

## Энтеральная недостаточность и метаболический синдром: общие нейрогормональные механизмы развития, возможности рациональной их терапии

Я.М. ВАХРУШЕВ, М.В. ЛЯПИНА

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

### Аннотация

Рассматриваются нарушения функционального состояния тонкой кишки при метаболическом синдроме (МС). Основные составляющие каскада обменных нарушений при МС тесно обусловлены изменениями функции тонкой кишки (ТК). В определенной мере это связано с наличием общих нейрогормональных механизмов развития энтеропатии и МС. Приведены физические и лабораторно-инструментальные способы выявления нарушений функции ТК у больных с МС. Особый интерес приобретает терапия МС с позиции восстановления функции ТК. Обсуждаются возможности терапии энтеропатии у больных МС, при этом наступает не только восстановление функций ТК, но и улучшение общих обменных процессов.

*Ключевые слова:* обзор, метаболический синдром, функциональное состояние тонкой кишки, энтеропатия.

## Enteral failure and metabolic syndrome: Common neurohormonal mechanisms of development, possibilities of their rational therapy

Ya.M. VAKHRUSHEV, M.V. LYAPINA

Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Izhevsk, Russia

The paper deals with small bowel (SB) functional disorders in metabolic syndrome (MS). The main components of a cascade of metabolic abnormalities in MS are closely due to SB functional changes. This is associated to some extent with the presence of common neurohormonal mechanisms in the development of enteropathy and MS. The paper gives the physical, laboratory and instrumental methods for identifying SB dysfunctions in patients with MS. Therapy for the latter is of particular interest in the context of SB functional recovery. The authors discuss the possibilities of enteropathy therapy in patients with MS; thus there is not only SB functional recovery, but also improved overall metabolic processes.

*Keywords:* review, metabolic syndrome, small bowel function, enteropathy.

АГ — артериальная гипертония  
ДПК — двенадцатиперстная кишка  
ЖК — желчные кислоты  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИР — инсулинорезистентность  
ЛПВП — липопротеины высокой плотности  
МС — метаболический синдром  
ПЖ — поджелудочная железа

ППП — постпрандиальный период  
С-ВНС — симпатическая часть вегетативной нервной системы  
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа  
СО — слизистая оболочка  
ТК — тонкая кишка  
УГК — уровень глюкозы в крови  
ХС — холестерин

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс глубоких обменных нарушений, сопровождающихся абдоминальным ожирением, артериальной гипертонией (АГ), дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) или нарушением толерантности к глюкозе и сопряженной с ними инсулинорезистентностью (ИР) [1]. Клиническая значимость нарушений, объединенных рамками этого синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие атеросклеротических поражений сосудов, которые по оценкам экспертов ВОЗ, занимают первое место среди причин смерти и инвалидизации населения индустриально развитых стран. МС встречается в России у 25–50% взрослого населения. Распространенность его в 2 раза выше, чем СД, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов роста МС на 50% [2].

### Сведения об авторах:

Вахрушев Яков Максимович — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, заслуженный работник МЗ УР, заслуженный врач РФ

Проблема МС является мультидисциплинарной и наиболее остро стоит в кардиологии, эндокринологии и гастроэнтерологии [3]. В результате комплексных исследований Л.Б. Лазебник и Л.А. Звенигородская [4] выявили патологические изменения пищевода у 72% больных МС, заболевания печени и билиарного тракта у 64%, патологические изменения желудка и двенадцатиперстной кишки у 66%, заболевания поджелудочной железы (ПЖ) у 18%, заболевания толстой кишки у 74%. В последнее время большой интерес вызывает изучение роли тонкой кишки (ТК) в развитии МС, являющейся одним из центральных органов в регуляции обмена веществ [5, 6]. При этом недостаточно изучены остаются особенности гидролизно-резорбционных нарушений в ТК, мало внимания уделяется состоянию моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и коррекции нарушений функционального состояния ТК при МС.

### Контактная информация:

Ляпина Мария Витальевна — к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней; e-mail: marialyapina@yandex.ru

**Общие нейрогормональные механизмы в развитии энтеропатии и МС.** МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [7]. Согласно рекомендациям Международной федерации по диабету (2005), обязательным критерием МС является центральный тип ожирения — окружность талии более 102 см у мужчин, более 88 см у женщин для европеоидной расы [8]. Основной причиной ожирения служит энергетический дисбаланс между избытком поступления энергии в организм в виде пищевых компонентов и ее уменьшенной затратой при невысокой двигательной активности [9]. Изъятие пищеварительных веществ из внешней среды и поступление их во внутреннюю среду организма обеспечивается главным образом ТК [10]. Здесь происходит секреция, полостное и мембранное пищеварение, абсорбция, адсорбция, активный транспорт, диффузия, экссудация, инсорбция, эксорбция, экфолиация, сегментарные и перистальтические движения кишки различной протяженности и спайковая активность. Процессе ассимиляции пищевых веществ в ТК можно представить в виде трех последовательных этапов: полостного пищеварения, мембранного пищеварения, всасывания конечных продуктов гидролиза — глюкозы, аминокислот, жирных кислот, холестерина (ХС) и моноглицеридов с последующим ресинтезом триглицеридов в энтероците [11, 12].

Регуляция сложных процессов пищеварения и всасывания в ТК осуществляется центральной нервной системой и железами внутренней секреции, а также гастроинтестинальными гормонами. Нервные и гормональные эффекты взаимодействуют. Для понимания сущности МС важно изучать механизмы восприятия и трансформации гормональных сигналов, поступающих в рецепторный аппарат клетки [13]. В организме больного МС одновременно с накоплением висцерального жира отмечается гормональный дисбаланс, а именно повышение уровня инсулина, норадреналина, кортизола, тестостерона и андростендиона у женщин, а также снижение уровня прогестерона, соматотропного гормона, тестостерона у мужчин [13, 14]. Одним из важных клинических признаков МС является наличие гиперкортицизма. К причинам развития абдоминального ожирения можно отнести возраст старше 30 лет, когда возрастает активность гипоталамуса, системы адренокортикотропного гормона с выделением кортизола, что приводит к длительной и излишней его секреции, сопровождающей соответствующее распределение жира. Известно, что кортизол стимулирует кортизолзависимую липопротеинлипазу на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира. Вследствие этого увеличивается откладывание жира, развиваются гипертрофия адипоцитов и характерное абдоминальное ожирение. Абдоминальное ожирение и дисгормоноз служат одними из ключевых моментов развития МС [13, 15].

В то же время эти же гормоны принимают участие в регуляции процессов пищеварения и всасывания в ТК [16, 17]. Так, глюкокортикоиды оказывают многообразное действие на процессы пищеварения в ЖКТ: негативно влияют на митотический процесс и синтез ДНК в тканях ЖКТ, поддерживают воспалительный процесс [18] и потенцируют развитие атрофии в слизистой оболочке (СО) ТК [19, 20]. Связь кора надпочечников — ТК не является односторонней. Проведенные нами исследования [21, 22] показали, что существуют регуляторные влияния на надпочечники ЖКТ, в том числе и ТК, и гипофизарно-надпочечниковые взаимоотношения могут изменяться при поражениях кишечника.

Первопричиной, объединяющей все компоненты МС, является ИР, в результате которой снижается биологическое действие инсулина на ткани организма [23]. Данные литературы о влиянии инсулина на всасывание глюкозы в кишечнике разноречивы. Однако большинство исследователей считают, что инсулин повышает скорость всасывания глюкозы в ТК. Механизм этого явления еще мало изучен. Имеются данные о непосредственном влиянии инсулина на кишечник [24]. Ряд авторов [25, 26] связывают его влияние на всасывание с изменением периодической моторно-секреторной деятельности ТК, повышением активности Na,

K-АТФазы и уровня гликогена в стенке кишечника. Другой механизм воздействия инсулина осуществляется путем активации транспортеров непосредственно в мембранах энтероцитов, а также повышения активности сахаразы и фосфофруктокиназы [21, 27]. Изучение зависимости между всасыванием жиров и уровнем инсулина показало, что в контрольной группе между количеством поступающего жира из кишечника в кровь и уровнем инсулина существует положительная корреляция, т.е. на фоне увеличения содержания инсулина сокращался период максимального накопления жира в крови и наоборот [22]. Особенно важным представляется, что развитие гиперинсулинемии приводит к ряду патологических нарушений, формирующих порочные круги. Длительная гиперинсулинемия, обусловленная МС, способствует сужению просвета артериол за счет пролиферации их гладких мышечных клеток, что играет существенную роль в нарушении кровоснабжения, прежде всего в печени, ПЖ, СО желудка и кишечника, богатых сосудами. Это в свою очередь чревато развитием дистрофических и атрофических изменений [28]. Звездчатые клетки, существующие не только в печени, но и в ПЖ, легких, почках, кишечнике [29], активируются, что закономерно сопровождается развитием фиброза.

В последние годы большой научно-практический интерес вызывает изучение роли гормонов ЖКТ в регуляции секреции инсулина, а следовательно и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. В связи с этим следует подчеркнуть, что в литературе имеются данные, свидетельствующие о важной роли таких гормонов ЖКТ, как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП). Эти гормоны получили название «инкретины», а их действие, приводящее к усилению глюкозозависимой секреции инсулина  $\beta$ -клетками ПЖ, названо «инкретиновый эффект» [30]. Доказано, что после приема глюкозы происходит более выраженное увеличение секреции инсулина по сравнению с тем, которое наблюдается после внутривенной инфузии глюкозы, сопровождающейся аналогичным повышением уровня глюкозы в крови (УГК) [31]. Эти результаты свидетельствовали, что не только взаимодействие глюкозы с  $\beta$ -клетками островков Лангерганса, но и интестинальные факторы участвуют в стимуляции секреции инсулина [32]. В настоящее время существует мнение, что постпрандиальная секреция инсулина примерно на 70% обусловлена потенцирующим эффектом инкретинов, продуцируемых эндокриноподобными клетками ЖКТ [33].

В настоящее время понятие МС расширяется. В него стали включать гиперандрогению у женщин, гиперлептемию, лептинорезистентность, гипертрофию миокарда, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС), наличие окислительного стресса, провоспалительный статус, протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 [34]. Особенно важно, что развитие гиперинсулинемии приводит к ряду патологических нарушений, формирующих порочные круги. Например, гиперинсулинемия повышает тонус С-ВНС, что последовательно приводит к стойкой патологической вазоконстрикции и уменьшению объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры — причины прогрессирования ИР и дальнейшего роста гиперинсулинемии [35]. Доказано, что центральное ожирение также вызывает активацию С-ВНС и барорефлекторной функции [36]. Пересадение приводит к активации С-ВНС для удержания энергетического баланса ценой всех негативных последствий гиперсимпатикотонии [35]. Следовательно, повышение активности С-ВНС можно отнести к группе причин, ведущих к формированию ИР. Проведенный анализ индекса Кердо показал [37], что у 86% больных с МС преобладает симпатический тонус. Симпатические нервные волокна, выходящие из сегментов  $T_{IX-X}$  спинного мозга и из синапсов чревного и брыжеечного ганглиев, угнетают двигательную активность ТК. При электроэнтерографии установлено, что через 40 мин после стандартного завтрака у 80% больных нарушалась моторная функция ТК. При этом значительно преобладала гипотоническая дискинезия ТК на фоне снижения частоты сокращений

в минуту (у 71,5% больных). Электрическая активность двенадцатиперстной кишки (ДПК) после приема пищи (в постпрандиальном периоде — ППП) у 70% больных низкая, что свидетельствует о недостаточном ответе ДПК на пищевую стимуляцию при МС. Коэффициент соотношения ДПК/тощая кишка в пищевую фазу у 60% больных с МС имеет низкие значения, свидетельствуя о снижении эвакуации из ДПК в тощую в ППП. Между подвздошной и толстой кишкой наблюдается дискоординация моторики, усугубляющаяся после пищевой стимуляции. Коэффициент ритмичности ДПК у 40% больных снижен в обе фазы исследования, у 50% не изменен и лишь в 10% случаев повышен. Значительное снижение ритмичности сокращений наблюдается на частотах тощей, подвздошной и толстой кишки как натощак, так и в ППП, что указывает на ослабление пропульсивных сокращений кишечника у больных с МС [38].

Функциональная организация пищеварительной системы, включающая сопряжение моторики, секреции и всасывания, регулируется сложной системой нервных и гормональных механизмов [39]. Для выяснения роли гормональных факторов в нарушениях гидролиза и резорбции в ТК у больных МС проведены корреляционные исследования между гормонами и показателями функционального состояния ТК. Выявлена обратная связь между полостным пищеварением и уровнями кортизола ( $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ) и инсулина ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ), т.е. на фоне повышения уровня кортизола и инсулина наблюдается угнетение процессов полостного пищеварения в кишечнике. Выявлена прямая связь между мембранным пищеварением и уровнем инсулина в крови ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ), т.е. однонаправленное повышение мембранного пищеварения и уровня инсулина. Связь между резорбцией глюкозы и D-ксилозы и уровнем кортизола отсутствовала. Между уровнем инсулина и показателями всасывания глюкозы и D-ксилозы выявлена умеренная прямая зависимость ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ). При повышении уровня кортизола наблюдаются снижение скорости эвакуации из ДПК ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ) и уменьшение электрической активности ТК ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ) [38]. Приведенные данные согласуются с результатами других исследований [21, 40], показавшими, что избыток эндогенных кортикостероидов в организме оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру органов, вызывая снижение их моторики, амплитуды сокращений, снижение давления в области сфинктеров. Кроме того, в нарушении моторики ТК нельзя исключить роль активации C-ВНС, являющейся признаком МС [1, 41, 42].

Снижение скорости пассажа пищевого химуса по ТК у больных МС способствует нарушению соотношения питательных веществ в составе потока, тем самым изменяя темп их переноса из энтеральной во внутреннюю среду, усугубляя метаболические нарушения. На фоне угнетения полостного и пристеночного пищеварения обнаружено повышение резорбции глюкозы и D-ксилозы, сопряженное со снижением электрической активности и замедлением эвакуации по ТК в ППП. При гипомоторной дискинезии ТК в ППП создаются условия для более длительной экспозиции питательных веществ в энтеральной среде. Это способствует повышению уровня липидов и УГК (преимущественно за счет моносахаридов), что на фоне ИР усугубляет формирование абдоминального ожирения у больных с МС [37, 38].

Кишечник выполняет не только гидролитическую и резорбционную функции, но и эндокринную, иммунную, метаболическую и механическую барьерную, сохранность которых является обязательным условием поддержания гомеостаза внутренней среды организма. Ослабление одной из них повышает возможность нарушения микробиоценоза ЖКТ, транслокации бактерий, риска развития полиорганной недостаточности [43, 44]. За последнее десятилетие в научных медицинских кругах широко дискутируется вопрос о влиянии кишечной микробиоты на энергетический баланс организма. Предложено несколько гипотез, объясняющих механизмы влияния микробиоты на обмен ХС. Это участие в образовании вторичных желчных кислот (ЖК), увеличение концентрации в крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Основой холестерина гомеостаза является энтерогепатическая циркуляция ЖК. Липидный состав крови всегда изменен на фоне глубоких микробиологических нарушений в кишечнике. Микроорганизмы ЖКТ вмешиваются в холе-

стериновый метаболизм, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток хозяина, которые участвуют в рециркуляции ЖК и синтезирующие эндогенный ХС. Усиленное размножение бактерий в ТК приводит к повышенной деконъюгации связанных ЖК и образованию их токсичных эндогенных солей, нарушающих микроциркуляцию в стенке кишки и увеличивающих всасывание практически до 100% ЖК в печень. Уменьшается их синтез в гепатоцитах, повышается содержание ХС в плазме крови в связи с отсутствием потребности для его использования в синтезе ЖК. Нарушается природный механизм холестерина гомеостаза — энтерогепатическая циркуляция ЖК, формируется дислипидотеидемия [45].

Нарушение микробиоценоза кишечника приводит к эндотоксемии, что оказывает токсическое действие на функцию печени и вследствие этого отражается на метаболизме липидов. Эндотоксин — один из наиболее активных биологических соединений. Он представляет собой комплекс из липосахарида, белковых и фосфолипидных форм. Причиной повышенного содержания эндотоксина у лиц, страдающих МС, является нарушение функции всех известных физиологических барьеров на пути токсина в организм. Микроциркуляторные расстройства, характерные для атеросклеротического процесса в межэнтеральных сосудах при МС, способствуют ишемии кишечной стенки и повышенному всасыванию эндотоксина в кровотоки [46]. Существенным звеном в развитии МС являются кишечная гипоперфузия, ишемия СО кишечника, что приводит к повышению проницаемости кишечной стенки для эндотоксина, а избыток эндотоксина усугубляет нарушения фиброгенеза и развитие атеросклероза [35, 47].

**Диагностика энтеропатии при МС.** Основными клиническими симптомами поражения кишечника у больных МС служат признаки энтеральной недостаточности в виде диспепсических явлений, общих расстройств трофики и симптомов полигиповитаминоза (ломкость ногтей, выпадение волос, сухость кожи, фолликулярный кератоз, ангулярный стоматит, кровоточивость десен, glossит) [6].

При изучении функционального состояния ТК у больных МС используют комплекс современных лабораторных и инструментальных исследований. Состояние всасывания и пищеварения в кишечнике оценивают по степени усвоения моносахарида глюкозы, дисахарида сахарозы и полисахарида растворимого крахмала [48]. Последовательное исследование гликемических кривых при нагрузке разными углеводами дает возможность определить состояние гидролиза и всасывания в кишечнике и выявить этап их нарушения. УГК натощак и характер гликемических кривых зависят не только от состояния СО ТК, но и от скорости усвоения углеводов печенью, мышцами, центральной нервной системой. УГК может зависеть от состояния моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника. Поэтому с целью уменьшения гормонального влияния ПЖ на УГК специально внимание уделяется исследованию начальной части гликемической кривой (в течение 30 мин после нагрузки глюкозой), отражающей преимущественно процесс всасывания [5].

Для изолированного исследования резорбтивного процесса применяют D-ксилозу, не подвергающуюся ферментативной обработке в кишке. Проба с D-ксилозой является более информативной в диагностике нарушения резорбционной функции, так как D-ксилоза, всасываясь в ТК, в неизменном виде выводится почками, не включаясь в обменные процессы организма [49].

Для исследования пристеночного (мембранного) пищеварения используют нагрузочный тест с сахарозой. Известно, что кишечные дисахаридазы синтезируются внутри энтероцита, располагаются на микроворсинках мембраны и участвуют в конечном гидролизе углеводов. Они являются структурным компонентом мембраны энтероцита [5, 10]. Уменьшение гидролиза дисахаридов на уровне щеточной каймы энтероцитов проявляется снижением содержания в крови моносахаридов [50]. У больных с МС наблюдается снижение усвоения дисахарида сахарозы [37]. Снижение пристеночного пищеварения в ТК связывают с нарушением гормональных регуляторных механизмов — гиперпродукцией гастрина, глюкагона, цГМФ и снижением уровня цАМФ. К нарушению мембранного пищеварения приводят снижение числа и повреждение структуры ворсинок и микроворсинок щеточной

каймы на единицу поверхности вследствие сопутствующей патологии органов пищеварения, расстройства кишечной перистальтики и явлений дисбиоза ТК [51].

Плоская гликемическая кривая при нагрузке крахмалом свидетельствует о снижении полостного пищеварения в кишке. Полостное пищеварение — сложный процесс. Оно зависит от функционирования ПЖ, расщепления пищи в желудке и кишечнике под действием ферментов. Нарушение полостного пищеварения в большей степени сопряжено с изменением гидролиза пищевых веществ в кишечнике и возникает преимущественно вследствие некомпенсированного снижения секреторной функции желудка, кишечника, ПЖ, желчеотделения [51, 52]. Существенную роль в ее возникновении играет нарушение двигательной функции ЖКТ. Нарушение экзокринной функции ПЖ также существенным образом сказывается на процессах пищеварения и как следствие на многих функциях организма в связи с той ролью, которую панкреатические ферменты играют в ЖКТ, обеспечивая переваривание всех основных компонентов пищи: белков, жиров и углеводов. Первым следствием этих нарушений является нарушение кишечного всасывания нутриентов и снижение трофического статуса больного [53]. В процессе полостного пищеварения углеводы (крахмал, гликоген) расщепляются панкреатической амилазой до дисахаридов и небольшого количества глюкозы. Под действием протеолитических ферментов образуются низкомолекулярные пептиды. Жиры в присутствии желчи гидролизуются панкреатической липазой до ди- и моноглицеридов жирных кислот и глицерина. Для выявления нарушенной экзокринной функции ПЖ применяют прямые и непрямые методы обследования. К первым относятся методы, основанные на непосредственном определении активности ферментов в дуоденальном содержимом, а вторые — на оценке степени расщепления ферментами ПЖ тех или иных субстратов в ЖКТ [54].

Современным «золотым стандартом» оценки экзокринной функции ПЖ признано определение в кале панкреатической эластазы-1. По существу этот тест является прямым, так как определяет содержание фермента, однако средней служит не дуоденальное содержимое, а кал. Панкреатическая эластаза-1 в неизменном виде достигает дистальных отделов кишечника, не разрушается при прохождении через кишечный тракт; колебания активности эластазы в кале незначительны, что обеспечивает высокую воспроизводимость результатов; данным методом определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проводимой заместительной ферментной терапии [49, 55, 56]. У больных с МС наблюдается снижение эластазы-1 кала [57]. По данным исследования фекальной эластазы-1, у 70% больных экзокринная функция ПЖ не нарушена, у 20% отмечена экзокринная недостаточность легкой или умеренной степени, у 10% — тяжелая степень недостаточности ПЖ.

Водородный дыхательный тест — неинвазивное исследование функционального состояния кишечника, направленное на выявление нарушений переваривания и всасывания в ТК некоторых веществ (сахарозы, лактозы, фруктозы и др.). Этот тест также используется для определения синдрома избыточного роста бактерий, который проявляется расстройством пищеварения [58].

Исследование моторной функции ТК проводят с помощью рентгенологического метода, дыхательных тестов [59], методом радионуклидной динамической скинтиграфии [60]. Для глубокого и детального изучения моторно-эвакуаторной функции всех отделов ЖКТ у больных МС предложена периферическая электрогастроэнтерокология с использованием гастроэнтеромонитора ГЭМ-01 Гастроскан-ГЭМ. У больных МС выявлены II и III типы нарушений моторной и эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ [61, 62]. Преобладает гипокинетическая дискинезия ДПК со снижением эвакуации и формированием дуоденостаза в ППП, а также антродуоденальная дискоординация и дуоденогастральный рефлюкс [38].

Коррекция нарушений функционального состояния ТК при МС. Основными направлениями в лечении больных с МС являются воздействие на ИР, восстановление углеводного и липидного обмена, предупреждение острых и отдаленных осложнений, связанных с сосудистыми и обменными нарушениями [2, 63].

Важными мероприятиями, проводимыми в отношении коррекции метаболических нарушений, являются немедикаментозные — изменение образа жизни, отказ от курения, пересмотр пищевых пристрастий [64]. Однако в большинстве случаев только немедикаментозными мероприятиями трудно достичь желаемого результата, и возникает необходимость добавления медикаментозной терапии [65, 66]. Существует несколько фармакологических групп препаратов, чья эффективность в коррекции МС неоспорима [7, 64]. Вместе с гипокалорийной диетой и повышением физической активности в ряде случаев, учитывая строгие противопоказания, необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие массу тела — орлистат, сибутрамин. В коррекции углеводного обмена и ИР широко используют бигуаниды, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз, тиазолидиноны. Для нормализации липидного обмена патогенетически обоснованным является применение статинов и фибратов.

В последнее время интерес вызывает лечение больных МС с позиции восстановления функционального состояния ТК. Положительное терапевтическое действие установлено при применении панкреатина в сочетании с актовегином [67]. Основанием для применения предлагаемой медикаментозной комбинации может служить стремление дополнить заместительную терапию панкреатином, содержащим в своем составе панкреатические ферменты, использованием актовегина, активизирующего клеточный метаболизм путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и кислорода, усиливая их внутриклеточную утилизацию [68, 69]. Актовегин назначают в дозе 5 мл внутривенно струйно 5—10 дней, затем актовегин 200 мг по 1 драже 3 раза в день; панкреатин 10 000 по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды. Включение в комплексную терапию панкреатина в сочетании с актовегином оказывает выраженный положительный клинический эффект: ликвидирует симптомы диспепсии и улучшает трофические процессы. Кроме того, отмечено улучшение мембранного и полостного этапов пищеварения, моторно-эвакуаторной функции ТК. Благоприятное влияние лечения на двигательную функцию ТК достигается посредством улучшения переваривания и всасывания в кишечнике, а также нормализацией автономной иннервации ТК на фоне приема актовегина [69, 70, 71]. Уменьшение уровня инсулина и ИР у больных с МС связано с воздействием актовегина, нормализующего утилизацию глюкозы клетками и влияющего на основные патогенетические звенья ИР [70], и мини-микросферического панкреатина, улучшающего функциональное состояние инкреторного аппарата ПЖ [55]. На фоне лечения отмечено снижение уровня триглицеридов по сравнению с исходным с  $2,85 \pm 0,34$  до  $1,53 \pm 0,18$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), что, вероятно, связано с влиянием актовегина на основные патогенетические звенья ИР и синтез триглицеридов в печени [70]. При этом отмечено повышение концентрации ХС ЛПВП (с  $0,86 \pm 0,14$  до  $1,26 \pm 0,17$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), снижение общего ХС (с  $6,08 \pm 0,16$  до  $5,19 \pm 0,21$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) и уменьшение коэффициента атерогенности сыворотки крови (с  $5,21 \pm 0,28$  до  $2,93 \pm 0,34$ ;  $p < 0,05$ ) [67].

Таким образом, применение актовегина в сочетании с панкреатином улучшает функциональное состояние ТК и, кроме того, на этом фоне наступают благоприятные изменения общих обменных процессов у больных с МС.

## Заключение

У больных МС в 82,9% случаев выявляются клинико-функциональные признаки поражения ТК. Основные составляющие каскада обменных нарушений МС тесно связаны с функциональным состоянием ТК. В связи с этим особую актуальность приобретает терапия МС с позиции восстановления функционального состояния ТК. Определенный опыт, имеющийся в диагностике и успешном лечении энтеропатии у больных МС, вселяет оптимизм в достижении положительных результатов в профилактике МС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика; 2004. [Chazova I, Mychka V. *Metabolic syndrome*. M.: Media Medica; 2004. (In Russ.).]
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика; 2008. [Chazova I, Mychka V. *Metabolic syndrome*. M.: Media Medica; 2008. (In Russ.).]
3. Егорова Е.Г., Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. *РМЖ*. 2005;13(26):1706-1712. [Egorova E, Zvenigorodskaya L, Lazebnyk L. Metabolic syndrome is a gastroenterologist position. *RMZh*. 2005;13(26):1706-1712. (In Russ.).]
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Метаболический синдром и органы пищеварения*. М.: Анахарсис; 2009. [Lazebnyk L, Zvenigorodskaya L. *Metabolic syndrome and digestive organs*. M.: Anaharsis, 2009. (In Russ.).]
5. Парфенов А.И. *Энтерология*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009. [Parfenov A. *Enterology*. M.: ООО «Medical information agency»; 2009. (In Russ.).]
6. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Клинико-функциональная характеристика тонкой кишки при метаболическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; (9):26-29. [Vahrushev Y, Lyapina M. Clinical and functional characteristics of small intestine in the metabolic syndrome. *Ekspierimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2011;(9):26-29. (In Russ.).]
7. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Москва, 2009. Доступно по: <http://pharm-spb.ru/docs/lit/Rekomendazii> [GFCF experts' recommendations on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. The second revision. Moscow, 2009. Available at: <http://pharm-spb.ru/docs/lit/Rekomendazii>]
8. A new worldwide definition of the metabolic syndrome. Consensus from the International Diabetes Federation could help stop the cardiovascular disease time bomb. IDF definition of the metabolic syndrome. Berlin, 2005. Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)
9. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапевтический архив*. 2001;(8):66-69. [Ametov A, Demidova T, Tselikovskaya A. Obesity and cardiovascular disease. *Terapevticheskij arhiv*. 2001;(8):66-69. (In Russ.).]
10. Тимофеева Н.М. Гидролазы тонкой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998;(1):41-47. [Timofeeva N. Hydrolases small intestine. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1998;(1):41-47. (In Russ.).]
11. Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Мазо В.К. и др. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта. *Терапевтический архив*. 2000; (2):64-66. [Parfenov A, Ekisenina N, Mazo V et al. The barrier function of the gastrointestinal tract. *Terapevticheskij arhiv*. 2000; (2): 64-66. (In Russ.).]
12. Tansy T, Christie DA, Tansy EM. *Intestinal absorption*. London: Wellcome Trust; 2000.
13. Cremonini F, Camilleri M, Gonenne J et al. Effect of somatostatin analog on postprandial satiation in obesity. *Obes Res*. 2005; 13(9):1572-1579.
14. Соколов Е.И., Миронова Е.К., Зыкова А.А. Гормональная дезинтеграция при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина*. 2008;(2):52-56. [Sokolov E, Mironov E, Zykov A. Hormone disruption in the metabolic syndrome. *Klinicheskaja medicina*. 2008;(2):52-56. (In Russ.).]
15. Христин Т.Н., Кендзерская Т.Н. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(8):83-91. [Hristich T, Kendzer-skaya T. The pancreas and metabolic syndrome. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2010;(8):83-91. (In Russ.).]
16. Вахрушев Я.М., Иванов Л.А., Хохлачева Н.А., Шкатова Е.Ю. Роль пептидных и гормональных факторов в патогенезе заболеваний органов пищеварения. *Российский гастроэнтерологический журнал*. 1998;(4):101. [Vahrushev Y, Ivanov L, Khokhlacheva N, Shkatova E. The role of peptide hormones and factors in the pathogenesis of diseases of the digestive system. *Rossijskij gastrojenterologicheskij zhurnal*. 1998;(4):101. (In Russ.).]
17. Ferrer R. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo. *Int J Pancreatol*. 2000; (28):67-75.
18. Вахрушев Я.М., Иванов Л.А. *Постгастрорезекционные синдромы*. Ижевский гос. мед. институт. Ижевск: экспертиза; 1998. [Vahrushev Y, Ivanov L. *Postgastrorezektionnyje syndromes*. Izhevsk State. Med. Institute. Izhevsk: expertise; 1998. (In Russ.).]
19. Аруин Л.И. *Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника*. М.: «Триада-X»; 1998. [Aruin L. *Morphological diagnosis of stomach and intestinal diseases*. M.: Triada-X; 1998. (In Russ.).]
20. Логинов А.С., Винокуров Л.В., Астафьева О.В. Контринсулярные гормоны при хроническом панкреатите. *Российский гастроэнтерологический журнал*. 1998;(1):13-20. [Loginov A, Vinokurov L, Astafieva O. Contrainsular hormones in chronic pancreatitis. *Rossijskij gastrojenterologicheskij zhurnal*. 1998;(1):13-20. (In Russ.).]
21. Вахрушев Я.М., Крючкова В.И. *Очерки по нейрогуморальной регуляции дыхательной и пищеварительной систем*. Ижевск; 1993. [Vahrushev Y, Kryuchkov V. *Essays on the neurohormonal regulation of the respiratory and digestive systems*. Izhevsk; 1993. (In Russ.).]
22. Вахрушев Я.М. *Специфическое динамическое действие пищи*. Ижевский гос. мед. институт. Ижевск; 1996. [Vahrushev Y. *Specific food dynamic action*. Izhevsk State. Med. Institute. Izhevsk; 1996. (In Russ.).]
23. Алимova И.Л. *Метаболический синдром у детей и подростков*. М.: ГЭОТАР — Медиа; 2008. [Akimova I. *The metabolic syndrome in children and adolescents*. M: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.).]
24. Вахрушев Я.М. Система гормоны-циклазы и возможная ее роль в нарушении всасывательной функции кишечника. *Вестник Академии медицинских наук СССР*. 1989;(3):61-66. [Vahrushev Y. Hormones cyclase system and its role in possible violation of intestinal absorption. *Vestnik Akademii medicinskih nauk SSSR*. 1989;(3):61-66. (In Russ.).]
25. Юхновец Р.А., Бачинский П.П. Влияние фторида и инсулина на активность катионзависимых АТФ-аз энтероцитов при всасывании тренина. *Вопросы медицинской химии*. 1982;(4):46-50.
26. Riss J, Varkonyi J, Jiszai A, Varro V. Glikogentartalom valtozasa inzuhn hatasara patkany vekonybel — nyalkahartyaban. *Risel orvostud*. 1982;(2):113-117.
27. Hegawa H, Oxabagashi Y, Koide M. Effect of istel hormones on isolated perfused rat pancreas. *Digest Dis. Sci*. 1993;(7):1278.
28. Балахонов Л.В., Непомнящих Л.М., Айдагулова С.В. Структурные реакции слизистой оболочки полости рта при диабетической парадонтопатии. *Бюл. экпер. биол.* 2006;(11):21-26. [Balakhonov L., Nepomnyashchikh L., Aidagulova S. Structural oral mucosa oral diabetic reaction paradontopatii. *Bull Exper biol*. 2006;(11):21-26. (In Russ.).]

29. Geerts A. On the origin of stellate cells: mesodermal, endodermal or neuro-ectodermal? Editorial on invitation. *J Hepatol.* 2004;(2):331-452.
30. Аматов А.С. Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа: роль инкретиннов. *Русский медицинский журнал.* 2006;(26):1867-1871. [Ametov A. Regulation of insulin secretion in normal and type 2 diabetes: the role of incretins. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2006;(26):1867-1871. (In Russ.)].
31. Holst J, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;(7):199-206.
32. Галстян Г.Р. Новые возможности фармакотерапии сахарного диабета типа 2. *Новый медицинский журнал.* 1998;(2):16-22. [Galstyan G. New features of pharmacotherapy of diabetes type 2. *Novyj medicinskij zhurnal.* 1998;(2):16-22. (In Russ.)].
33. Drucken DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;(368):1696-1706.
34. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., Варванина Г.Г. и др. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;(7):12-19. [Mishchenko T, Zvenigorodskaya L, Varvanina G et al. The role of hormones and types of eating behavior in the development of metabolic syndrome. *Jekspierimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2010;(7):12-19. (In Russ.)].
35. Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Эволюция представлений о метаболическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;(7):3-5. [Zvenigorodskaya L, Konev Y, Efremov L. The evolution of ideas about the metabolic syndrome. *Jekspierimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2010;(7):3-5. (In Russ.)].
36. Reaven GM et al. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympato-adrenal system. *N Engl J Med.* 1996;(334):374-381.
37. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Роль тонкой кишки в развитии метаболического синдрома. *Терапевтический архив.* 2012;(12):62-65. [Vahrushev Y, Lyapina M. The role of small intestine in the development of metabolic syndrome. *Terapevticheskij arhiv.* 2012;(12):62-65. (In Russ.)].
38. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Состояние моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при метаболическом синдроме. *Терапевтический архив.* 2015;(10):91-97. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871091-97>
39. Арапова С.Д., Ходакова Ю.В., Суханова Г.А. Нарушения в системе гемостаза при эндогенном гиперкортицизме и метаболическом синдроме. *Проблемы эндокринологии.* 2010;(4):11-15. [Arapova S, Hodaikova J, Sukhanova G. Hemostatic disorders in endogenous hypercorticoicism and metabolic syndrome. *Problemy jendokrinologii.* 2010;(4):11-15. (In Russ.)].
40. Положенкова Л.А., Герман С.В. Особенности клинической симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при избытке эндогенных стероидов в организме. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2004;(5):13. [Polozhenkova L, German S. Features of clinical symptoms of gastroesophageal reflux disease with an excess of endogenous steroids in the body. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2004;(5):13. (In Russ.)].
41. Шмидт Р., Тевс Г. *Физиология человека.* Т.3. М.: Мир; 1996. [Schmidt R, Thews G. *Human Physiology.* V.3. M.: Mir; 1996.].
42. Лычкова А.Э. Серотониновая регуляция моторной функции тонкой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;(3):130-135. [Lychkova AE Serotonin regulation of motor function of the small intestine. *Jekspierimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2011;(3):130-135. (In Russ.)].
43. Костюкович О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбиоз и его коррекция. *Русский медицинский журнал.* 2011;(17):98-104. [Kostyukovich O. Modern understanding of the intestine microbiocenosis. Dysbiosis and its correction. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2011;(17):98-104. (In Russ.)].
44. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Amer J Clin Nutr.* 2008;(5):1219-1223.
45. Петухов В.А. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме: современный взгляд на проблему. *Consilium medicum.* 2004;(6):406-412. [Petukhov V. Abnormal liver function and dysbiosis in lipid distress syndrome: a modern view on the problem. *Consilium medicum.* 2004;(6):406-412. (In Russ.)].
46. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Метаболизм эндотоксина в организме и его роль в процессе инволюции. *Клиническая геронтология.* 2009;(1):39-46. [Konev Yu, Lazebnyk L. Endotoxin in body metabolism and its role in the process of involution. *Klinicheskaja gerontologija.* 2009;(1):39-46. (In Russ.)].
47. Van Deventer SJ. Alterations in lipoprotein homeostasis during human experimental endotoxemia and clinical sepsis. *Biochim Biophys Acta.* 2007;(12):1429-1438.
48. Tack J, Talley N, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1466-1479.
49. Максимов В.А., Далидович К.К., Чернышев А.Л., Мельников В.Л. *Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения: монография.* Пенза: Информационно-издательский центр ПГУ; 2005. [Maksimov V, Dalidovich K, Chernyshev A, Melnikov V. *Diagnostic tests for diseases of the digestive system: monograph.* Penza: Information and Publishing Center of PSU; 2005. (In Russ.)].
50. Кольцов П.А., Шатихин А.И. *Практическая гастроэнтерология.* М.: 1994. [Koltsov P, Shatihin A. *Practical Gastroenterology.* M.: 1994. (In Russ.)].
51. Еремина Е.Ю., Леонова С.И. Состояние гидролиза углеводов в тонкой кишке при хроническом гастрите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1996;(4):108. [Eremina E, Leonova S. Condition hydrolysis of carbohydrates in the small intestine in chronic gastritis. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloroktologii.* 1996;(4):108. (In Russ.)].
52. Калинин А.В. Нарушение полостного пищеварения и его медикаментозная коррекция. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.* 2001;(3):21-25. [Kalinin A. Violation of the digestive cavity and drug correction. *Klinicheskie perspektivy v gastrojenterologii, gepatologii.* 2001;(3):21-25. (In Russ.)].
53. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход. *Русский медицинский журнал.* 2007;(11):57-61. [Belmer S, Gasilin T. The digestive pancreatic insufficiency in children. Differentiated approach. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2007;(11):57-61. (In Russ.)].
54. Вахрушев Я.М., Михайлова О.Д., Булычев В.Ф., Зеленин В.А. *Хронический панкреатит.* Ижевск: 2006. [Vahrushev Y, Mikhailova O, Bulychev V, Zelenin V. *Chronic pancreatitis.* Izhevsk: 2006. (In Russ.)].
55. Губергриц Н.Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2009;(5):61-67. [Gubergrits NB Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2009;(5):61-67. (In Russ.)].

56. Keller J. *Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus. Pancreatic disease: Basic science and clinical management.* London; 2004:267-278.
57. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Комплексная клинико-функциональная оценка тонкой кишки при метаболическом синдроме. *Архив внутренней медицины.* 2015;(3):3-9. [Vahrushev Y, Lyapina M. Complex clinical and functional evaluation of the small intestine and metabolic syndrome. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2015;(3):3-9. (In Russ.)].
58. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Руководство по гастроэнтерологии.* М.: Медицинское информационное агентство; 2010. [Komarov F, Rapoport S. *Manual of Gastroenterology.* M.: Medical information Agency; 2010. (In Russ.)].
59. Авдеев В.Г. Диабетическая энтеропатия. *Фарматека.* 2010;(3):46-49. [Avdeev V. Diabetic enteropathy. *Farmateka.* 2010;(3):46-49. (In Russ.)].
60. Спирев В.В., Плотников В.В., Чинаре Ю.Б., Кочев В.В. и др. Исследование моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки методом радионуклидной скintiграфии у пациентов с различными видами тонко-толстокишечных анастомозов. *РЖТГК.* 2007;17(4):50-54.
61. Смирнова Г.О., Силуянов С.В. *Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике.* М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2009. [Smirnova G, Seluyanov S. *Peripheral electrical gastroenterocolonography in clinical practice.* M.: Medpraktika-M, 2009. (In Russ.)].
62. Ступин В.А. *Функциональная гастроэнтерология. Инструментальные методы исследования. Пособие для врачей.* М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2009. [Stupin V. *Functional Gastroenterology. Instrumental methods of research. Manual for physicians.* M.: "Medpraktika-M", 2009. (In Russ.)].
63. Аронов Д.М. Постпридальная стенокардия. *Терапевтический архив.* 2012;(5):61-64. [Aronov D. Postprandial angina pectoris. *Terapevticheskij arhiv.* 2012;(5):61-64. (In Russ.)].
64. Padwal R, Majumdar S, Jonson J et al. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(3):736-744.
65. Стельмах В.В., Козлов В.К., Радченко В.Г. и др. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органических поражений. *Клиническая медицина.* 2012;(6):61-65. [Stelmach V, Kozlov V, Radchenko V et al. Pathogenetic therapy of metabolic syndrome on the stage of organ damage. *Klinicheskaja medicina.* 2012;(6):61-65. (In Russ.)].
66. Campbell M. Pharmacologic options for the treatment of obesity. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;15(14):1301-1308.
67. Ляпина М.В., Зеленин В.А., Бульчев В.Ф., Вахрушев Я.М. К вопросу лечения больных метаболическим синдромом с сопутствующей энтеропатией. «Принципы доказательной медицины в клиническую практику». *Гастророссессия.* 2016:83. [Lyapina M, Zelenin V, Bulychev V, Vahrushev Y. On the question of the treatment of patients with metabolic syndrome with associated enteropathy. «Principles of evidence-based medicine into clinical practice. *Gastrosessiya.* 2016:83.]
68. Смолянинов А.Б. Лечение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки сочетанной с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом препаратом Актотегин. *Клиническая медицина.* 2000;(6):24-28. [Smolyaninov A. Treatment of patients with duodenal ulcer combined with coronary heart disease and diabetes drug Aktovegin. *Klinicheskaja medicina.* 2000;(6):24-28. (In Russ.)].
69. Яворская В.А., Гребенюк А.В. *Клинический опыт применения Актотегина в неврологии.* М.: 2002;17-19. [Yavorskaya V, Grebenyuk A. *Clinical experience with Actovegin in neurology.* M.: 2002; 17-19. (In Russ.)].
70. Шишкова В.Н. Перспективы применения препарата Актотегин у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом. Современные представления о нарушениях углеводного обмена. *Практикующему эндокринологу.* 2008;2(14):23-31. [Shishkov V. Prospects Aktovegin the drug in patients with metabolic syndrome and prediabetes. Modern understanding of carbohydrate metabolism disorders. *Praktikujushhemu jendokrinologu.* 2008;2(14):23-31.]
71. Bansal V, Kalita J, Misra U. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J.* 2006; 82:95-100. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036137>

Поступила 21.10.16