

Нелипидные эффекты фенофибрата: акцент на сахарный диабет

Аметов А.С., Прудникова М.А.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(ректор – академик РАН Л.К. Моштова)

Цель. Определить роль хронического воспаления в развитии диабетической нейропатии и возможности его медикаментозной коррекции с помощью фенофибрата в дозе 145 мг/сут.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Оценивались сывороточные концентрации фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), содержание малонового диальдегида (МАД), показатели гемокоагуляции, метаболические параметры (показатели углеводного, липидного пуринового обмена), состояние периферической нервной системы (электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей, шкалы TSS и NIS-LL). Продолжительность наблюдения составила 24 недели.

Результаты. Была обнаружена достоверная отрицательная корреляция между скоростью распространения возбуждения по сенсорным волокнам и уровнями ФНО- α , ИЛ-6, СРБ ($p < 0,05$). За 24 недели на фоне приема фенофибрата в дозе 145 мг/сут уровень ФНО- α снизился с $9,6 \pm 3,68$ до $8,1 \pm 3,02$ пг/мл ($p < 0,05$), уровень ИЛ-6 – с $3,3 \pm 1,69$ до $2,7 \pm 1,28$ пг/мл ($p < 0,05$), уровень СРБ – с $5,6 \pm 3,63$ до $3,1 \pm 2,34$ мг/л ($p < 0,05$), ТБКАП – с $3,1 \pm 0,89$ до $2,6 \pm 1,21$ мкмоль/л ($p > 0,05$), уровень мочевой кислоты – с $364 \pm 69,85$ до $296,8 \pm 87,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$), уровень фибриногена – с $4,1 \pm 0,59$ до $3,4 \pm 0,71$ г/л ($p < 0,05$), улучшились показатели общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПОНП и индекса атерогенности ($p < 0,05$), достоверно увеличился М-ответ n. extensor digitorum brevis с $5,25 \pm 2,31$ до $6,3 \pm 3,14$ мВ ($p < 0,05$), балл по шкале TSS снизился с $9,55 \pm 1,53$ до $7,28 \pm 1,26$ ($p < 0,05$), NIS-LL с $10,12 \pm 2,05$ до $8,24 \pm 1,68$ ($p < 0,05$).

Заключение. В исследовании обнаружена взаимосвязь между показателями ЭНМГ и сывороточными уровнями маркеров воспаления. На фоне приема фенофибрата достоверно снижались уровни воспалительных цитокинов, улучшалось состояние липидного и пуринового обмена, функциональное состояние периферической нервной системы.

Ключевые слова: сахарный диабет; хроническое воспаление; нейропатия; фенофибрат

Pleiotropic effects of fenofibrate: focus on type 2 diabetes mellitus

Ametov A.S., Prudnikova M.A.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Aims. The aim of the present study was to investigate the role of chronic low-grade inflammation in the development of the diabetic neuropathy and the possibility of its medical treatment with fenofibrate (145 mg/day).

Materials and Methods. This trial included 60 patients with type 2 diabetes mellitus. The serum levels of several factors were measured: tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), markers of oxidative stress (malondialdehyde levels), haemostasis, uric acid, glycaemic and lipid profile and the peripheral status (electromyography, total symptom score [TSS] and neuropathy impairment score in the lower limbs [NIS-LL]). Follow-up was at 24 weeks.

Results. A significant negative correlation was found between the excitation rate of the sural nerve and levels of TNF, IL-6 and CRP ($p < 0.05$). A number of changes were observed in the group of patients treated with fenofibrate (145 mg, daily) for 24 weeks: Levels of TNF decreased from 9.6 ± 3.68 to 8.1 ± 3.02 pg/ml ($p < 0.05$), IL-6 decreased from 3.3 ± 1.69 to 2.7 ± 1.28 pg/ml ($p < 0.05$), CRP decreased from 5.6 ± 3.63 to 3.1 ± 2.34 mg/l ($p < 0.05$), thiobarbituric acid (TBARS) decreased from 3.1 ± 0.89 to 2.6 ± 1.21 mmol/l ($p > 0.05$), uric acid decreased from 364 ± 69.85 to 296.8 ± 87.3 mmol/l ($p < 0.05$) and fibrinogen decreased from 4.1 ± 0.59 to 3.4 ± 0.71 g/l ($p < 0.05$). Improved levels of total cholesterol, triglycerides, HDL, VLDL and atherogenic index ($p < 0.05$) were observed. Significantly increased M-wave in extensor digitorum brevis muscle was observed, from 5.25 ± 2.31 to 6.3 ± 3.14 mV ($p < 0.05$). In addition, TSS changed from 9.55 ± 1.53 to 7.28 ± 1.26 ($p < 0.005$) and NIS-LL changed from 10.12 ± 2.05 to 8.24 ± 1.68 ($p < 0.05$).

Conclusion. A correlation was found between EMG parameters and serum levels of inflammatory markers. Fenofibrate significantly reduced levels of inflammatory cytokines and improved lipid and purine metabolism as well as the function of the peripheral nervous system.

Key words: diabetes mellitus; low-grade inflammation; neuropathy; fenofibrate

DOI: 10.14341/DM2014443-50

С 1985 по 2003 гг. количество больных сахарным диабетом (СД) увеличилось в 6 раз и составило 177 млн человек. Тогда, в начале 2000-х, впервые заговорили о СД, как об эпидемии XXI века. Эксперты ВОЗ давали прогнозы, что к 2025 г. в мире будут проживать около 300 млн человек, больных диабетом. Ожидания не оправдались. Распространенность диабета растет гораздо быстрее. Уже в декабре 2013 г., по данным Международной Федерации Диабета, в мире проживали 382 млн человек с диагнозом СД. К 2035 г. ожидается увеличение этого числа до 592 млн человек. Подавляющее большинство пациентов страдают СД 2 типа (СД2).

Основной причиной инвалидизации и смертности при СД являются его поздние микрососудистые осложнения. Так, диабетическая нефропатия является одной из наиболее частых причин терминальной почечной недостаточности, гемодиализа и трансплантации почки. Диабетическая ретинопатия, с учетом растущей распространенности диабета, является основной причиной потери зрения во всем мире. Распространенность диабетической нейропатии составляет до 80% всех пациентов с СД. В США затраты только на лечение диабетической нейропатии и ее последствий составляют около 11 млрд долларов в год [1].

В настоящее время патогенез поздних диабетических осложнений полностью не ясен, однако данные последних исследований показывают, что к их развитию приводит целый ряд патологических изменений, включающих активацию воспалительного каскада, окислительный стресс и нарушение гемокоагуляции. Поэтому циркулирующие биологические маркеры этих процессов потенциально могут быть использованы для ранней диагностики осложнений, а также стать мишенями для новых методов лечения.

Хроническое вялотекущее воспаление и сахарный диабет

Подавляющее большинство случаев СД2 сопровождается избыточным накоплением жировой ткани в области талии (так называемым висцеральным ожирением). Жировая ткань гетерогенна, она состоит из адипоцитов

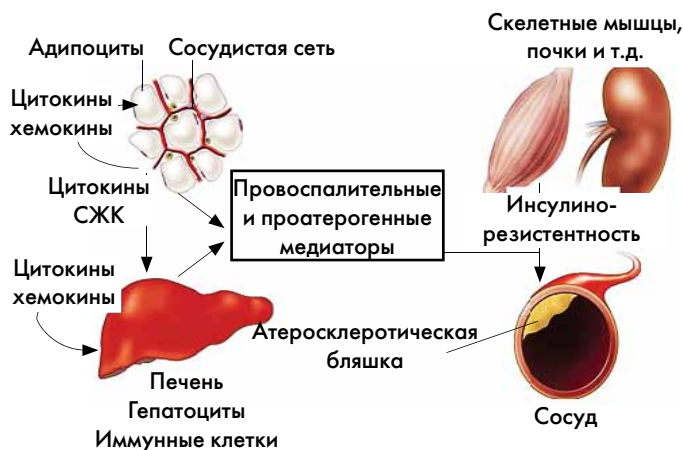


Рис. 1. Системное влияние хронического воспаления на инсулинорезистентность и атерогенез [4].

поцитов, стромальных преадипоцитов, иммунных клеток и эндотелия и быстро реагирует на избыток питательных веществ посредством гипертрофии и гиперплазии адипоцитов. При прогрессивном увеличении объема адипоцита страдает кровоснабжение жировых клеток с последующим развитием гипоксии. Принято считать, что именно гипоксия лежит в основе некроза и инфильтрации жировой ткани макрофагами, что, в свою очередь, приводит к избытку продукции воспалительных цитокинов и локальному воспалению жировой ткани, которое с течением времени развивается в общее системное воспаление [2]. В жировой ткани синтезируется три основных вида цитокинов: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), адипонектин [3].

Хроническое воспаление, сопровождающее ожирение, приводит к ингибированию каскада сигналов инсулинового рецептора. Инсулин оказывает важное влияние на эндотелий, увеличивает доступность оксида азота и стимулирует вазодилатацию. И напротив, инсулинорезистентность (ИР) приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [5]. Цитокины, синтезируемые макрофагами, также воздействуют на печень, под их влиянием увеличивается производство липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что приводит к развитию специфической диабетической дислипидемии, а также увеличивается продукция фибриногена в печени (независимого фактора риска атеросклероза) (рис 1). Кроме того, цитокины дезактивируют X-рецепторы печени, что увеличивает скорость накопления холестерина и, в конечном итоге, стимулирует продукцию в печени белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ), ингибитор активатора плазминогена-1, сывороточного амилоида-А, α 1-кислого гликопротеина и гаптоглобина. Синтез острофазных белков вследствие выброса цитокинов сопутствует ранним (доклиническим) этапам развития СД2, и его выраженность растет по экспоненте по мере прогрессирования заболевания [6]. При длительно существующей гипергликемии происходит накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) (рис. 2). Они усиливают окислительный стресс и активируют синтез ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , что также приводит к увеличению концентрации СРБ [7]. Таким образом, высокочувствительный СРБ, ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α могут



Рис. 2. Патогенез поздних осложнений сахарного диабета [8].

Таблица 1

Клинические исследования, посвященные изучению влияния фенофибрата на уровни маркеров воспаления

Сведения об авторах	Год	Количество пациентов	Продолжительность исследования	Результаты
Koh KK, Han SH, Quon MJ, Yeal Ahn J, Shin EK [15]	2005	46 пациентов с метаболическим синдромом	8 недель	↓ СРБ с 0,8 до 0,7 г/л ($p<0,001$), ↓ фибриноген на 16% ($p<0,001$)
Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F, Wolfert RL, Pearson RR, Yannicelli HD, Anderson JL [16]	2006	100 пациентов с СД2	12 недель	↓ СРБ с 1,99 до 1,45 г/л, на 14,1% ($p=0,002$)
Wu TJ, Ou HY, Chou CW, Hsiao SH, Lin CY, Kao PC [17]	2007	39 пациентов с СД2	12 недель	↓ СРБ с $3,3\pm 3,3$ до $2,1\pm 1,8$ мг/дл ($p<0,01$) ↓ фибриногена с 421 ± 152 до 344 ± 81 мг/дл ($p<0,001$) ↓ СОЭ с $19,1\pm 24,8$ до $9,7\pm 8,7$ мм/час ($p<0,01$)
Поленова Н.В., Ваулин Н.А., Масенко В.П., Явелов И.С., Грацианский Н.А. [18]	2009	30 пациентов с СД2	12 недель	СРБ, фибриноген, ИЛ-6 достоверно не изменились
Belfort R, Berria R, Cornell J, Cusi K [19]	2010	25 пациентов с ИР	12 недель	↓ СРБ на $49,5\pm 8\%$ ($p=0,005$), ↓ ИЛ-6 на $29,8\pm 7\%$ ($p=0,03$)
Ghani RA, Bin Yaakob I, Wahab NA, Zainudin S, Mustafa N, Sukor N, Wan Mohamud WN, Kadir KA, Kamaruddin NA [20]	2013	40 пациентов с СД2	8 недель	СРБ достоверно не изменился, ↓ ФНО- α с 7 пг/мл до 2,5 пг/мл ($p=0,04$)
Батрак Г.А., Мясоедова С.Е., Келеш О.И. [21]	2013	30 пациентов с СД2	24 недели	↓ СРБ с $2,56\pm 1,4$ до $1,1\pm 0,5$ мг/л ($p=0,013$)

указывать на начало воспалительного процесса, вызванного плохим гликемическим контролем и гипертрофией жировой ткани.

Кроме того, неспецифическое воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Поскольку известные препараты для лечения СД не обладают доказанным влиянием на атеросклеротические процессы, новые препараты с противовоспалительным действием могут оказаться долгожданным пополнением к арсеналу. Конечно, эти эффекты должны быть тщательно изучены, с оценкой конечных точек, в том числе сердечно-сосудистых событий и смертности. Оценка эффективности таких препаратов затруднена, так как они обладают системным действием. Можно лишь соотнести их влияние на уровни воспалительных цитокинов и метаболический эффект.

Хроническое воспаление и диабетическая нейропатия

Диабетическая полинейропатия является одним из самых распространенных осложнений СД2. В целом ряде недавних исследований была показана роль провоспалительных цитокинов в патогенезе данного заболевания.

Так, Yu L. и соавт. (2009) обнаружили, что у пациентов с диабетической нейропатией ($n=60$) уровень ФНО- α значительно выше, чем у больных СД без осложнений ($n=28$) ($p<0,001$) [9].

В исследовании Doupris J. и соавт. (2009) у пациентов с нейропатией ($n=77$) отмечались более высокие уровни СРБ ($P<0,0001$), ФНО- α ($P<0,05$) и фибриногена ($P<0,05$). А у пациентов с болевой формой ($n=46$) нейропатии уровень СРБ ($p<0,01$) был выше по сравнению

с группой пациентов, страдающих безболевого формой нейропатии [10]. Rapanas и соавт. в своей работе (2011) показали, что у пациентов с СД и диабетической нейропатией ($n=64$) значительно выше концентрация мочевой кислоты ($P<0,001$) и СРБ по сравнению с пациентами с СД2 без нейропатии ($n=66$) [11]. В исследовании Purwata T. и соавт. (2011) уровень ФНО- α был достоверно выше в группе с болевой формой нейропатии ($n=59$). Статистически значимые различия были зафиксированы даже внутри группы с болевой формой (средний уровень ФНО $15,24\pm 5,42$ пг/мл у пациентов с умеренной болью против $20,44\pm 10,34$ у пациентов с сильной болью) [12].

Herder C. и соавт. (2013) определяли сывороточные концентрации медиаторов воспаления, неврологические жалобы и оценку по Мичиганской шкале неврологических симптомов у 1047 пациентов из Аусбурга в возрасте от 61 до 82 лет. Уровни ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-18 положительно коррелировали с оценкой по Мичиганской шкале неврологических симптомов. Эта корреляция сохранялась даже с поправкой на окружность талии, гипертонию, липидный спектр, курение, употребление алкоголя, уровень физической активности, инфаркты и инсульты в анамнезе, употребление НПВС [13].

На основании имеющихся данных можно сделать вывод, что повышение уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и СРБ у пациентов с СД непосредственно связано с развитием диабетической нейропатии и коррелирует с ее тяжестью.

Фенофибрат и хроническое воспаление

Фенофибрат – производное фиброевой кислоты, которое оказывает влияние на липидный спектр посред-

ством активации α -подкласса рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR α). У пациентов с дислипидемией, характерной для СД2 и метаболического синдрома, фибраты вызывают значительно большее снижение сосудистого риска, чем статины. Фенофибрат обладает рядом нелипидных, плейотропных эффектов (улучшение вазомоторной функции сосудов, уменьшение уровней воспалительных цитокинов, фибриногена, активности окислительного стресса), которые могут способствовать его клинической эффективности, особенно в плане профилактики микрососудистых осложнений СД. Кроме того, есть сведения, что агонисты PPAR α способны устранять системную ИР, ИР скелетных мышц и печени, тем самым способствуя снижению веса и улучшению углеводного обмена [14].

Целый ряд недавних научных изысканий, сравнительный анализ которых представлен в таблице 1, посвящен изучению возможности коррекции хронического неспецифического воспаления с помощью приема фенофибрата.

При рассмотрении этих данных можно сделать вывод, что производные фиброевой кислоты могут влиять на системное воспаление, однако исследований на эту тему немного, в них получены противоречивые результаты, они все небольшие по объему и неконтролируемые.

В настоящее время ведутся дебаты по поводу роли воспалительных цитокинов и маркеров воспаления, а также целесообразности их коррекции у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. На этом фоне понимание влияния терапии фенофибратом на субклиническое воспаление может иметь значение в вопросах ведения лиц с нарушениями углеводного обмена и ожирением.

Цель

Изучить роль хронического воспаления в развитии диабетической нейропатии, возможность его коррекции с помощью приема микронизированного фенофибрата.

Задачи:

- изучить взаимосвязь концентрации воспалительных маркеров с состоянием периферической нервной системы, содержанием ТБК активных продуктов (веществ, вступающих в реакцию с тиобарбитуровой кислотой), метаболическими параметрами у пациентов с СД2;
- изучить влияние приема микронизированного фенофибрата на маркеры хронического воспаления и воспалительные цитокины, концентрацию ТБК активных продуктов, метаболические параметры, состояние периферической нервной системы у пациентов с СД2.

Материалы и методы

В 2013 г. нами было проведено исследование, посвященное изучению роли хронического вялотекущего воспаления в развитии микрососудистых осложнений СД.

Протокол исследования был одобрен экспертной комиссией терапевтического факультета ГБОУ «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития России по вопросам медицинской этики 16.02.12 (протокол №2 от 16.02.12).

В исследовании приняли участие 60 пациентов с СД2, получающих терапию пероральными сахароснижающими препаратами. 33 пациентам (55%) была назначена монотерапия метформином, 27 пациентов (45%) получали комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и метформина. Критерии исключения: продолжительность заболевания СД >7 лет, СД 1 типа, наличие тяжелой почечной или печеночной недостаточности, гипотиреоза, обострение сопутствующих хронических заболеваний, гнойных осложнений, злоупотребление алкоголем. Все пациенты подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании, предварительно ознакомившись с его условиями и целями.

Все пациенты прошли комплексное клинико-лабораторное обследование с исследованием показателей липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, индекс атерогенности), гликемического контроля (гликемия натощак, гликированный гемоглобин), гемокоагуляции (рекомбинантный фибриноген), общего анализа крови, в т. ч. лейкоцитов и СОЭ.

Для оценки воспалительного статуса определялись уровни воспалительных цитокинов и маркеров воспаления: СРБ исследовали количественным способом с помощью автоматического биохимического анализатора ADVIA 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия), ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α – иммуноферментным методом на анализаторе IMMULITE 1000 (DPC, США).

Для оценки уровня окислительного стресса использовали определение концентрации ТБК активных продуктов количественным способом с помощью набора ТБК-АГАТ.

Для оценки функционального состояния периферической нервной системы использовали электромиография (ЭНМГ) нижних конечностей на приборе «Нейроэлектромиограф-2» фирмы МБН (Россия), шкалы TSS (Total Symptom Score) и NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Graph Pad Prism 6. Все данные приведены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для проверки различий между показателями до и после лечения использовался непараметрический статистический тест Т-Критерий Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Проводился корреляционный анализ по Пирсону.

Рандомным методом участники исследования были разделены на две группы.

Пациенты 1-й группы получали 145 мг микронизированного фенофибрата в дополнение к своей прежней сахароснижающей терапии, пациентам 2-й группы никаких корректив в схему лечения не вносилось. Между группами не было выявлено достоверных отличий на мо-

Таблица 2

Клиническая характеристика больных СД2			
	Основная группа, трайкор 145 мг (n=32)	Группа сравнения (n=28)	p
Возраст, годы	59,8±7,18	61,6±6,13	>0,05
Длит. диабета, годы	5,3±3,57	5,86±3,64	>0,05
ИМТ, кг/м ²	33,8±7,72	33,59±5,12	>0,05
Объем талии, см	108,2±10,29	109,71±11,21	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,95±1,01	5,57±0,89	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,4±1,89	2,4±1,11	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,6±1,08	3,21±1,05	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,28	1,38±0,92	>0,05
НБА _{1с} %	6,9±0,78	7,2±1,15	>0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	364±69,85	392±61,68	>0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	8,9±3,9	9,1±4,23	>0,05
СОЭ, мм/ч	14,3±7,13	15,5±10,02	>0,05

мент начала исследования (табл. 2). Продолжительность наблюдения составила 24 недели.

Результаты

Влияние фенофибрата на метаболизм липидов

В основной группе через 6 месяцев терапии микро-низированным фенофибратом отмечалось достоверное улучшение показателей общего холестерина ($p=0,019$), триглицеридов ($p=0,001$), ЛПВП ($p=0,000008$), ЛПОНП ($p=0,0004$) и индекса атерогенности ($p=0,001$). Динамика показателей липидного обмена отражена на рис. 3.

Влияние фенофибрата на плазменные уровни воспалительных цитокинов и маркеров воспаления

Согласно полученным данным, на фоне приема микро-низированного фенофибрата в дозе 145 мг/сут в течение 6 мес отмечалось достоверное улучшение показателей, характеризующих хроническое воспаление.

За 24 недели исследования на фоне приема фенофибрата в дозе 145 мг/сут уровень ФНО- α снизился с $9,6\pm3,68$ до $8,1\pm3,02$ пг/мл ($p<0,05$), тогда как в группе сравнения уровень ФНО- α недостоверно вырос с $8,75\pm2,22$ до $9,26\pm2,61$ пг/мл ($p>0,05$).

Через 6 месяцев в основной группе уровень ИЛ-6 снизился с $3,3\pm1,69$ до $2,7\pm1,28$ пг/мл ($p<0,05$), в группе сравнения достоверных изменений данного показателя не отмечалось.

Уровень СРБ на фоне приема фенофибрата снизился с $5,6\pm3,63$ до $3,1\pm2,34$ мг/л ($p<0,05$), в группе сравнения уровень СРБ недостоверно вырос ($p>0,05$). На рис. 4 отражена динамика уровня воспалительных маркеров в основной группе.

Уровень ИЛ-1 находился ниже порога определения у всех пациентов и статистической обработке не поддавался.

Влияние фенофибрата на показатели гемокоагуляции

За период наблюдения в основной группе фибриноген снизился с $4,1\pm0,59$ до $3,4\pm0,71$ г/л ($p<0,05$), у пациентов, не получавших фенофибрат, уровень фибриногена недостоверно увеличился ($p>0,05$).

Влияние фенофибрата на уровень мочевой кислоты

На фоне приема фенофибрата средний уровень мочевой кислоты снизился с $364\pm69,85$ до $296,8\pm87,3$ мкмоль/л ($p<0,05$), в группе сравнения уровень мочевой кислоты недостоверно увеличился с $395,05\pm61,68$ до $400,61\pm63,49$ мкмоль/л ($p>0,05$).

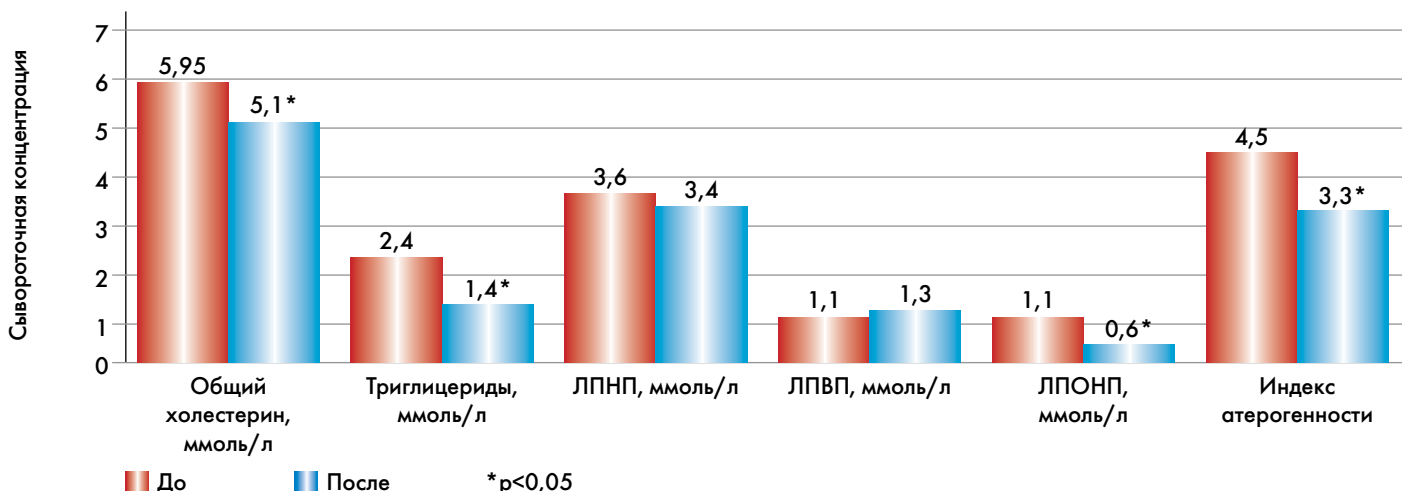


Рис. 3. Динамика показателей липидного обмена на фоне приема фенофибрата в течение 6 мес.

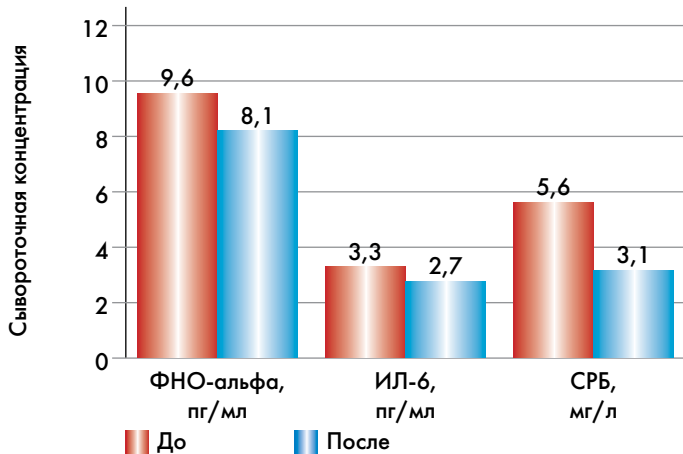


Рис. 4. Динамика уровня воспалительных маркеров на фоне приема фенофибрат в течение 6 мес.

Влияние фенофибрат на показатели окислительного стресса

На фоне приема фенофибрат уровень ТБК активных продуктов недостоверно снизился с $3,1 \pm 0,89$ до $2,6 \pm 1,21$ мкмоль/л ($p=0,765$), в группе сравнения уровень ТБК активных продуктов увеличился с $3,22 \pm 1,05$ до $4,07 \pm 2,4$ мкмоль/л ($p=0,344$).

Влияние фенофибрат на показатели гликемии

Ни в одной из групп не отмечалось достоверных изменений HbA_{1c} и гликемии натощак ($p>0,05$).

Влияние фенофибрат на состояние периферической нервной системы (ЭНМГ, шкалы TSS и NIS-LL)

По данным ЭНМГ нижних конечностей в основной группе на фоне приема фенофибрат в дозе 145 мг/сут наблюдалось достоверное увеличение М-ответа *n. extensor digitorum brevis* с $5,25 \pm 2,31$ мВ до $6,3 \pm 3,14$ мВ ($p<0,05$).

Также на фоне терапии фенофибратом наблюдалось снижение позитивной неврологической симптоматики по данным шкалы TSS с $9,55 \pm 1,53$ до $7,28 \pm 1,26$ ($p=0,005$) и негативной неврологической симптоматики по данным шкалы NIS-LL с $10,12 \pm 2,05$ до $8,24 \pm 1,68$.

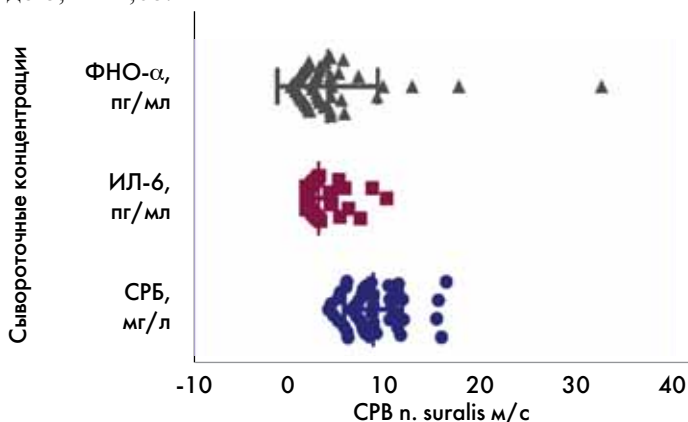


Рис. 5. Корреляция уровня воспалительных цитокинов с данными ЭНМГ.

Таблица 3

Изменения воспалительных маркеров и метаболических параметров в процентном отношении		
Показатель	Дельта, %	p
Общий холестерин	-14,3	$p<0,05$
ЛПВП	+18,2	$p<0,05$
ЛПНП	-5,6	$p>0,05$
ЛПОНП	-45,5	$p<0,05$
Триглицериды	-41,7	$p<0,05$
ФНО- α	-15,6	$p<0,05$
ИЛ-6	-18,2	$p<0,05$
Фибриноген	-17,0	$p<0,05$
СРБ	-44,6	$p<0,05$
МАД (ТБКАП)	-18,6	$p>0,05$
Мочевая кислота	-18,6	$p<0,05$

Корреляционный анализ

При статистической обработке первоначальных данных была выявлена отрицательная корреляция средней силы ($r=-0,34$) между скоростью распространения возбуждения по *n. suralis* S1-S2 и ФНО- α ($p=0,01$), также наблюдалась отрицательная корреляция средней силы ($-0,37$) между СРВ по *n. suralis* S1-S2 и ИЛ-6 ($p=0,007$), отрицательная корреляция средней силы ($-0,34$) между СРВ по *n. suralis* S1-S2 и СРБ ($p=0,01$). Чем выше был уровень воспалительных маркеров, тем медленнее проводился импульс по данному нерву (рис. 5). Уровень фибриногена отрицательно коррелировал ($-0,35$) со скоростью распространения возбуждения (СРВ) по *n. extensor digitorum brevis* на уровне колена ($p=0,01$).

В динамике в основной группе на фоне приема фенофибрат наблюдалась достоверная отрицательная корреляция ($-0,46$) между изменением концентрации СРБ и изменением скорости распространения возбуждения по *n. suralis* S1-S2 ($p<0,05$) и СРВ по отрезку предплюснголовка малоберцовой кости *n. extensor digitorum brevis* ($-0,48$), то есть чем сильнее на фоне терапии снижался СРБ, тем выше становилась сенсорная и моторная СРВ (рис. 6).

Обсуждение

В проведенном исследовании была изучена роль хронического воспаления в развитии диабетической

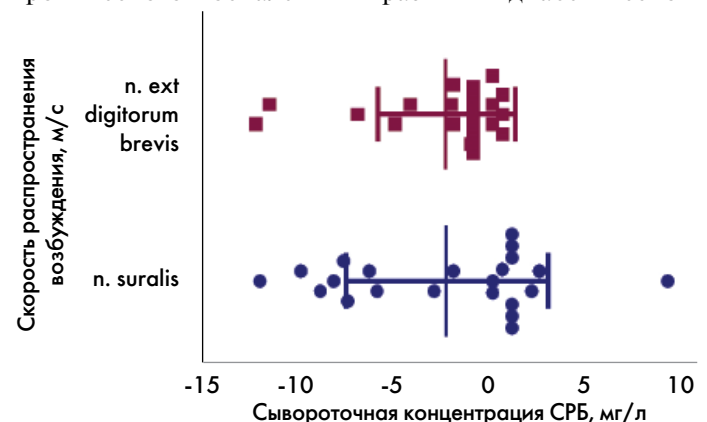


Рис. 6. Корреляция динамики уровня СРБ со скоростью распространения возбуждения в нижних конечностях.

нейропатии. Результаты, полученные у 60 пациентов с СД2, подтверждают наличие взаимосвязи между показателями, характеризующими хроническое воспаление, и функциональным состоянием периферической нервной системы.

Исходно у пациентов, включенных в исследование, наблюдалось повышение средних значений ФНО- α и СРБ по сравнению с референсными интервалами (0–8,1 пг/мл и 0–5 мг/л соответственно), что указывает на наличие хронического неспецифического воспаления в организме пациентов с СД2. Кроме того, была обнаружена достоверная отрицательная корреляция между скоростью распространения возбуждения по *n. suralis* S1-S2 и уровнями ФНО- α ($r=-0,34$), ИЛ-6 ($r=-0,37$) и СРБ ($r=-0,34$), что вкуче с данными, полученными в ходе других исследований, свидетельствует о влиянии хронического неспецифического воспаления на развитие диабетической нейропатии. Для коррекции уровня воспалительных маркеров был использован микронизированный фенофибрат в дозировке 145 мг/сут. На фоне приема данного препарата в течение 24 недель наблюдалось достоверное снижение уровней ФНО- α , ИЛ-6, СРБ. При этом концентрация ФНО- α и СРБ спустя 6 мес оказалась в пределах референсных значений. Также на фоне приема фенофибрата наблюдалось достоверное улучшение состояния периферической нервной системы по данным электронейромиографии и шкалам оценки позитивной и негативной неврологической симптоматики (TSS и NIS-LL).

При анализе данных в основной группе была обнаружена достоверная отрицательная корреляция средней силы между конечными разностями уровня СРБ и изменением скорости распространения возбуждения по *n. suralis* S1-S2 и отрезку предплюсна-головка малоберцовой кости *n. extensor digitorum brevis*, что косвенно

свидетельствует в пользу того, что именно коррекция уровня воспалительного маркера приводила к улучшению проводимости нервных импульсов по сенсорным и моторным волокнам.

Из плейотропных эффектов фенофибрата, наблюдаемых в основной группе, представляют интерес снижение уровня мочевой кислоты ($p<0,05$), фибриногена ($p<0,05$) и МАД (ТБКАП) ($p>0,05$). Однако достоверных корреляций между этими показателями и функциональным состоянием периферической нервной системы обнаружено не было.

Выводы

- 1) У пациентов с СД выявлено повышение содержания маркеров воспаления и их взаимосвязь с нарушением проведения возбуждения по данным ЭНМГ.
- 2) Терапия микронизированным фенофибратом в течение 6 мес приводила к снижению уровней воспалительных маркеров и провоспалительных цитокинов, улучшала показатели липидного и пуринового обмена, что потенциально замедляет развитие поздних осложнений СД.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии двойственности (конфликта) интересов, связанных с изложенными в статье данными.

Исследование проведено на личные средства авторского коллектива при поддержке Кафедры эндокринологии и диabetологии ГБОУ ДПО РМАПО и Кафедры медицинской биофизики ФФМ ГБОУ ВПО МГУ им М.В. Ломоносова.

Список литературы

1. Solomon T. Epidemiology and etiology of diabetic peripheral neuropathies. *Advanced Studies in Medicine* 2004;4(10G):1014–1021.
2. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *BJN* 2004;92(03):347. doi: 10.1079/BJN20041213
3. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *Clin. Invest.* 2006;116(8):1793–1801. doi: 10.1172/JCI29069
4. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF- α - and Obesity-Induced Insulin Resistance. *Science* 1996;271(5249):665–670. doi: 10.1126/science.271.5249.665
5. Ritchie SA, Ewart M, Perry CG, Connell JMC, Salt IP. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. *Clin Sci (Lond)* 2004;107(6):519–532. doi: 10.1042/CS20040190
6. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-Resistant Offspring of Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004;350(7):664–671. doi: 10.1056/NEJMoa031314
7. Roopakala MS, Pawan HR, Krishnamurthy U. Evaluation of high sensitivity C-reactive protein and glycosylated hemoglobin levels in diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(2):286–289. PMID: 22382220
8. Nguyen DV, Shaw LC, Grant MB. Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Front Endocrinol* 2012. doi: 10.3389/fendo.2012.00170
9. Yu L, Yang X, Hua Z, Xie W. Serum levels of pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with peripheral neuropathic pain and the correlation among them. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(7):469–471. PMID: 19567096
10. Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2157–2163. doi: 10.1210/jc.2008-2385
11. Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, Demetriou M, Papazoglou D, Gioka T, et al. Peripheral Neuropathy is Associated With Increased Serum Levels of Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus. *Angiology* 2011;62(4):291–295. doi: 10.1177/0003319710394164
12. Purwata T. High TNF- α plasma levels and macrophages iNOS and TNF- α expression as risk factors for

- painful diabetic neuropathy. JPR 2011;4:169–75. doi: 10.2147/JPR.S21751
13. Herder C, Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, et al. Association of Subclinical Inflammation with Polyneuropathy in the Older Population: KORA F4 study. *Diabetes Care* 2013;36(11):3663–3670. doi: 10.2337/dc13-0382
 14. Аметов АС, Лысенко МА. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 463–464 с. [Ametov AS, Lysenko MA. Type 2 diabetes mellitus. Problems and Solutions. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 463–464 p.]
 15. Koh KK, Han SH, Quon MJ, Yeal Ahn J, Shin EK. Beneficial Effects of Fenofibrate to Improve Endothelial Dysfunction and Raise Adiponectin Levels in Patients With Primary Hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 2005;28(6):1419–1424. doi: 10.2337/diacare.28.6.1419
 16. Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F, et al. The Reduction of Inflammatory Biomarkers by Statin, Fibrate, and Combination Therapy Among Diabetic Patients With Mixed Dyslipidemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48(2):396–401. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.009
 17. Wu T, Ou H, Chou C, Hsiao S, Lin C, Kao PC. Decrease in inflammatory cardiovascular risk markers in hyperlipidemic diabetic patients treated with fenofibrate. *Ann Clin Lab Sci* 2007;37(2):158–166. PMID: 17522372
 18. Поленова НВ, Ваулин НА, Масенко ВП, Явелов ИС, Грацианский НА. Розувастатин и фенофибрат у больных сахарным диабетом 2-го типа с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности: изменения липидного состава крови и маркеров воспаления. *Кардиология* 2009;(2): 9–14. [Polenova NV, Vaulin NA, Masenko VP, Javelov IS, Gracianskij NA. Rosuvastatin and Fenofibrate in Patients with Diabetes and Low High Density Lipoprotein Cholesterol: Comparison of Changes of Lipid Levels and Some Markers of Inflammation. *Kardiologija*. 2009;(2):9–14. Available from: <http://www.athero.ru/Polenova-N2-2009.htm>]
 19. Belfort R, Berria R, Cornell J, Cusi K. Fenofibrate Reduces Systemic Inflammation Markers Independent of Its Effects on Lipid and Glucose Metabolism in Patients with the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95(2):829–836. doi: 10.1210/jc.2009-1487
 20. Ghani RA, Yaakob IB, Wahab NA, Zainudin S, Mustafa N, Sukor N, et al. The influence of fenofibrate on lipid profile, endothelial dysfunction, and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with typical and mixed dyslipidemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2013;7(5):446–453. doi: 10.1016/j.jacl.2013.04.004
 21. Батрак ГА, Мясоедова СЕ, Келеш ОИ. Нелипидные эффекты микронизированного фенофибрата у больных сахарным диабетом 2 типа с атерогенной дислипидемией. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2013;18(3):45–49. [Batrak GA, Mjasoedova S E, Kelesh OI. Nonlipid effects of micronized phenofibrate in patients with type 2 diabetes with atherogenic dyslipidemia. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2013;18(3):45–49. Available from: <http://vestnik-ivgma.ru/attachments/151?locale=ru>]

Аметов Александр Сергеевич

Прудникова Марина Александровна

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

E-mail: diabetes-mellitus@yandex.ru