сахароснижающему препарату. В результате терапия должна была дать ответ – насколько препарат безопасен с точки зрения сердца и сосудов. В среднем период наблюдения для основной части пациентов составил около 3 лет, что соответствует длительности исследования эмпаглифлозина. И тот исход, которого мы ждали (сочетание смерти, связанной с сосудистыми катастрофами, или нефатального инфаркта миокарда и инсульта), был достигнут.

Еще раз отмечу, что результатом была в первую очередь нейтральность. И тогда группа исследователей задумалась – нет ли здесь, кроме нейтральности, некоего кардиопротективного действия? Ведь снижение по совокупности на 13% смертности, связанной с сосудистыми катастрофами, инфарктами и инсультами, по сути, сделало исследование LEADER одной из тех немногочисленных работ, где мы видим не только безопасное влияние на сердце и сосуды и сахароснижающий эффект препарата, но еще и очень хороший задел на наличие самостоятельного, за пределами гликемического контроля, влияния на сердечно-сосудистый прогноз с точки зрения отдаления нежелательных явлений.

Когда же провели оценку частоты инфарктов и инсультов, а также различных вариантов нездоровья, общая смертность на препарате снизилась очень существенно – более чем на 20%. Напомню, что в исследовании участвовали две группы: люди старше 50 лет с уже установленным диагнозом сердечно-сосудистой патологии (в частности, коронарной болезни сердца) и пациенты старше 60 лет с высоким риском развития сосудистой патологии. Отрадно, что именно первая группа отреагировала на терапию лираглутидом путем уменьшения сосудистых нарушений среди пациентов с СД 2 типа.

Понятно, что в ближайшее время будет проведена масса анализов и субанализов по этим темам, но вот что еще хочется отметить. Если рассматривать исследования, проведенные на различных континентах, то, в первую очередь, на препарат замечательно ответили представители азиатских и европейских стран. Из них лучшие результаты получены от пациентов более молодого возраста с уже устоявшейся сосудистой патологией – кстати, они получали чуть меньше кардиопротективной терапии, чем группа сравнения, получавшая плацебо.

Пациенты ответили на терапию вне зависимости от декомпенсации углеводного обмена и нарушений функции почек. При этом большой разницы по гликированному гемоглобину в группах не выявлено. Поэтому здесь скорее можно наблюдать самостоятельное влияние препарата лираглутид на сердечно-сосудистые катастрофы. При низкой скорости клубочковой фильтрации (при ХБП 3-й или даже 4-й стадии) ответ был даже лучше, чем у пациентов с более нормальной или сохраненной функцией почек.

Таким образом, мы получили массу информации, которую в дальнейшем будем использовать в российской клини-

> ***Среднестатистический американец, страдающий диабетом, крупнее среднестатистического россиянина примерно на 10–15 кг и, соответственно, нуждается в большей дозе инсулина***



ческой практике. Так что не случайно (как по рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов, так и по рекомендациям российских и европейских ассоциаций) не только ингибиторы ДПП-4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, но и агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 являются второй линией в лечении СД. Препараты этой группы оказывают влияние на вес и артериальное давление, а также обеспечивают очень хороший гликемический контроль.

***МЭ: Какие еще данные были представлены в исследованиях по лираглутиду?***

***А.В. Зилов:*** Были представлены впечатляющие данные по его использованию среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Напомню, что, по измененным в 2015–2016 гг. рекомендациям наших североамериканских коллег, фармакологическое лечение избыточного веса начинается не так, как мы делали это раньше (при индексе 30–35 кг/м$^2$), а уже при индексе 27кг/м$^2$ при наличии факторов, способных усугубить прогноз, связанный с ожирением. А к ним относятся сосудистые факторы риска, СД 2 типа, возможные нарушения костно-суставного аппарата и т.д. Сегодня лираглутид в дозе 2,4 и 3,0 мг (и это было представлено в целом пуле докладов на Конгрессе) в четырех работах показал свою эффективность. По сравнению с немедикаментозным лечением, в группах пациентов, которые прошли обучение по снижению массы тела и расширению физических нагрузок, дополнительное назначение лираглутида почти на 6 кг снижало массу тела и удерживало ее на протяжении длительного периода времени. При отмене все возвращалось на круги своя. Вместе с тем, назначение плацебо давало мягкий, но постепенный эффект «ускользания». Препарат изучался на стадиях предиабета и показал почти двукратное снижение скорости прогрессирования начальных нарушений углеводного обмена в лабораторную или клиническую стадию, когда мы устанавливаем диагноз «СД 2 типа». Препарат показал замечательные результаты по снижению веса, давлению и гликемическому контролю в группе пациентов с СД 2 типа.

Я думаю, что эти работы подтверждают ту информацию, которую мы ждали и предполагали, но которую пока не могли увидеть с точки зрения доказательной базы, когда речь шла о лираглутиде и лечении СД 2 типа, а также ассоциированных с ним состояний – к примеру, абдоминального ожирения с (или без) нарушениями углеводного обмена.

***МЭ: Алексей Вадимович, какие доклады в этом году произвели на Вас особое впечатление?***

***А.В. Зилов:*** В этом году я сознательно посещал те симпозиумы, где обсуждались клинические эффекты тех или иных сахароснижающих препаратов. И, как ни банально, в первый же день на меня произвел сильное впечатление симпозиум, посвященный метформину. Напомню, что класс бигуанидов известен эндокринологам еще с 20-х гг. прошлого века, так что в прошлом году метформину впору было «праздновать» 70-летний юбилей. Тем не менее, сегодня мы до сих пор не знаем окончательно, как, на что и через что действует этот лекарственный препарат. Поэтому «метформиновый симпозиум» в очередной раз структурировал понимание того, что можно ожидать от молекулы и почему метформин по-прежнему остается основной линией в лечении СД. Например, были представлены обновленные за последнее десятилетие данные по действию метформина в кишечнике, объясняющие его мягкий анорексигенный эффект. А также данные, еще раз подтверждающие способность метформина потенцировать инкретины, и возможные механизмы этого процесса. Была добавлена информация о том, почему при приеме метформина практически не возникает лактатацидоза, но в то же время могут возникать нежелательные явления со стороны ЖКТ.

Интересным был доклад в отношении метформина и онкопатологий. Мы знаем, по данным ретроспективных анализов, о том, что пациенты, получавшие метформин, имели меньшую частоту рецидивов рака либо требовали меньшей интенсивности и длительности лечения различными противоопухолевыми препаратами. В зависимости от кумуляции и циркуляции метформина в тех или иных биологических жидкостях организма, накопления его в тех или иных органах, возникает дефицит лактат-индуцированной глюкозы, которая блокируется благодаря назначению метформина. Исходя из этого, была предпринята попытка объяснить его возможности как онкопротектора. А проспективные пилотные работы (одной из которых является исследование ZODIAC) показали, что колоректальный рак и рак почки вскоре станут теми «точками приложения» метформина, где мы сможем существенно уменьшить свою настороженность в отношении онкопатологий.

Также были представлены обновленные результаты в отношении метформина в качестве кардиопротективного препарата. В первую очередь потому, что сочетание или добавление метформина к производным сульфонилмочевины сегодня в США расценивается как безопасная схема с точки зрения сердца. А посредством влияния на глюкозу – еще и как кардиобезопасная, способная снизить риск сосудистых катастроф. Так что метформин, по-видимому, еще надолго останется одним из основных участников в лечении СД 2 типа.

***МЭ: Что нового было сказано о препаратах инсулина?***

***А.В. Зилов:*** Для российских эндокринологов будет несколько неожиданным узнать, что в США все большую популярность набирает более концентрированный инсулин. К примеру, вместо традиционного Хумулина Р в дозе 100 МЕ/мл американские врачи используют этот препарат в дозе 500 МЕ/мл. А препарат Деглюдек, который мы только начинаем активно внедрять, в США используется в концентрации 200 МЕ/мл, а не 100 МЕ/мл – как в России. Также препарат Туджео, который в дозе 300 МЕ/мл (здесь инсулин Гларгин более концентрированный) широко используется в странах Западной Европы и в США.

***МЭ: Чем можно объяснить такую практику?***

***А.В. Зилов:*** В первую очередь, тем, что среднестатистический американец, страдающий диабетом, крупнее среднестатистического россиянина примерно на 10–15 кг. Следовательно, огромное количество людей с очень большой массой тела требует колоссальных доз инсулина.

Кроме того, для меня была интересной и новая инструкция по применению препарата деглудек, который в России был зарегистрирован в 2013 г. и начал активно назначаться осенью 2014 г. В США он был зарегистрирован только осенью 2015 г. И американцы, видя изменения по данным публикаций в Евросоюзе, России и Японии, изменили свою инструкцию. И если в России деглудек традиционно используется в дозировке 100 МЕ/мл и титруется один раз в неделю, то в США инструкция разрешает титровать его два раза в неделю. Это – определенный информационный посыл нашему сообществу: тактика должна быть более активной, заключающейся в доведении дозы препарата до разумных терапевтических доз, что будет способствовать получению результата, адекватного нашим целям.

***МЭ: Традиционно на Конгрессе рассказывают о новых технологиях и разработках в помощь пациентам, получающим инсулинотерапию. Что было представлено в нынешнем году?***

***А.В. Зилов:*** В этом году стало очевидно, что внедрение новых технологий при СД – это не просто перспектива, а абсолютная реальность. Сегодня выпускаются и регулярно обновляются книги по использованию постоянного мониторирования глюкозы в Continuous Glucose Monitoring System (CGMS), по работе с инсулиновыми дозаторами и инсулиновыми помпами, в том числе с обратной связью.

На самом деле, работа современного врача-эндокринолога с пациентом на инсулинотерапии все больше напоминает работу хорошего аналитика, который прекрасно разбирается в современных программируемых устройствах, который четко видит те или иные тренды или огрехи в терапии и быстро дает советы, часто – онлайн, поскольку прекрасно работает система заочного консультирования. Все более систематизированным становится расчет болюсов, а виды болюсов все более привязаны к еде и программному обеспечению, анализирующему результаты, получаемые от введения инсулина на то или иное количество углеводов в граммах, порциях, унциях и т.д. И сама система дает дополнительные подсказки.

В заключение хотелось бы отметить, что подобные ежегодные форумы дают не только богатую информацию к размышлению, но и помогают принимать правильные клинические решения, что крайне важно в нашей каждодневной работе с пациентами.

**Беседовала Людмила Боева**

## НОВОСТИ

### «ВИРТУАЛЬНАЯ БИОПСИЯ» – НОВЫЙ СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА ОСТЕОПОРОТИЧЕСКОГО ПЕРЕЛОМА

Проспективное исследование, проведенное в Лионе (Франция), показало, что «виртуальная биопсия» дистального отдела лучевой кости, выполненная при помощи периферической количественной компьютерной томографии с высоким разрешением (HRPQCT, Scanco Medical), способна более точно рассчитать риск остеопоротического перелома у женщин, чем оценка минеральной плотности кости (BMD) в шейке бедра или использование инструмента расчета 10-летнего риска перелома (FRAX).

«Мы разработали показатель структурной хрупкости кости (SFS) на основе оценки пористости трубчатых и плотности губчатых костей, поскольку они обе являются маркерами структурной хрупкости. Мы обнаружили, что SFS была выше у женщин, имевших перелом в анамнезе. Также этот параметр был показателен с точки зрения «предсказания» всех видов переломов, которые произошли в течение 9-летнего периода наблюдения», – поясняет Roland Chapurlat, доктор медицинских наук из университета Лиона (Франция).

В исследовании Os de Femmes de Lyon (OFELY) приняли участие 589 женщин в постменопаузе в возрасте от 42 до 90 лет. За 9,4 года наблюдения у 135 из них возник перелом.

Помимо SFS, в исследовании также были оценены минеральная плотность шейки бедренной кости и баллы по шкале FRAX – показатели 10-летней вероятности риска перелома, которые рассчитываются исключительно на основании клинических данных. Это было сделано с целью сравнения их способности определить вероятность перелома у женщин в течение первых двух лет наблюдения.

Сравнивая точность SFS, BMD и FRAX в предсказании возможных переломов на протяжении всего периода наблюдения, доктор Chapurlat и его коллеги выявили, что с помощью SFS было определено на 26% больше пациентов с повышенным риском перелома. Однако, применение SFS было сопряжено с получением несколько большего числа ложноположительных результатов. Доктор Chapurlat добавил, что программное обеспечение, используемое для оценки изображений, полученных с помощью HRPQCT, должно появиться в Интернете в следующем году.

Источник: Harrison P. American Society of Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting. September 17, 2016; Atlanta, Georgia. Abstract 1076.

**Материал подготовлен врачом-эндокринологом К.В. Раскиной**

**NB!** ***0,15% — частота встречаемости синдрома Кляйнфельтера у мужчин с гипогонадизмом и хромосомной анеуплоидией***



# СОЧЕТАНИЕ СИНДРОМА КЛЯЙНФЕЛЬТЕРА И АКРОМЕГАЛИИ

***Приводим описание сочетания синдрома Кляйнфельтера и продуцирующей гормон роста опухолью гипофиза у пациента 27 лет. Ранее не было сообщений о подобных сочетаниях.***

Синдром Кляйнфельтера (СК) – наиболее часто встречающаяся форма гипогонадизма и хромосомной анеуплоидии у мужчин (0,15%). В связи с отсутствием специфических клинических проявлений, синдром Кляйнфельтера только в 10% случаев диагностируется до пубертата. Наиболее часто встречающийся кариотип, 47XXY, обнаруживается у 80% пациентов. Выделяют три основных симптома при постановке диагноза у детей: маленький размер яичек, высокорослость и определенные трудности в обучении.

Акромегалия – заболевание, характеризующееся гиперсекрецией гормона роста (ГР), поражением всех органов и систем и повышенной смертностью. Большинство случаев акромегалии обусловлено аденомой гипофиза и, как следствие, гиперсекрецией ГР и повышенным содержанием инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Ранее не было сообщений о случаях сочетания синдрома Кляйнфельтера и акромегалии.

**ВАЖНО**

***Основные симптомы синдрома Кляйнфельтера:***
- *маленький размер яичек*
- *высокорослость*
- *определенные трудности в обучении*

## Клинический случай

В мае 2013 г. 27-летний мужчина был госпитализирован в связи с жалобами на прогрессирующее в течение последних пяти лет увеличение размеров кистей рук и утолщение губ. При осмотре у пациента отмечены все проявления акромегалии, включая увеличение окружности головы, утолщение кожи головы, прогнатизм, увеличение надбровных дуг и скул, увеличение размеров носа, макроглоссия, увеличение размера стоп с 38 до 43, гипергидроз. Пациента не беспокоила головная боль, не было и нарушения полей зрения. Определялся маленький размер яичек и отсутствие полового влечения, однако других характерных для синдрома Кляйнфельтера признаков (высокорослость, гинекомастия, евнухоидные пропорции тела) не отмечалось. Рост пациента 172 см, вес 94 кг, ИМТ 31,8 кг/м$^2$. При обследовании выявлена гиперсекреция ГР, повышение ЛГ и ФСГ, низкий уровень тестостерона. Уровни АКТГ, пролактина, ТТГ были в пределах нормы. МРТ головы выявило микроаденому гипофиза размерами 9×7×6 мм (см. рисунок).

Пациенту проведена транссфеноидальная аденомэктомия с полным извлечением тканей аденомы. Иммуногистохимический анализ показал, что опухоль не секретирует АКТГ и ФСГ, слабоположительна в отношении ЛГ и пролактина, положительна в отношении ГР, индекс пролиферации Ki-67 – 2%. При исследовании гормонов крови через 3 месяца после операции уровень ГР составил 1,621 нг/мл (норма 0,010–3,607). Состояние пациента улучшилось, в том числе уменьшились размер стоп и гипергидроз.

В июле 2015 г. через 2 года после операции пациент поступил в клинику в связи с жалобами на бесплодие в течение 4 лет. При осмотре: лицо характерно для пациентов с акромегалией, отмечено отсутствие роста волос на лице, скудное оволосение подмышечных впадин, лобковое оволосение 3-й стадии по Таннеру. Окружность груди 85 см, окружность под грудью 87 см, рост 172 см, длина полового члена 4 см, его окружность 3 см. Яички маленькие, плотные, объемом по 2 мл каждый. Со слов пациента, эрекция и эякуляция нормальные, но уровнем полового влечения и качеством своей сексуальной жизни пациент недоволен. Выявлен низкий уровень тестостерона (менее 0,2 мг/мл, норма 3,5–6 нг/мл), повышенные ФСГ 14,71 мМЕ/мл (норма 2–12 мМЕ/мл) и ЛГ 21,8 мМЕ/мл (норма 1–8 мМЕ/мл). Исследование зон роста показало, что они закрыты. Три последовательных анализа спермы показали отсутствие сперматозоидов (азооспермия). Проведен хромосомный анализ, выявивший кариотип 47XXY. Был диагностирован синдром Кляйнфельтера и начата заместительная терапия тестостероном.

МРТ гипофиза показала неполное удаление тканей аденомы, выявлен уровень ГР 1,98 нг/мл и высокая концентрация ИФР-1. Показатели ГР и глюкозы были исследованы на 0, 30, 60, 90, 120 и 180-й минуте после приема 75 г глюкозы. Критериями ремиссии акромегалии, принятыми Американской Ассоциацией клинических эндокринологов, являются поддержание базального уровня ГР менее 2,5 мг/л, супрессия его в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) до 1 мг/л, а также соответствующий полу и возрасту уровень ИФР-1 (6). Уровень ГР был больше, чем 1 мг/л, в ходе ОГТТ, уровень ИФР-1 был повышен, что говорит о неполной ремиссии заболевания и необходимости медикаментозной терапии. После введения 0,1 г подкожно октреотида (сандостатина) каждые 8 часов в течение 3 дней уровни ГР и ИФР-1 снизились до 0,81 мг/л и 522 нг/мл соответственно. Принято решение о начале лечения пациента аналогами соматостатина – 30 мг лантреотид (соматулин) в/м каждые 14 дней под контролем ГР.

## Обсуждение

Данный случай описывает ГР-секретирующую микроаденому гипофиза у пациента с ранее недиагностированным СК. Ранняя диагностика и гормональное лечение способствовали улучшению качества жизни пациента и предотвращению серьезных последствий для его здоровья.

Гипогонадизм можно разделить на 2 типа: гипогонадотропный гипогонадизм, вызванный нарушениями в гипоталамо-гипофизарной области, и гипергонадотропный гипогонадизм, связанный с дефектами яичек или андрогензависимых тканей. К гипогонадотропному гипогонадизму приводит масс-эффект опухоли (чаще всего, передней доли) или ее инвазия, а также транссфеноидальная аденомэктомия. Гипергонадотропный гипогонадизм является результатом травмы яичек, опухоли или инфекции, а также генетических дефектов полового развития, таких как СК, кроме того, причиной этой патологии могут быть химио- и лучевая терапия или злоупотребление алкоголем. СК – наиболее часто встречающаяся генетическая форма гипергонадотропного гипогонадизма. Низкий уровень тестостерона вместе с повышенным уровнем ФСГ и ЛГ у нашего пациента и позволил предположить диагноз СК, который был подтвержден генетическим исследованием.

У пациента имелись типичные проявления акромегалии, лабораторно был выявлен высокий уровень ГР. МРТ и послеоперационный иммуногистохимический анализ подтвердили ГР-секретирующую микроаденому гипофиза. Гонадотропинома или акромегалия в сочетании с гонадотропиномой были исключены.

Акромегалия – редкое заболевание, сопровождающееся индуцируемой ГР гиперсекрецией ИФР-1, который, в свою очередь, приводит к множественным изменениям в организме. Лечение включает хирургические, медикаментозные методы и лучевую терапию. Рекомендованной для большинства пациентов является транссфеноидальная аденомэктомия. Тем не менее, от 40 до 60% пациентов с акромегалией требуется дополнительное лечение. Терапией первой линии являются аналоги соматостатина. Прогноз заболевания тем лучше, чем быстрее выполнены диагностика и лечение, что требует мультидисциплинарного подхода.

Кожа пациента была темной и грубой, рост – нормальным, что и привело

**ВАЖНО**

***Причины гипергонадотропного гипогонадизма:***
- *травма яичек*
- *опухоль или инфекция*
- *генетические дефекты полового развития, такие как синдром Кляйнфельтера*
- *химио- и лучевая терапия*
- *злоупотребление алкоголем*

*Акромегалия – редкое заболевание, сопровождающееся индуцируемой гормоном роста гиперсекрецией ИФР-1, который приводит к множественным изменениям в организме*



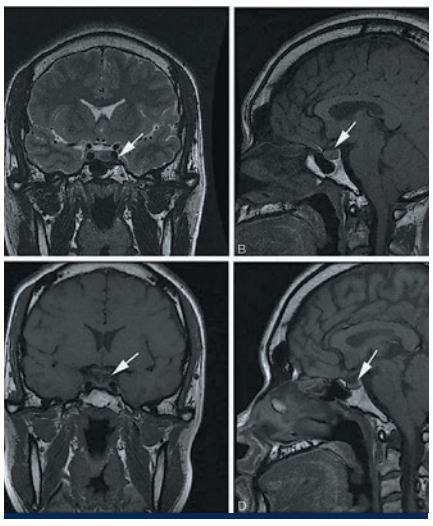


**Рисунок. МРТ головы пациента**

к неверной постановке диагноза при первичном лечении. Внешность, интеллект и рост родителей соответствовали норме (отец – 170 см, мать – 156 см). Мать пациента сообщила, что развитие его речи и моторных навыков было замедлено, так же как и скорость роста, однако эти параметры восстановились по достижении зрелости. К 22 годам рост составлял 160 см, затем увеличился до 172 см. Пациент работал в индустриальной компании после окончания средней школы. Он обладал мягким характером, не склонным к агрессии. В 25 лет он женился, и в связи с отсутствием полового влечения и снижением потенции получал терапию тестостероном в течение полугода.

Основным проявлением СК является высокорослость, однако не у всех мужчин с хромосомным набором XXY этот симптом проявляется. Множество аутосомных генов избирательно экспрессируются у пациентов с СК, что объясняет многообразие клинических фенотипов СК. Также множество мужчин вообще не имеют особенностей внешности. Некоторые нетипичные варианты СК ассоциированы с низкорослостью (49XXXXY). Описаны несколько случаев СК и низкорослости вследствие вторичного дефицита ГР. Некоторые исследования показывают парциальный дефицит ГР, причины которого остаются невыясненными.

Достигнутый рост пациента является результатом его ГР-секретирующей аденомы гипофиза, возможно, исходно у данного пациента была низкорослость в результате парциальной недостаточности ГР. СК может стимулировать рост из-за нарушения закрытия зон роста в эпифизах. Предположили, что лечение тестостероном, данное пациенту после его женитьбы в связи с низким либидо, могло способствовать закрытию зон роста.

*Прогноз акромегалии тем лучше, чем быстрее выполнены диагностика и лечение, что требует мультидисциплинарного подхода*

Продолжительное отсутствие периферических половых гормонов вызывает гиперплазию гипофиза, возможно даже и с гиперплазией клеток, секретирующих гонадотропины у пациентов с СК. Также сообщалось о реактивных изменениях гипофиза, сопутствующих нарушению половой функции в ряде генетических синдромов. Разумно предположить, что из-за потери отрицательной обратной связи хроническая стимуляция клеток аденогипофиза приводит к их гиперплазии. Способны ли гиперплазированные гонадотрофы трансформироваться в аденому, пока неизвестно.

## Заключение

Своевременно диагностированный СК сам по себе редкость, а в сочетании в ГР-продуцирующей опухолью гипофиза является казуистикой. В дальнейшем необходимо подтвердить возможную связь между СК и акромегалией. Лучшее понимание классической отрицательной обратной связи может стать важным для ранней диагностики СК. Описанный клинический случай предполагает необходимость исследования всех гормонов гипофиза и проведения МРТ у пациентов с СК для исключения аденомы гипофиза.

**Материал подготовлен врачом-эндокринологом С.Э. Мошениной**

АйЧек Глюкометр
СИСТЕМА КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ
9 Секунд
50 ланцетов + 50 тест-полосок
✓ ТОЧНОСТЬ, СКОРОСТЬ, ПРОСТОТА
✓ ОТСУТСТВИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ НАСТРОЕК
✓ НИЗКАЯ РОЗНИЧНАЯ ЦЕНА НА РАСХОДНЫЙ МАТЕРИАЛ
✓ АВТОМАТИЧЕСКОЕ ВКЛЮЧЕНИЕ И ВЫКЛЮЧЕНИЕ ПРИБОРА
✓ АВТОМАТИЧЕСКИЙ ПОДСЧЕТ СРЕДНИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЗА 7, 14, 21 И 28 ДНЕЙ
✓ ТЕСТ-ПОЛОСКИ С ЗАЩИТНЫМ ПОКРЫТИЕМ, КОТОРОЕ ЗАЩИЩАЕТ ОТ ТЕМПЕРАТУРНЫХ ПЕРЕПАДОВ
✓ В КАЖДУЮ УПАКОВКУ ТЕСТ-ПОЛОСОК БЕСПЛАТНО ПРИЛАГАЮТСЯ ПО 50 ШТУК УНИВЕРСАЛЬНЫХ ЛАНЦЕТОВ !
✓ КАПИЛЛЯРНАЯ ТЕСТ-ПОЛОСКА – ЗА 1 СЕКУНДУ ВТЯГИВАЕТ НЕОБХОДИМЫЙ ОБЪЕМ КАПЛИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА !
✓ Электрохимический метод измерения
✓ Автоматическое отключение и включение
✓ Срок хранения тест-полосок составляет 18 месяцев
✓ Цельная капиллярная кровь (калиброван по плазме)
✓ Условия хранения от 0° до 45°C. Влажность: RH < 80%
✓ Диапазон измерений от 1,7 до 41,7 mmol/l
✓ Средний результат за 7, 14, 21, 28 дней
✓ Время проведения теста не более 9 сек.
✓ Маленькая капля крови, всего 0,9 мкл.
✓ Вес прибора всего 50 г (с батареей)
✓ Память на 180 измерений с датой
✓ Калибровка с помощью код-чипа
ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО и ЭКОНОМИЯ НА РАСХОДНОМ МАТЕРИАЛЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ АЙЧЕК В РОССИИ
ЭТАЛОН | средства медицинской диагностики
Информационный центр: 8 800 555 49 00
(звонок бесплатный для всех регионов России)
www.company-etalon.com
IVD
Регистрационные удостоверения ФСЗ N°2007/00506 от 8.11.2007г., N°2007/00507 от 25.10.2007г.
Производитель: Diamedical LTD, Великобритания/Тайвань
Реклама
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ В РОССИИ УЖЕ В 2017 ГОДУ! ПО СТАРОЙ АПРОБИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ С НОВЫМ ОБОРУДОВАНИЕМ!
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ И ОЗНАКОМИТСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

NB!

***Сегодня историки медицины признают, что открытие инсулина – заслуга группы ученых Ф. Бантинга, Ч. Беста, Дж. Маклеода, Дж. Коллипа, Н. Паулеску, Л.В. Соболева и многих других***



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, СПАСШЕГО ЖИЗНИ МИЛЛИОНОВ

***14 ноября в день рождения Фредерика Бантинга во всем мире отмечается Всемирный день борьбы с диабетом. На протяжении многих столетий люди знали про сахарный диабет очень немного: заболевание проявляется наличием сахара в моче и полиурией, лечится оно практически полным отказом от еды и заканчивается смертью от крайнего истощения. И так было до конца XIX века...***

В 1869 г. немецкий исследователь Пауль Лангерганс обратил внимание на клетки поджелудочной железы, образующие группы. Впоследствии они были названы «островками Лангерганса», однако суть их раскрыта не была.

В 1889 г. немецкий физиолог О. Минковски удалил поджелудочную железу здоровой собаке, чтобы показать, что значение поджелудочной железы в пищеварении преувеличено. Однако через несколько дней ученый обратил внимание на большое количество мух, которые слетались на мочу подопытной собаки. Исследовав мочу, он обнаружил, что собака с мочой выделяет сахар. Это наблюдение и связало работу поджелудочной железы и СД.

В 1900 г. русский ученый Л.В. Соболев обнаружил, что после перевязки протоков поджелудочной железы железистая ткань атрофируется, а островки Лангерганса сохраняются. Эти результаты позволили Соболеву сделать заключение об участии островков Лангерганса в регуляции углеводного обмена. Тогда же Соболев предложил использовать железу новорожденных животных для выделения вещества, которое обладало бы противодиабетическим действием. Впоследствии его идеи реализовал Ф. Бантинг.

В следующие 20 лет в университетах всего мира предпринимались попытки выделить секрет островков Лангерганса. Прообраз панкреина, позже названный инсулином, удалось синтезировать в 1916 г. румынскому ученому Николае Паулеско, однако из-за Первой мировой войны результаты своих исследований он смог опубликовать только в период с апреля по июнь 1921 г. Патент на метод производства панкреина Н. Паулеску получил 10 апреля 1922 г., однако клинических испытаний этого средства на людях он не проводил, поэтому официально первооткрывателями инсулина считаются канадцы Бантинг и Маклеод.

Фредерик Бантинг родился 14 ноября 1891 г. в Канаде, получил медицинское образование в Университете Торонто. В 1916 г. после получения степени бакалавра отправился в качестве военного врача во Францию, на поля Первой мировой войны. В 1919 г. он был награжден Военным крестом за героизм под огнем. После окончания войны, в 1919 г. Ф. Бантинг вернулся в Канаду, практиковал в качестве ортопеда, читал лекции по фармакологии в Университете Торонто.

Особый интерес вызвали у Бантинга работы по изучению СД. Он изучил все имеющиеся материалы, включая работы Минковского и Соболева. Своими идеями Бантинг поделился с Дж. Маклеодом, физиологом Университета Торонто, и тот предложил ему воспользоваться своей лабораторией для реализации исследования и дал в помощь студента Чарльза Беста – он выиграл право быть ассистентом Бантинга, подбросив монетку.

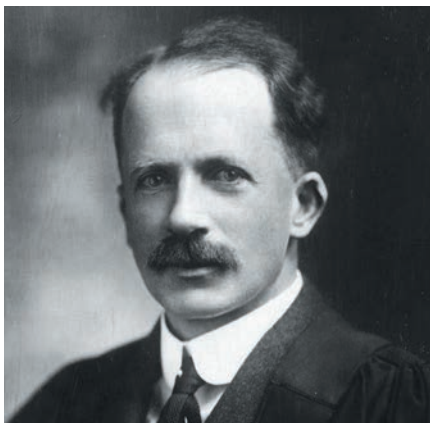
**Фредерик Бантинг**

Итак, 17 мая 1921 г. Ф. Бантинг со своим ассистентом Ч. Бестом реализовали метод, описанный Н.В. Соболевым (к сожалению, не сославшись на него), – панкреатический проток поджелудочной железы у собаки был перевязан, и через несколько недель, после гибели внешнесекреторных клеток, нормально функционировали только островки Лангерганса. Уже 30 июня 1921 г. из них и удалось выделить белок, который снижал уровень сахара крови у собак с СД. Этот белок назвали «айлетин».

Д. Маклеод потребовал продолжения начатых исследований – повторение метода на другой собаке оказалось также эффективно. Но выделение и очистка «айлетина» из поджелудочных желез собак было чрезвычайно трудоемкой и длительной работой. Бантинг решил попытаться использовать в качестве источника поджелудочные железы плодов телят, в которых еще не вырабатываются пищеварительные ферменты, но уже синтезируется достаточное количество инсулина. Это существенно облегчило работу. По просьбе Ф. Бантинга, в декабре 1921 г. к команде исследователей присоединился выдающийся биохимик Джеймс Коллип, профессор Университета Торонто. Благодаря нему был найден способ очистки белка.

В январе 1922 г. исследователи решили, что они могут смело начать тестирование экстракта поджелудочной железы на людях. 11 января 1922 г. препарат, приготовленный Бантингом, был введен 14-летнему мальчику, страдавшему СД, Леонарду Томпсону. Однако ученых ждало разочарование, так как первое введение оказалось неудачным – у пациента возникла аллергическая реакция в связи с плохой очисткой препарата. Введение инсулина было приостановлено. В течение следующих 12 дней Д. Коллипу удалось усовершенствовать процесс удаления токсичных примесей из экстракта. И вот, 23 января команда возобновила инъекции Л. Томпсону. Пациент стал быстро идти на поправку, побочных реакций не возникало. В дальнейшем пациент продолжил самостоятельное введение инсулина.

Одной из первых инсулин стала получать и дочь известного американского политика Элизабет Хью Госсет. Заболев СД в возрасте 11 лет, она вынуждена была соблюдать строжайшую диету (не более 800 ккал). К моменту приезда Элизабет с матерью в Торонто девочка весила 22 кг, была крайне истощена. За всю жизнь с диабетом Элизабет ввела себе инсулин более 430 000 раз. Открытие Бантинга позволило ей и тысячам других людей учиться, работать и жить полноценной жизнью.



**Джон Маклеод**

У Элизабет было трое детей, умерла она в возрасте 73 лет, 58 из которых она прожила с СД.

Теперь работа закипела. Исследователи опубликовали предварительный доклад о клинических испытаниях на Л. Томпсоне и нескольких других пациентах в Журнале Канадской медицинской ассоциации 22 марта 1922 г. 3 мая 1922 г. в Вашингтоне на заседании Ассоциации американских врачей Маклеод выступил с докладом «Влияние на диабет экстрактов поджелудочной железы», тогда и было впервые использовано слово «инсулин».

Теперь требовались большие количества чистого инсулина. Была проведена очень большая работа, прежде чем был найден эффективный способ быстрого промышленного его получения. Патент на выделение инсулина был продан Торонтскому университету за один доллар. Уже в 1923 г. одна из крупнейших мировых фармацевтических компаний Eli Lilly and Company начала коммерческое массовое производство инсулина под маркой Илетин.

В 1923 г. Нобелевский комитет в Швеции, изучив представленные работы, пришел к выводу, что открытия не состоялось бы без руководства Маклеода. И в том же году Нобелевскую премию в области физиологии и медицины получили Ф. Бантинг и Д. Маклеод. Бантинг сразу же объявил о том, что хотел бы разделить свой приз с молодым партнером Ч. Бестом. Д. Маклеод разделил свою денежную премию с Дж. Коллипом. Получив Нобелевскую премию в 32 года, Бантинг до сих пор является самым молодым ее обладателем.

Всеобщее волнение по поводу появления эффективного лечения диабета затмило невероятную историю соперничества среди исследователей. Ф. Бантинг выступил инициатором выделения инсулина, именно с этого все и началось. Бантинг никогда не любил Д. Маклеода и недооценивал вклад Дж. Коллипа в очищение инсулина. Однако большинство ученых склоняются к мнению, что Бантинг и Бест не достигли бы цели без участия Маклеода и Коллипа.

Нобелевская премия за выделение инсулина вызвала множество споров. Поклонники Бантинга, его друзья и коллеги настаивали на том, что Маклеод был награжден незаслуженно, что награду должны были получить Бантинг и Бест. Годы пропаганды, искажения истории, созданной в народном сознании, особенно в Канаде, сделали свое дело, и имена Маклеода и Коллипа были практически забыты; первооткрывателями инсулина считаются Бантинг и Бест. На сегодняшний день историки медицины признают, что открытие инсулина – заслуга группы ученых Бантинга, Беста, Маклеода, Коллипа, Н. Паулеску, Соболева и многих других.

Ф. Бантинг в 1923 г. получил степень доктора наук в Торонто, читал лекции по физиологии не только в Канаде, но и в США и Великобритании. В 1934 г. король Георг V возвел Бантинга в рыцари.

Во время Второй мировой войны Бантинг исследовал здоровье пилотов при взлете и посадке, на себе исследовал газы и антидоты, служил офицером связи, обеспечивая взаимодействие между медицинскими учреждениями. Он погиб 21.02.1941 г. в авиакатастрофе в районе Ньюфаундленда. Бантинг всю жизнь увлекался живописью, был дважды женат, у него был один сын.

Миллионы людей, страдающих СД по всему миру, были спасены от смерти благодаря исследованиям в Торонто. С открытием инсулина основным вопросом в лечении сахарного диабета стала не скорость наступления смерти, а качество жизни пациента. Опираясь на вклад своих предшественников, Ф. Бантинг, Ч. Бест, Дж. Коллип и Дж. Маклеод совершили один из самых значимых прорывов в медицине.

**Врач-эндокринолог С.Э. Мошенина**

*Примерно у 78% мужчин и 65% женщин риск развития гипертонии связан с избыточной массой тела*



# ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ ГАЛИНУ АФАНАСЬЕВНУ МЕЛЬНИЧЕНКО

## ДОРОГАЯ ГАЛИНА АФАНАСЬЕВНА!

Редакция газеты «Московский эндокринолог» и все сообщество эндокринологов от всей души поздравляют Вас с юбилеем!

Большинство из нас могут гордиться возможностью называть Вас своим учителем, видеть в Вас поддержку и иметь возможность обратиться к Вам за советом. Вы сочетаете в себе блестящего ученого, вдумчивого и отзывчивого врача, потрясающего человека и очаровательную женщину. Ваши колоссальные знания и опыт, которые Вы неустанно передаете нам, – бесценны!

Дорогая Галина Афанасьевна! Вызывает восхищение Ваша многогранность: Вы талантливый руководитель, прекрасный врач, ученый с мировым именем, неординарно эрудированный человек, имеющий энциклопедические знания во многих сферах.

Дорогая Галина Афанасьевна! Искренне желаем Вам счастья, здоровья, неукротимой энергии, творческих свершений и оптимизма.

*Главный редактор газеты «Московский эндокринолог», д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, член-корреспондент РАН, Валентин Викторович Фадеев, редакция газеты «Московский эндокринолог»*

## ОТВЕТЫ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЗАДАЧУ, ПРЕДЛОЖЕННУЮ НА СТР. 10

**1. Какова наиболее вероятная причина утренней гипергликемии у данной пациентки?**

**Правильный ответ: А.**

Учитывая имевшиеся у пациентки удовлетворительные показатели гликемии и гликированного гемоглобина до 24 октября, вероятно, утренняя гипергликемия не является в данном случае системным явлением. Существует вероятность какой-либо ошибки при установке инфузионной системы, поэтому смена инфузионной системы должна проводиться в первой половине дня для возможности принятия адекватных мер.

**2. Выберите возможные причины утренней гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (вне связи с конкретной пациенткой).**

**Правильный ответ: А, Б, В, Г.**

**3. 24 октября гликемия утром 20 ммоль/л, при дальнейшем контроле – 24 ммоль/л. Введение болюса неэффективно. Каковы будут Ваши действия?**

**Правильный ответ: В.**

При технической неполадке, возникшей при установке системы, подача инсулина прекращается, поэтому абсолютно бесполезно пытаться увеличить скорость подачи инсулина.

**4. В дальнейшем присоединились тошнота и рвота, слабость, гликемия 17–23 ммоль/л. Как можно расценить данную симптоматику?**

**Правильный ответ: Г.**

У пациентки отсутствует поступление инсулина и есть абсолютный дефицит инсулина, в связи с чем вероятность развития кетоацидоза высока в достаточно короткий срок.

**5. Смена инфузионной системы не привела к желаемому результату. Каковы дальнейшие действия в данной ситуации?**

**Правильный ответ: Б.**

Учитывая высокую вероятность развития кетоацидоза, а значит, и дегидратации, необходимо введение инсулина внутримышечно. Шприц-ручками ввести инсулин внутримышечно невозможно.

**6. У пациентки выявлен кетоацидоз: ацетонурия +++, pH 7,32, анионная разница >12, калий 3,5 ммоль/л. Каковы дальнейшие мероприятия?**

**Правильный ответ: А.**

**7. Когда возможно возобновление инсулинотерапии с помощью НПВИ?**

**Правильный ответ: Б.**

Так как с помощью помпы осуществляется подкожное введение инсулина, то при наличии признаков дегидратации такой способ введения неэффективен. Поэтому перевод пациентки на подкожное введение инсулина возможно при отсутствии кетоацидоза и сопровождающего его обезвоживания.



## ОЖИРЕНИЕ, ГИПЕРТОНИЯ И АЛЬДОСТЕРОН: ВОЗМОЖНО, ДЕЛО В ЛЕПТИНЕ?

По данным ВОЗ на 2014 г., около 2 млрд человек во всем мире имели избыточный вес, и 600 млн из них страдали ожирением. Ожирение связано со многими хроническими заболеваниями, в том числе сердечно-сосудистой патологией и гипертонией. Данные исследования Framingham Heart позволяют предположить, что примерно у 78% мужчин и 65% женщин риск развития гипертонии связан с избыточной массой тела, что также дополнительно подтверждается исследованиями, показавшими прямую корреляцию АД и массы тела.

Тем не менее, точный механизм, с помощью которого избыток жировой ткани в организме вызывает гипертонию, остается плохо изученным. Несколько клинических исследований показали повышенный уровень альдостерона у людей, страдающих ожирением, в особенности висцеральным. По мере снижения массы тела уровень альдостерона и показатели артериального давления у них уменьшались. Так как альдостерон является минералокортикоидным гормоном, регулирующим объем циркулирующей крови и АД, он может оказаться связующим звеном между ожирением и гипертонией.

Исследование, проведенное Belin de Chantemele и коллегами, предполагает, что один из агентов, продуцируемых жировой тканью, лептин, является прямым агонистом секреции альдостерона. С момента открытия лептина, «гормона насыщения», выделяемого адипоцитами, жировая ткань стала рассматриваться не просто как пассивный сайт накопления энергии, но и как активный эндокринный и паракринный орган, секретирующий все большее число медиаторов, называемых адипокинами. Исследования показывают, что адипоциты взаимодействуют с другими органами именно при помощи адипокинов и участвуют в различных метаболических процессах, включая работу сердечно-сосудистой системы.

Ранее было продемонстрировано, что рецепторы к лептину экспрессируются в клетках клубочковой зоны коры надпочечников человека и крысы. Для ожирения характерно параллельное повышение уровня лептина и альдостерона, причем при снижении веса отмечается параллельное снижение уровней обоих гормонов, что указывает на их возможное взаимодействие.

В статье Belin de Chantemele предоставлены доказательства того, что адипокин лептин является важным стимулятором выработки альдостерона. Ученые впервые продемонстрировали, что рецепторы к лептину могут быть локализованы в клетках клубочковой зоны, содержащих альдостеронсинтазу (CYP11B2). Лептин также дозозависимо увеличивает выработку альдостерона и уровень CYP11B2 в изолированных клетках адренокортикального рака (HAC15) в степени, прямо пропорциональной количеству рецепторов лептина на этих клетках. Лептин способствует повышению цитозольной концентрации кальция, необходимого для наблюдаемых изменений в уровнях альдостерона и альдостеронсинтазы.

Кроме того, введение лептина мышам, лишенным лептина, приводило к дозозависимому увеличению уровней альдостерона и экспрессии альдостеронсинтазы без влияния на уровни сывороточного натрия, калия, ангиотензина II или адренокортикотропного гормона (АКТГ). Эти изменения купировались введением блокаторов рецептора лептина. Также было отмечено, что в то время, как способность лептина ингибировать потребление пищи снижается при продолжении инфузии гормона, действие лептина на секрецию альдостерона остается постоянным.

Помимо вышеуказанных эффектов, введение лептина мышам приводило к развитию эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда, регрессия которых достигалась на фоне применения антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона. Таким образом, некоторые побочные эффекты повышенного уровня лептина, сопровождающего ожирение, могут быть связаны со способностью этого гормона повышать уровень альдостерона.

Источник: Xie D., Bollag W.B. Journal of Endocrinology. 2016;230:F7–F11. DOI: 10.1530/JOE-16-0160.

**Материал подготовлен врачом-эндокринологом К.В. Раскиной**

метформин

# Сиофор®

500 мг · 850 мг · 1000 мг

- **В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет**[1]
- **Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии**[1]*
- **Благоприятно воздействует на липидный обмен**[1]

## КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

### ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА[1]

1. Инструкции по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПN013673/01-160412, препарата Сиофор®850 №ПN013674/01-130412 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412
2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа»

* В монотерапии

**Краткая информация по медицинскому применению**

**Торговое название:** Сиофор*. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок. У взрослых препарат Сиофор» можно применять в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином. У детей старше 10 лет препарат Сиофор* можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома; почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина< 60 мл/мин); острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; острые или хронические заболевания, способные вызвать тканевую гипоксию, например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок; печеночная недостаточность; лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность, период грудного вскармливания; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжитель¬ность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор» можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор* подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, «металличе-ский» привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, гиперемия, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина В12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности). **Условия отпуска:** по рецепту.

Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата Сиофор*500 №ПN013673/01-160412, препарата Сиофор*850 №ПN013674/01-130412 и препарата Сиофор*1000 № ЛС-002180-130412.

Информация для специалистов здравоохранения.

RU-SIO-03-2015 Одобрено 08.12.2015
Реклама

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

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