

# Добезилат кальция как ранний ангиопротектор при диабетических микроангиопатиях

К.м.н. Е.Ю. Мурашко

Многопрофильный клинико-диагностический центр «Клиника ТрастМед», Москва

## РЕЗЮМЕ

Микроангиопатии — наиболее часто встречающиеся осложнения у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД). В связи с поздней диагностикой СД, что нередко, у большого числа пациентов уже имеются как микро-, так и макрососудистые осложнения. Наиболее часто встречающимся и крайне инвалидизирующим осложнением СД является диабетическая ретинопатия. Патогенез диабетической ретинопатии носит мультифакторный характер и включает в себя: изменение в сосудистой стенке, что ведет к увеличению проницаемости и ломкости сосудов, нарушение кровообращения в сетчатке с образованием микрокровоизлияний и окклюзий и, как следствие, неоваскуляризацию и фиброз сетчатки с формированием вторичной неоваскулярной глаукомы и риском отслойки сетчатки. С целью лечения и профилактики микроангиопатий при СД успешно применяется препарат добезилат кальция, который имеет доказанно выраженную ангиопротективную активность. Его действие обусловлено уменьшением проницаемости сосудистой стенки, препятствием апоптозу клеток, что предотвращает изменения проницаемости мембран и фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а также адгезию лейкоцитов к стенкам сосудов сетчатки и эндотелиоцитам и приводит к нормализации уровня белков, что в конечном итоге помогает сохранить целостность гематоретинального барьера. Также добезилат кальция подавляет перекисное окисление липидов, уменьшает агрегацию тромбоцитов и снижает уровень фибриногена, тем самым положительно влияя на реологические свойства крови. По данным исследований, на фоне раннего назначения добезилата кальция отмечается как ангиопротективный эффект по отношению к диабетическим ангиопатиям (в т. ч. диабетической нефропатии и диабетической полинейропатии), так и регресс уже имеющихся микрососудистых осложнений.

**Ключевые слова:** добезилат кальция, микроангиопатия, ангиопротекция, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, полинейропатия.

**Для цитирования:** Мурашко Е.Ю. Добезилат кальция как ранний ангиопротектор при диабетических микроангиопатиях // РМЖ. 2017. № 22. С. 1629–1634.

## ABSTRACT

Calcium dobesilate as an early angioprotector in diabetic microangiopathies

Murashko E.Yu.

The multidisciplinary clinical diagnostic center «Clinic TrastMed», Moscow

Microangiopathies are the most common complications in patients with diabetes mellitus (DM). Often in connection with the late diagnosis of diabetes, a large number of patients already have both micro- and macrovascular complications. The most common and extremely disabling complication of diabetes is diabetic retinopathy. The pathogenesis of diabetic retinopathy has a multifactor character and includes a change in the vascular wall, which leads to an increase in the permeability and fragility of blood vessels, a violation of blood circulation in the retina with the formation of microbleedings and occlusions and, as a result, leads to neovascularization and retinal fibrosis with the formation of secondary neovascular glaucoma and the risk of retinal detachment. Calcium dobesilate with a proven pronounced angioprotective activity is successfully used for the treatment and prevention of microangiopathies in DM. Its effect is based on reducing the permeability of the vascular wall, inhibiting the apoptosis of cells that prevents changes the membrane permeability, and DNA fragmentation, as well as adhesion of leukocytes to the walls of the retinal vessels and endotheliocytes and normalization of the level of proteins, which ultimately helps to maintain integrity hematorretinal barrier. Similarly, calcium dobesilate suppresses lipid peroxidation, reduces platelet aggregation and reduces the level of fibrinogen, thereby positively affecting the rheological properties of the blood. According to studies, the early appointment of calcium dobesilate provides both an angioprotective effect with respect to diabetic angiopathies (including diabetic nephropathy and diabetic polyneuropathy), and the regression of already existing microvascular complications.

**Key words:** calcium dobesilate, microangiopathy, angioprotection, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, polyneuropathy.

**For citation:** Murashko E.Yu. Calcium dobesilate as an early angioprotector in diabetic microangiopathies // RMJ. 2017. № 22. P. 1629–1634.

## Введение

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний эндокринной системы в мире. При этом количество больных диабетом прогрессивно растет, в т. ч. и за счет увеличения продолжительности жизни. Так, в 1975 г. СД занимал 17-е место среди причин летального исхода, в конце 1980-х гг. СД не входил в список первых 20 причин смертности. В настоящее время СД занима-

ет в этом списке 3-ю позицию после онкологических заболеваний и патологии сердечно-сосудистой системы.

В 1990 г. в мире, по статистике, насчитывалось 80 млн человек, страдающих СД. В 2000 г. эта цифра удвоилась — до 160 млн человек, больных СД. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. рост заболеваемости СД до 300 млн человек ожидался только к 2025 г. Однако количество заболевших СД по годам распредел-

лось следующим образом: в 2003 г. – 194 млн новых случаев СД, в 2010 г. – 285 млн, в 2011 г. – 366 млн. 50% от всех страдающих СД — это жители Китая, Индии, США, России и Германии. По данным ВОЗ, в России на начало 2000 г. 8 млн человек страдали СД (по статистике – всего 2 млн). К 2025 г., по прогнозам ВОЗ, таких больных будет 13,2 млн человек, что составляет 11,5% от взрослого работоспособного населения. 90% из них страдают ожирением.

Также есть свои нюансы распространенности СД в разных возрастных категориях: пациенты старше 75 лет – 15%, 60–74 лет – 17,3%, 40–59 лет – 7,9%, 20–39 лет – 2,1%. По данным ВОЗ, каждые 7 секунд диагностируют 2 новых случая СД, и 1 человек умирает от того или иного его осложнения. По прогнозам специалистов, в следующие 10 лет количество смертных случаев от СД увеличится больше чем на половину, а к 2030 г. во всем мире СД станет основной причиной смерти. В связи с этим 20 декабря 2006 г. на Генеральной ассамблее Организации Объединенных Наций принята резолюция о признании СД неинфекционной эпидемией XXI в.

Как известно, СД страшен не столько своими субъективными проявлениями (клинические признаки декомпенсации, в первую очередь, углеводного обмена: сухость слизистых, кожный зуд, полидипсия, полиурия и т. д.), сколько развитием, иногда стремительным, микро- и макрососудистых осложнений.

К сожалению, особенности протекания СД таковы, что болезнь развивается исподволь, без ярких клинических проявлений. Часто пациенты обращаются к узким специалистам «неэндокринологического» профиля с различными жалобами, являющимися проявлением уже микро- и макрососудистых осложнений. К этому стоит добавить, что 75% пациентов, страдающих СД 2-го типа, имеют повышенные цифры артериального давления. Сочетание СД и артериальной гипертензии (АГ) является крайне неблагоприятным и сопровождается следующим:

- риск инфаркта миокарда (ИМ) возрастает в 5 раз;
- смертность после перенесенного ИМ увеличивается в 6 раз;
- риск острого нарушения мозгового кровообращения увеличивается в 8 раз.

Как отсутствие компенсации углеводного обмена, так и АГ влекут за собой развитие таких осложнений, как микроангиопатия, в т. ч. диабетическая ретинопатия. У 95% пациентов с СД через 15 лет от дебюта (а не от момента установления официального диагноза СД) заболевания развивается поражение глаз. СД является ведущей причиной слепоты у лиц 24–70 лет [1], в 40–45% случаев – причиной всех нетравматических ампутаций нижних конечностей. Кроме того, происходят нарушения формирования плода в 27% случаев беременности у женщин, страдающих СД 1-го типа.

Как уже было сказано выше, в большинстве случаев СД (в основном, разумеется, 2-го типа) диагностируется на стадии развития поздних сосудистых осложнений. Так, примерно у 1/3 пациентов на момент постановки диагноза СД имеются макрососудистые осложнения в виде диабетической ретинопатии. Еще 1/3 от этого числа имеют угрозу потери зрения в связи с наличием макулярного отека или пролиферативной, т. е. необратимой, стадии диабетической ретинопатии. Так как зрение является одним из важнейших чувств человека для адаптации в окружающем мире, утрата этой функции приводит к глубокой инвалидизации, снижению качества жизни. Также это при-

водит к ухудшению компенсации углеводного обмена, т. к. пациенту со сниженным зрением сложнее контролировать свое основное заболевание. Как следствие, отсутствие компенсации приводит к ухудшению течения микрососудистых осложнений СД.

Обратимся к экономической стороне проблемы СД. Лечение СД 2-го типа, впервые выявленного, без осложнений, в 2014 г. составляло 58 тыс. руб. в год, сердечно-сосудистых осложнений на фоне СД – 158 тыс. руб., а СД уже с множественными тяжелыми осложнениями – 462 тыс. руб. Таким образом, до 25% бюджета здравоохранения тратится на лечение пациентов с СД, причем 90% этой суммы идет на лечение осложнений СД [2]. Встает закономерный вопрос о мерах с целью раннего выявления и предупреждения сосудистых нарушений у пациентов с СД, его профилактики.

Рассмотрим патогенез ретинопатии как одного из наиболее часто встречающихся и крайне инвалидирующих осложнений СД.

### **Диабетическая ретинопатия**

Диабетическая ретинопатия имеется у 85% больных с СД 1-го типа с 20-летним стажем заболевания, в среднем она диагностируется у 40% всех пациентов с СД 1-го типа, из них у 2–4% разовьется слепота.

20% пациентов с СД 2-го типа на момент постановки диагноза уже имеют явления ретинопатии той или иной степени выраженности. В связи с тем, что развитие ретинопатии патогенетически связано с длительностью течения основного заболевания, качеством компенсации углеводного обмена и АГ, ретинопатия часто сочетается с нефропатией [3].

Существует 3 клинических стадии диабетической ретинопатии, из которых обратимой считается только 1-я, непролиферативная, 2-я и 3-я стадии (препролиферативная и пролиферативная соответственно) уже являются необратимыми.

Ранние стадии диабетической ретинопатии протекают бессимптомно, соответственно, у пациента нет жалоб и повода обратиться к врачу. Тем более что в подавляющем большинстве случаев основное заболевание – СД в этот момент еще не диагностировано, т. е. один из решающих факторов профилактики сосудистых осложнений – уровень гликемии в пределах целевых значений – остается за пределами желаемых параметров.

Как показал ряд клинических и эпидемиологических исследований, проведенных за последние десятилетия, наиболее значимыми факторами риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии являются не только уровень гликемии и степень компенсации АГ, но и тип СД и стаж заболевания. Дополнительными критериями, являющимися факторами риска для прогрессирования диабетической ретинопатии, являются микроальбуминурия (как проявление микроангиопатии) и дислипидемия [4, 5].

Зная факторы риска развития и прогрессирования диабетической микроангиопатии в частности и всех ангиопатий в целом, делаем вывод: для предотвращения этих процессов нужно устранить или свести к минимуму все провоцирующие факторы. Однако не всегда удается достичь всех целевых значений по всем направлениям. Следовательно, к терапии необходимо подключать препарат с непосредственным воздействием на механизм развития диабетической ретинопатии.

### Патогенез диабетической ретинопатии

Микроаневризмы являются одним из ранних изменений структуры глазного дна при СД, наряду с расширением вен, их извитостью, появлением геморрагий, очагов твердого и мягкого экссудата, зон ишемии сетчатки, макулопатии. Механизм развития микроаневризм следующий: перициты, с которыми контактируют эндотелиальные клетки, составляющие микрососуды сетчатки, продуцируют белки, поддерживающие просвет капилляров и скорость кровотока на постоянном уровне. Это взаимодействие поддерживает соответствующую проницаемость сосудов [6]. Данное равновесие нарушается при СД. Селективная дегенерация перицитов, окружающих эндотелиальную стенку и регулирующих тонус сосудистой стенки, является ранним признаком этого дисбаланса. Уменьшение их количества сопровождается снижением тонуса капилляров, что в свою очередь приводит к расширению сосудов, развитию микроаневризм и дальнейшему прогрессированию диабетической ретинопатии (рис. 1).

Помимо этого, в настоящее время имеется большое количество данных, свидетельствующих о важной роли хронического воспаления в патогенезе диабетической ретинопатии [7, 8]. Активация воспалительного механизма наряду с путями метаболизма, вызванными гипергликемией (метаболизм полиола и гексозаминовый путь метаболизма, окислительный стресс и другие продукты усиленного гликозилирования), приводит к повреждению нервной сетчатки глаза (нейродегенерация сетчатки) и в капиллярном слое, расположенном на внутренней сетчатке (микроангиопатическое повреждение). В настоящее время считается, что именно нейродегенерация является более ранним признаком развития диабетической ретинопатии [9, 10]. Нейродегенерация сопровождается дисфункцией глии и апоптозом нейронов, а увеличение проницаемости гематоретикулярного барьера, нарушение микрососудистой гемодинамики и вазорегрессия (утрата перицитов и повреждение эндотелия) характеризуют ранние аномалии микроциркуляции [11].

Сосудистые изменения при СД играют важную роль в развитии ДР и возникают вследствие изменения сосуди-

стой стенки, повышения проницаемости и микроокклюзии ретинальных сосудов (рис. 2).

С учетом многофакторности патогенеза диабетической ретинопатии при принятии решения о ее лечении и ангиопротекции выбирать следует препарат с медикаментозным воздействием, направленным на блокирование патологических пусковых механизмов, обуславливающих развитие сосудистых изменений. Одним из таких лекарственных средств является добезилат кальция. Он зарегистрирован под торговой маркой Докси-Хем в Сербии в 1991 г. С 2001 г. добезилат кальция официально зарегистрирован в России. Препарат с 2006 г. включен в стандарт медицинской помощи для больных с диабетической ретинопатией, рекомендован национальным руководством «Офтальмология» для использования у таких пациентов. Добезилат кальция входит в первую десятку назначений офтальмологов при диабетической ретинопатии.

### Механизм действия добезилата кальция

Добезилат кальция является многофакторным препаратом (рис. 3). На фоне его приема значительно уменьша-



ется проницаемость капилляров за счет уменьшения активных форм кислорода. Кроме того, добезилат кальция подавляет окислительный стресс в стенках сосудов, предотвращает нарушение целостности гематоретинального барьера за счет нормализации уровня белков, отвечающих за формирование плотных межклеточных контактов, и ослабление адгезии лейкоцитов к стенкам сетчатки и эндотелиоцитам [12].

Антиоксидантная активность и восстанавливающая способность добезилата кальция проявляются во взаимодействии с токсичным супероксид-анионом радикалом  $O_2^-$ , т. е. он является «сборщиком» свободных радикалов, по своим свойствам напоминая супероксиддисмутазу [13]. В эритроцитах человека добезилат кальция подавляет перекисное окисление липидов, препятствует апоптозу клеток, предотвращая изменение проницаемости мембран и фрагментацию ДНК. Кроме того, на фоне приема добезилата кальция заметно увеличивается содержание глутатиона, в результате чего происходит резкое ослабление процессов перекисного окисления липидов. Увеличение содержания глутатиона является следствием повышения активности ферментов, участвующих в его образовании (глутатион-S-трансферазы и, в меньшей степени,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы) на фоне приема добезилата кальция. Все эти воздействия свидетельствуют о наличии у обсуждаемого препарата выраженной антиоксидантной активности, проявляющейся в первую очередь в отношении мононуклеарных клеток периферической крови [14].

Еще одним важным свойством добезилата кальция является его способность повышать активность синтеза оксида азота. Оксид азота, относясь к свободным радикалам, опосредует расслабление гладкомышечных клеток крупных сосудов. Ряд сосудистых аномалий при СД вызван именно подавлением синтеза оксида азота.

Также добезилат кальция является эффективным ингибитором VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – фактор роста эндотелия сосудов), который способствует пролиферации эндотелиальных клеток и повышению сосудистой проницаемости при СД, благодаря чему подавляется хориоидальный ангиогенез [15].

Препарат влияет на реологические свойства крови, увеличивая ее текучесть за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и снижения уровня фибриногена. Это влияние имеет большое значение при СД, когда повышается вяз-

кость крови, что обуславливает ее стаз (особенно в капиллярах и посткапиллярных венулах), которые поражаются уже на ранних стадиях диабетической микроангиопатии.

### Фармакокинетика добезилата кальция

Относительно медленно адсорбируется из ЖКТ. Стах в плазме после приема внутрь достигается через 5–6 ч. Связывание с белками плазмы составляет 20–25%. Не проникает через ГЭБ. Выводится полностью через 24 ч: 50% – почками и 50% – кишечником. Период полувыведения – 5 ч.

### Клинические данные

Как было сказано, добезилат кальция воздействует на множество факторов патогенеза диабетической ретинопатии. Исследования, посвященные этому препарату, продолжаются. Но уже известно, что клинические эффекты воздействия добезилата проявляются следующим образом [11, 16–18]:

- улучшение состояния глазного дна, положительная динамика состояния сетчатки;
- уменьшение числа микроаневризм;
- уменьшение количества и частичное рассасывание интратретинальных кровоизлияний;
- уменьшение количества и величины мягких экссудатов;
- уменьшение отека сетчатки.

Эффективность добезилата кальция зависит от длительности лечения и, что немаловажно, сроков его начала. Было доказано, что действие препарата максимально выражено на самых ранних стадиях диабетической ретинопатии. В одном из многочисленных исследований был установлен значительный эффект препарата в отношении ограничения и появления геморрагий и общего прогрессирования диабетической ретинопатии [11, 19].

Применение добезилата кальция рекомендовано стандартом для лечения больных диабетической ретинопатией. Результаты исследований, проведенные в России и зарубежных странах, свидетельствуют о том, что препарат эффективен и безопасен при лечении пациентов с указанной нозологией. Наиболее эффективно назначение препарата в комплексной терапии ИСД на самых ранних стадиях диабетической ретинопатии с целью предупреждения дальнейшего проявления заболевания и регресса уже имеющихся изменений [20].

Клиническая эффективность раннего назначения добезилата кальция была доказана во многих клинических исследованиях. Подтверждались стабилизация гематоретинального барьера, предотвращение или замедление прогрессирования до более поздних стадий (тяжелая непролиферативная или пролиферативная ретинопатия), таким образом, снижалась потенциальная потребность в дорогих методах лечения, например, в фотолазерокоагуляции сетчатки [22]. Относительно прогрессирования ранних стадий диабетической ретинопатии эффект от приема кальция добезилата был продемонстрирован во многих исследованиях. Нам бы хотелось коснуться некоторых из них.

Так, в исследовании Leite E.V. et al. [23] оценивалось влияние добезилата кальция на изменения гематоретинального барьера у пациентов с СД 2-го типа с минимальными проявлениями ретинопатии или ее отсутствием. В исследовании участвовал 41 человек. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я получала кальция добезилат перорально в суточной дозе 2000 мг (по 2 капсулы по



Рис. 3. Механизм действия добезилата кальция

500 мг 2 р./сут), 2-я – плацебо. Исследование длилось 12 мес. По окончании работы было показано, что длительный прием добезилата кальция не только безопасен, но и способствует предотвращению просачивания через поврежденный гематоретинальный барьер.

В другом исследовании, проведенном Ribeiro M.L. et al. вместе с группой ученых [24], также оценивалась проницаемость гематоретинального барьера. В исследовании приняли участие 194 пациента (при завершении – 137). Период наблюдения составил 2 года. Авторы пришли к выводу, что более длительный прием добезилата кальция в дозе 2000 мг/сут продемонстрировал более высокую активность предотвращения повреждения гематоретинального барьера, независимо от степени контроля углеводного обмена. Также при дальнейшем анализе данных выявлены значительные изменения по сравнению со стартовой до финишной точки в отношении динамики кровоизлияний ( $p = 0,029$ ), стадии диабетической ретинопатии ( $p = 0,006$ ) и микроаневризм ( $p = 0,013$ ). Также это исследование доказало, что кальция добезилат характеризуется сбалансированным соотношением «риск/польза».

Систематический обзор и метаанализ опубликованных результатов исследований эффективности и безопасности кальция добезилата при ДР (в т. ч. рандомизированных) с 1975 по 2013 г. показали, что длительное применение препарата уменьшает число ретинальных микроаневризм, очагов кровоизлияний и экссудатов, снижает вязкость плазмы крови, а также уровни холестерина и ВГД [25].

В заключение хотелось бы остановиться на результатах исследования, проведенного в Волгоградском ГМУ совместно с ГУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3» [21]. В данном исследовании оценивалась эффективность добезилата кальция не только в аспекте влияния на диабетическую ретинопатию и реологические свойства крови, но и на функцию почек (в частности, влияние на микроальбуминурию (МАУ)), выраженность диабетической полинейропатии). По результатам исследования, в котором участвовали 65 пациентов в возрасте 40–65 лет с диагнозом СД 2-го типа в сочетании с АГ и наличием микроангиопатий, были получены следующие результаты: через 24 нед. терапии добезилатом кальция в дозе 1500 мг/сут (по 500 мг 3 р./сут) произошло достоверное улучшение функционального состояния почек в обеих группах, что проявилось положительной динамикой показателей микроальбуминурии (снижение в 1,9–2,9 раза) и функционального резерва почек (в 1,8 раза). При этом эффект добезилата кальция в наибольшей степени проявлялся при МАУ менее 100 мг/сут, снижение показателей достигло 48,5% по сравнению с 28,4% у пациентов с уровнем МАУ более 100 мг/сут.

Таким образом, в этом исследовании были впервые продемонстрированы не только ангиопротективное действие препарата, но и его нефропротективные свойства. А тот факт, что в группе с МАУ менее 100 мг/мин показатели были лучше, лишний раз говорит в пользу более раннего подключения добезилата кальция к комплексной терапии пациентов с СД.

При оценке в той же группе пациентов проявлений диабетической полинейропатии также получена небольшая положительная достоверная динамика в виде уменьшения болевого синдрома по различным шкалам, но в случае выраженных изначальных симптомов полинейропатии этой динамики не было. Однако в группе, принимавшей добе-

## БОЛЕЕ 15 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ



### МНОГОЕ МЕНЯЕТСЯ – ПРОВЕРЕННОЕ ОСТАЕТСЯ

# ДОКСИ-ХЕМ®



кальция добезилат капсулы 500 мг № 30

- ✓ Оказывает наиболее выраженное действие на ранних стадиях диабетической ретинопатии<sup>1,2</sup>
- ✓ Снижает повышенную проницаемость сосудов
- ✓ Улучшает микроциркуляцию
- ✓ Рекомендован национальным руководством «Офтальмология»<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Leite E.B. et al. Int. Ophthalmol. 1990 Mar; 14(2):81-8.

<sup>2</sup>Ribeiro M.L. et al. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006 Dec; 244(12):1591-600.

<sup>3</sup>Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014-736 с.

зилат кальция, не было ни одного случая ухудшения течения данного осложнения, что свидетельствует о пользе как можно более раннего присоединения добезилата кальция к комплексной терапии СД.

### Заключение

Многочисленными отечественными и зарубежными исследователями достоверно доказаны положительное действие добезилата кальция на реологические свойства крови, наличие несомненного ангиопротективного эффекта, что позволяет ему влиять на состояние сетчатки, течение нефропатии и полинейропатии на самых ранних стадиях. Имеются доказательства регресса уже имеющихся нарушений, в частности при наличии диабетической ретинопатии. Стоит акцентировать внимание на как можно более раннем начале терапии препаратом, в т. ч. и для профилактики микроангиопатий.

Возможность применения добезилата кальция в амбулаторной практике позволяет назначать его на длительный период (как было доказано в многочисленных исследованиях [23–25]) пациентам, имеющим микроангиопатии на фоне СД, и вне стационара.

### Литература

1. Yau J.W.Y., Rogers S.L., Kawasaki R. et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study group. Global prevalence and majority risk of diabetic retinopathy // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. P. 556–564.
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Экономические проблемы сахарного диабета в России. // *Сахарный диабет*. 2000. № 3. С. 56–58 [Dedov I.I., Sunstov Yu.I., Kudrjakova S.V. Economic aspect of diabetes mellitus in Russia // *Diabetes mellitus*. 2000. № 3. P. 56–58 (in Russian)].

Реклама

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебная литература для студентов медицинских вузов. М.: Медицина, 2000. С. 487 [Dedov I.I., Melnicenko G.A., Fadeev V.V. Endocrinology. Educational literature for students of medical Universities. M.: Medicine. 2000. P. 487. (in Russian)].
4. Van Leiden H.A., Dekker J.M., Moll A.C. et al. Blood pressure, lipids and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 1320–1325.
5. Xu J., Wei W.B., Yuan M.X. et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Beijing Communities Diabetes Study. // *Retina*. 2012. Vol. 32. P. 322–329.
6. Knip M. Disease associated autoimmunity and prevention of Diabetes Mellitus // *Ann. Med.* 1997. Vol. 29. P. 447–451.
7. Kern T.S. Contributions of inflammatory processes to the development of early stages of diabetic retinopathy. *Exp. Diabetes Res.*, 2007. 95–103.
8. Tang J., Kern T.S. Inflammatory of diabetic retinopathy // *Prog. Retin Eye Res.* 2011. Vol. 30. P. 343–358.
9. Simo R., Hernandez C. Neurodegeneration in an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications // *Br. J. Ophthalmol.* 2012. Vol. 96. P. 1285–1290.
10. Simo R., Hernandez C. Neurodegeneration in diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives // *Trends Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 25. P. 23–33.
11. Simo R., Ballarina S., Cunha-Vaz J. et al. Non-traditional systemic treatments for diabetic retinopathy: an evidence-based review // *Curr. Med. Chem.* 2015. Vol. 22. P. 2580–2589.
12. Leal E.C., Martins J., Voabil P. et al. Calcium dobesilate in hibit the alterations in tight junction proteins and leukocyte adhesion to retinal endothelial cells induced by diabetes // *Diabetes*. 2010. Vol. 59 (10). P. 2637–2645.
13. Lozovskaia E.I., Kaplunskii G.D., Sapezhinskii I.I. Superoxide dismutase activity and photosensitizing properties of 2,5-dihydroxybenzolsulfonate // *Biofizika*. 1990. Vol. 35 (6). P. 912–916.
14. Graber R., Faren J.C., Fumagalli I. et al. Calcium Dobesilate protects human periphereal blood mononuclear cells oxidation and apoptosis // *Apoptosis*. 1998. Vol. 3(1). P. 41–49.
15. Angulo J., Peir C., Romacho T. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)- induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 667 (1–3). P. 153–159.
16. Соловьева Г.А. Роль Докси-Хем (добезилата кальция) // *PMJ. Клиническая офтальмология*. 2003. № 1. С. 43 [Solovieva G.A. The role of Doxi-Hem (calcium dobesilate) // *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology*. 2003. № 1. P. 43 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.pmj.ru>

Ежегодные декабрьские чтения

# Достижения и перспективы клинической эндокринологии

19 декабря 2017, Москва

### Председатели:

**Петунина Нина Александровна** – профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава Российской Федерации в Центральном Федеральном округе.

**Мкртумян Ашот Мусаелович** – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации.

### В программе конференции:

- Современные рекомендации по ведению сахарного диабета 2 типа
- Гендерные и возрастные особенности лечения сахарного диабета
- Остеопороз как следствие некомпенсированного сахарного диабета
- Одномоментный комплексный подход в лечении диабетической нейропатии
- Особенности течения заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста
- Метаболический тандем: НАЖБП и СД
- Возрастной андрогенный дефицит
- МГТ: мифы и реальность

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

### Регистрация и подробная информация:

[www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru), [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru), или по телефонам: +7 (985) 432-01-26, +7 (916) 567-35-29