

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

АКТ
AXB. RESURS MARKAZI

INV №

1-2.3

ISSN 2073-4034 (Print)
ISSN 2414-9128 (Online)

36

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ
БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – СЛЕДСТВИЕ
ОЖИРЕНИЯ И ПРЕДИКТОР
ДИАБЕТА?

Is non-alcoholic fatty liver disease
a consequence of obesity and
a predictor of diabetes?

66

ШКОЛА ДИАБЕТА: НОВЫЙ
ОБУЧАЮЩИЙ МОДУЛЬ ПО
ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

School of diabetes: new education
module on insulin pump for pa-
tients with type 1 diabetes mellitus

80

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ
КОСТНОЙ ТКАНИ И
АНДРОГЕННЫЙ СТАТУС У
МУЖЧИН ПРИ РЕВМАТОИДНОМ
АРТРИТЕ

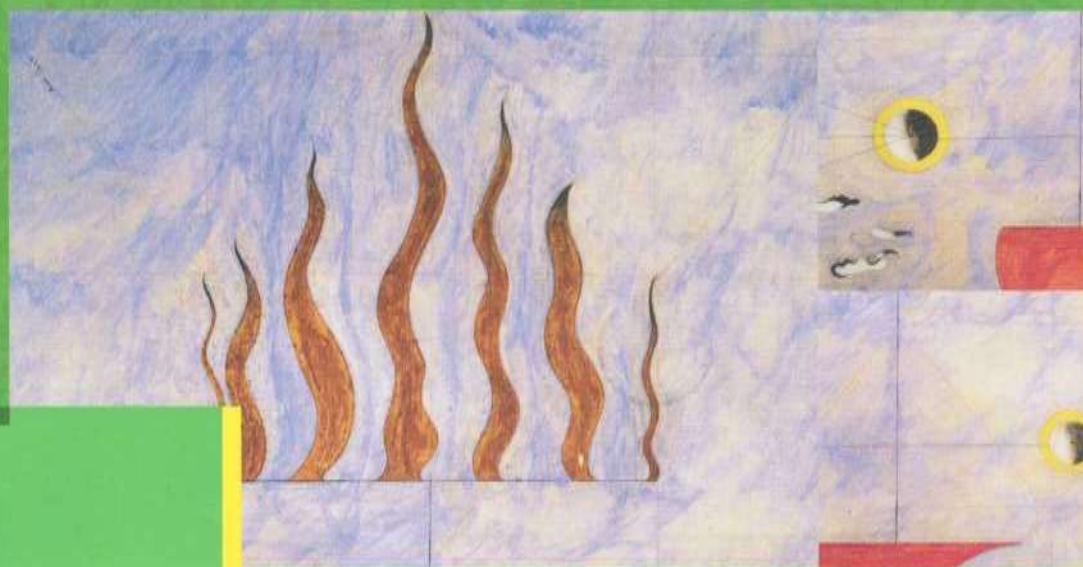
Bone mineral density and
androgenic status in men with
rheumatoid arthritis



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



12

2021
ТОМ 28

Новое показание от 1 октября 2021 года
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК¹

**ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ, ДОКАЗАВШИЙ
ЗАМЕДЛЕНИЕ* ПРОГРЕССИ-
РОВАНИЯ ХБП НА 39%¹⁻⁴**

**Стойкое снижение
рСКФ $\geq 50\%$, ТПН,
почечная или
сердечно-сосудистая
смерть***

* ОР 0,61 (95% ДИ 0,51-0,72;
p = 0,000000028)

10 МГ
30 таблеток,
покрытых пленочной
оболочкой

включен в ЖНВЛП³
и ОНЛС⁴

[illegible]

Информационно-рекламный отдел «Российской Федерации» Территориального управления, Москва, 125080, Россия. E-mail: info@rosstat.gov.ru
 125080, Москва, Ленинский проспект, 137/138, Станция «Овчаковская», E-mail: info@rosstat.gov.ru, тел.: +7 (495) 795-50-50, факс: +7 (495) 795-50-50, www.rosstat.ru, info@rosstat.ru
 125080, Москва, Ленинский проспект, 137/138, Станция «Овчаковская», E-mail: info@rosstat.gov.ru, тел.: +7 (495) 795-50-50, факс: +7 (495) 795-50-50, www.rosstat.ru, info@rosstat.ru

AstraZeneca 



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 28 №12 2021

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

Новости центра ФармаCOVID

- 12 Цветов В.М., Бурашникова И.С., Сычев Д.А.** Возможность и перспективы применения препаратов рекомбинантных нейтрализующих моноклональных антител (бамланивимаб+этесевимаб, сотровимаб) у пациентов с COVID-19

ОБЗОРЫ

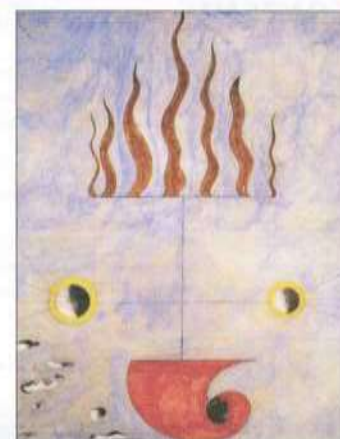
- 18 Апетов С.С., Апетова В.В.** Клинические аспекты диагностики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе
- 26 Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А.** Инсулинорезистентность – общий враг эндокринологов и кардиологов
- 36 Волкова Н.И., Паненко С.О., Голубева А.О.** Неалкогольная жировая болезнь печени – следствие ожирения и предиктор диабета?
- 41 Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю., Дё В.А.** Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 2. Коморбидные заболевания и вредные привычки

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 53 Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Новикова М.С., Демидов Н.А.** Возможности дапаглифлозина в кардио-рено-метаболической протекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него
- 60 Черникова Н.А.** Дисфункция β -клеток при сахарном диабете 2 типа: возможности современной сахароснижающей терапии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 66 Лискер А.В., Волкова А.Р., Черная М.Е., Мозгунова В.С., Дурдыева М.Б.** Школа диабета: новый обучающий модуль по помповой инсулинотерапии для пациентов с сахарным диабетом 1 типа
- 72 Шорохова П.Б., Баранов В.Л.** Дифференцированный подход к терапии метформином при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа с позиции фармакогенетики



Хоан Миро.
Голова каталонского
крестьянина. 1925.
Холст, масло, 92,4×73.
Национальная галерея
Шотландия, Эдинбург

- 80 Кондрашов А.А., Шостак Н.А.** Минеральная плотность костной ткани и андрогенный статус у мужчин при ревматоидном артрите
- 88 Словак М.А., Кияев А.В.** Современные подходы к установлению этиологических форм врожденного гипотиреоза у детей

ПРОБЛЕМА

- 92 Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И., Ломонова Т.В.** Ожирение: незаметное заболевание

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВ

- 100 Тазина Т.В., Бебнева Т.Н.** Лечение и профилактика дефицита витамина D с позиции персонализированной медицины

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

- 107 Алексеева Н.С.** Нарушения углеводного обмена и остеопороз

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- 114 Филимонова О.Г.** Особенности ведения пациента с постменопаузальным остеопорозом и недостаточностью витамина D: клинический пример
- 118 Казаченко Н.В., Платонов В.В., Туркунова М.Е., Скороход Ю.Л., Смирнова Е.Ю.** Прогероидный синдром, обусловленный дефектом гена WRN. Описание клинического случая у подростка
- 124 Смирнова Е.Ю.** Время дороже золота. Выбор стратегии успешного ведения пациента с подозрением на LADA-диабет (клинический случай)



FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

CONTENTS

VOL. 28 №12 2021

NEWS OF MEDICINE

NEWS OF CENTER PharmaCOVID

- 12 **Tsvetov V.M., Burashnikova I.S., Sychev D.A.** Possibility and prospects for the use of recombinant neutralizing monoclonal antibodies (bamlanivimab+etesevimab, sotrovimab) in patients with COVID-19

REVIEWS

- 18 **Apetov S.S., Apetova V.V.** Clinical aspects of the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women
- 26 **Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A.** Insulin resistance – a common enemy for endocrinologists and cardiologists
- 36 **Volkova N.I., Panenko S.O., Golubeva A.O.** Is non-alcoholic fatty liver disease a consequence of obesity and a predictor of diabetes?
- 41 **Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Klepikova M.V., Ebzeeva E.Yu., De V.A.** Risk factors of drug-induced diseases. Part 2. Comorbid diseases and lifestyle factors

CLINICAL EXPERIENCE

- 53 **Antsiferov M.B., Koteschkova O.M., Novikova M.S., Demidov N.A.** Possibilities of dapagliflozin in cardio-reno-metabolic protection in patients with and without type 2 diabetes mellitus
- 60 **Chernikova N.A.** β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus: the possibilities of modern antihyperglycemic therapy

ORIGINAL ARTICLES

- 66 **Lisker A.V., Volkova A.R., Chernaya M.E., Mozgunova V.S., Durdyeva M.B.** School of diabetes: new education module on insulin pump for patients with type 1 diabetes mellitus
- 72 **Shorokhova P.B., Baranov V.L.** Differentiated approach to metformin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus from the perspective of pharmacogenetics
- 80 **Kondrashov A.A., Shostak N.A.** Bone mineral density

and androgenic status in men with rheumatoid arthritis

- 88 **Slovak M.A., Kiyayev A.V.** Modern approaches to the determination of etiological forms of congenital hypothyroidism in children

PROBLEM

- 92 **Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Verbovaya N.I., Lomonova T.V.** Obesity: an invisible disease

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF DRUGS

- 100 **Tazina T.V., Bebneva T.N.** Treatment and prevention of vitamin D deficiency from the perspective of personalized medicine

SAFETY OF DRUGS

- 107 **Alekseeva N.S.** Carbohydrate metabolism disorders and osteoporosis

CLINICAL CASE

- 114 **Filimonova O.G.** Features of the management of a patient with postmenopausal osteoporosis and vitamin D deficiency: a clinical case
- 118 **Kazachenko N.V., Platonov V.V., Turkunova M.E., Skorodok Yu.L., Smirnova E.Yu.** Progeroid syndrome caused by a defect in the WRN gene. Description of a clinical case in a teenager
- 124 **Smirnova E.Yu.** Time is more precious than gold. Choosing a strategy for the successful management of a patient with suspected LADA-diabetes (clinical case)



Joan Miró. The Head of a Catalan Peasant. 1925. Oil on canvas, 92.4×73. National Gallery of Scotland, Edinburgh

Главный редактор — Д.А. Сычев
Куратор номера — М.Б. Анциферов
Научные редакторы — В.И. Соколенко,
 В.М. Полонский, Е.А. Куликова
Ответственный секретарь — Е.В. Полякова
Выпускающий редактор — Н.С. Зайцева
Заведующая редакцией — Л.В. Линник
Арт-директор — М.А. Линдина
Корректор — Л.Ю. Андреева
Художники-дизайнеры —
 М.И. Полякова, А.И. Смирнов
Оператор верстки — Ю.В. Дорошина

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

ИЗДАТЕЛЬ: ООО «Бионика Медиа»

www.bionika-media.ru

**Председатель Совета директоров —**

И.Г. Красивская

Генеральный директор — О.О. Горяинова**Адрес издателя:** 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Адрес редакции: 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Тел.: +7 (495) 786-25-57,

+7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

Подписка и распространение:

Тел.: +7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Тел.: +7 (495) 786-25-57

E-mail: reklama@bionika-media.ru

Руководитель Департамента по рекламе**в медицинской прессе —** Н.И. Дивлекеева**Департамент по рекламе в медицинской****прессе —** А.А. Пантелева, А.Д. Луковкина,

Е.С. Фомина

Руководитель направления**«Женское здоровье» —** О.А. Михо**Свободная цена**

Издание зарегистрировано 24.03.93;

перерегистрировано «Федеральной службой

по надзору в сфере связи, информационных

технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор)»

ПИ №ФС77-59679 от 23.10.14

Отпечатано в ООО «Борус-Принт»

115201, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ

Москворечье-Сабурово, 1-й Котляковский переулок,

дом 3, этаж 1, помещ./ком. 1/12.

Подписные индексы по каталогу Почта России:

ПР303 – полугодовой.

по Объединенному каталогу «Пресса России»:

40551 – полугодовой.

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2414-9128 (online)

ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АКАРАЧКОВА Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АЛЯЕВ Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 АНДРЕЕВ Д.Н., к.м.н., МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия
 АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф., Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москвы, Москва, Россия
 БАБАК С.Л., д.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
 БЕЛОБОРОДОВ В.Б., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 БОРЗОВА Е.Ю., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ВЕРБОВОЙ А.Ф., д.м.н., проф., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
 ГЕРАСИМЕНКО М.Ю., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ГОРБУНОВА В.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
 ДИККЕ Г.Б., д.м.н., доцент, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия
 ЕРШОВА О.Б., д.м.н., Ярославский областной центр профилактики остеопороза, Ярославль, Россия
 ЗАМЕРТРАД М.В., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗЫРЯНОВ С.К., д.м.н., проф., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 КОСЯКОВ С.Я., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 КРУГЛОВА Л.С., д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия
 ЛИЛА А.М., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 ЛОРАНСКАЯ И.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 МАЕВ И.В., д.м.н., проф., академик РАН, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
 МАЗАНКОВА Л.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НЕНАШЕВА Н.М., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НОСУЛЯ Е.В., д.м.н., проф., НМИЦ оториноларингологии, Москва, Россия
 ОВЧИННИКОВ А.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ОРЛОВА Е.А., д.м.н., доцент, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия
 ОСТРОУМОВА О.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ПОТЕКАЕВ Н.Н., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
 ПРИЛЕПСКАЯ В.Н., д.м.н., проф., НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия
 ПРОЦЕНКО С.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 РАДИНСКИЙ В.Е., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 РАЧИН А.П., д.м.н., проф., Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия
 САВЕЛЬЕВА М.И., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., доцент, РМАНПО, Москва, Россия
 СВЕЧНИКОВА Е.В., д.м.н., академик РАЕН, Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва, Россия
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 СЕРЕБРОВА С.Ю., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СИНИЦЫНА И.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНЯКОВА Л.А., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 СНАРСКАЯ Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СТРЕМОУХОВ А.А., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СЫЧЕВ Д.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, РМАНПО, Москва, Россия
 ТАТОНЧЕНКО В.К., д.м.н., проф., НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия
 ТОРОПЦОВА Н.В., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 УШКАЛОВА Е.А., д.м.н., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 ФОМИН В.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ХАРИТ С.М., д.м.н., проф., НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия
 ХАСАНОВ Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия
 ЧАЗОВА И.Е., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Кардиологии, Москва, Россия
 ЧЕРНЯК Б.А., д.м.н., проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия
 ШАЛАЕВ С.В., д.м.н., проф., Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия
 ШАТОХИН М.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Эндокринологии, Москва, Россия
 ЯРУСТОВСКАЯ О.В., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК).

Индексируется в EBSCO Information Services (EBSCO).



Импакт-фактор РИНЦ - 0,418

Совокупный тираж 25 350 экз.

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Любая перепечатка статей, опубликованных в журнале, возможна только с письменного разрешения редакции. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Editor in Chief: Dmitry A. Sychev

Editor of the issue: Mikhail B. Antsiferov
 Science editors: Valentina I. Sokolenko,
 Vladimir M. Polonsky, Ekaterina A. Kulikova

Executive secretary: Elena V. Polyakova

Publisher editor: Nadezhda S. Zaitseva

Head editor: Lyudmila V. Linnik

Art Director: Marina A. Lyndina

Page-reader: Lidiya Yu. Andreeva

Design: Marina I. Polyakova, Anton I. Smirnov

Layout: Yuliya V. Doroshina

THE FOUNDER:

"Bionika Media Innovation"

THE PUBLISHER:

"Bionika Media"

www.bionika-media.ru

**Chairman of Board of Directors:**

Irina G. Krasivskaya

Director General: Olga O. Goryainova

Publisher Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Editorial Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Tel.: +7 (495) 786-25-57, +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateka.ru

E-mail: pharmateka@yandex.ru

Subscription and distribution:

Tel.: +7 (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Department of Advertising:

Tel.: +7 (495) 786-25-57, ext. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Head of the Department of Advertising in

Medical Press: Nataliya I. Divlekeeva

Price: free

The journal is registered on 24.03.93; reregistered
 by the Federal Service for Supervision in the
 Sphere of Telecom, Information Technologies and
 Mass Communications (ROSKOMNADZOR)
 PI NIFS 77-59679 on 23.10.14

Printed in LLC «Borus-Print»

Address: room 1/12, floor 1, floor 1, 3, 1st Kotlyakovskiy
 pereulok, Moscow, 115201, Russia

Subscription index in the catalogue of Post of Russia:

PR303 – 6 months

Subscription index in the United catalogue

"Press of Russia":

40551 – 6 months

ISSN 2414-9128 (online)

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2073-4034



9 772073 403774 >

FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

EDITORIAL BOARD

ELENA S. AKARACHKOVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 YURY G. ALYAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ALEXANDER S. AMETOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY N. ANDREEV, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 MIKHAIL B. ANTSEFEROV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
 SERGEY L. BABAK, Dr. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 VLADIMIR B. BELOBORODOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ELENA YU. BORZOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ANDREY F. VERBOVOY, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia
 MARINA YU. GERASIMENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VERA A. GORBUNOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
 GALINA B. DIKKE, Dr. Sci. (Med.), F.I. Izrael Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia

OLGA B. ERSHOVA, Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Center for Osteoporosis Prevention, Yaroslavl, Russia
 MAXIM V. ZAMEGROD, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IRINA N. ZAKHAROVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 SERGEY K. ZYRYANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 SERGEY YU. KOSYAKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LARISA S. KRUGLOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy, Moscow, Russia

ALEXANDER M. LILA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 IRINA D. LORANSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IGOR V. MAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

LYUDMILA N. MAZANKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NATALIA M. NEDASHEVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 EVGENY V. NOSULYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia
 ANDREY YU. OVCHINNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

EXKATERINA A. ORLOVA, Dr. Sci. (Med.), Penza Institute for Advanced Medical Studies, Penza, Russia
 OLGA D. OSTROUMOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NIKOLAY N. POTEKAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
 VERA N. PRILEPSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

SVETLANA A. PROTSENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 VIKTOR E. RADZINSKY, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia

ANDREY P. RACHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia
 MARINA I. SAVELYEVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV N. SAMSONOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA V. SVECHNIKOVA, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Polytechnic № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

TATYANA YU. SEMIGLAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

SVETLANA YU. SEREBROVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 IRINA I. SINITSYNA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ALEXANDER I. SINOPALNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

LYUBOV A. SINYAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA S. SNARSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ANATOLY A. STREMOUKHOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

DMITRY A. SYCHEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

VLADIMIR K. TATOCHENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia
 NATALIA V. TOROPTSOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 ELENA A. USHKALOVA, Dr. Sci. (Med.), RUDN University, Moscow, Russia

VICTOR V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 SUSANNA M. KHARIT, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia

RUSTEM Sh. KHASANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia
 BORIS A. CHERNYAK, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

SERGEY V. SHALAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
 MAXIM N. SHATOKHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

MARINA V. SHESTAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

OLGA V. YARUSTOVSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee.

The journal is indexed in EBSCO Information Services.

Russian Science Citation Index (RSCI): 0,418

Cumulative print run 25,350 copies

Print run certified by the National Circulation Service

The editors reserve the right to shorten and edit articles. Any reprint of articles published in the journal is possible only with the written permission of the publisher. For the content of promotional materials edition is not responsible.



**Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н.,
профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва**

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами номер журнала «Фарматека», посвященный вопросам эндокринологии у взрослых и детей, проблемам остеопороза, а также коморбидности всем известных заболеваний.

Мы решили сделать наполнение номера шире, чем сахарный диабет 1 и 2 типов (СД1, СД2), ожирение или метаболизм. На наш взгляд, охват проблемы с разных сторон с привлечением смежных специалистов – одна из ключевых тенденций современной медицины.

В сегодняшнем выпуске наши коллеги поделятся своим видением и опытом решения этой непростой задачи.

О современной диабетологии можно сказать следующее – это одна из наиболее динамично развивающихся отраслей медицинской науки. Только за два последних десятилетия появилось множество новых сахароснижающих препаратов, обладающих положительной активностью на различные проявления СД2 и способностью предупреждать его макро- и микрососудистые осложнения. Тем не менее расширение представлений о возможностях управления СД2 до сих пор не дает четкого понимания возможностей восстановления функции β -клеток и ремиссии заболевания. Однако уже сегодня мы с уверенностью можем сказать, что применение эффективных комбинаций существующих препаратов совместно с изменением образа жизни важно для сохранения или восстановления секреторной функции, достижения оптимального гликемического контроля на протяжении всей жизни пациентов с СД2.

В рамках представленных обзоров литературы хотелось бы отметить материал, целью которого стало исследование патогенетической взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени, СД2 и ожирения для разработки наиболее подходящей тактики лечения сочетанной патологии.

В последние годы отмечается повышение доли лиц молодого и среднего возраста с впервые диагностированным СД2, для которых достижение компенсации углеводного обмена и поддержание стойкой нормогликемии на протяжении длительного времени имеют крайне высокую значимость в плане прогноза заболевания. Как было сказано ранее, спектр терапевтических опций в отношении СД2 существенно расширился, однако, согласно национальным и международным клиническим рекомендациям, метформин остается препаратом выбора при инициации фармакотерапии в отношении лиц с впервые диагностированным СД2. Нашим читателям предлагаем ознакомиться с результатами проспективного когортного исследования по изучению роли полиморфных вариантов rs5219 гена KCNJ11 и rs7903146 гена TCF7L2 в формировании индивидуального ответа на стартовую терапию метформином от 77 больных с впервые выявленным СД2.

Свою медико-социальную значимость не теряет проблема постменопаузального остеопороза у женщин. Основной причиной его развития остается стойкое снижение и прекращение эстроген-продуцирующей функции яичников. Занимающимся проблемами остеопороза клиницистам следует помнить, что термины «постменопаузальный остеопороз» и «остеопороз у женщин в постменопаузе» не тождественны, т.к. у пациенток в постменопаузе нельзя исключать другие заболевания и факторы, ускоряющие потерю минеральной плотности костной ткани, вызванную снижением уровня эстрогенов, тем самым повышая риск развития остеопороза и низкоэнергетических переломов (вторичный остеопороз). Поэтому с особой тщательностью следует проводить более углубленное обследование и назначать поддерживающую терапию для профилактики переломов с учетом объективного анализа полученных результатов.

Освещение других не менее интересных тем вы найдете на страницах данного номера.

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

ВОЗ сообщила о резком росте числа диабетиков в мире

По словам генерального директора ВОЗ Тедроса Адхана Гебрейесуса, «необходимость принятия срочных мер по борьбе с диабетом очевидна как никогда. Число людей с диабетом увеличилось в 4 раза за последние 40 лет. Это единственное серьезное неинфекционное заболевание, при котором риск преждевременной смерти возрастает, а не снижается. И большая часть людей, которые находятся в тяжелом состоянии в больнице с COVID-19, страдают диабетом». Одним из наиболее актуальных направлений работы, по мнению экспертов ВОЗ, является расширение доступа к средствам диагностики диабета и лекарствам, в частности к инсулину, в странах с низким и средним уровнем дохода (ria.ru).

Женщины недооценивают риск развития диабета

Женщины, у которых развивается гестационный диабет, в десять раз чаще сталкиваются с диабетом 2 типа в более позднем возрасте. Однако только треть женщин осознает этот повышенный риск и понимает необходимость принятия профилактических мер. Такой вывод был сделан в новом исследовании Университета Южной Австралии, проведенного в партнерстве с Университетским колледжем Дублина, в рамках которого были опрошены 429 австралийских женщин с гестационным диабетом. «Хотя 75% опрошенных в нашем исследовании женщин, понимали, что имеют избыточный вес, этот фактор не ассоциировался у них с повышением риска развития диабета 2 типа и необходимостью принятия профилактических мер», – отметил ведущий исследователь, Кристи Грей (medikforum.ru).

Высокий и низкий уровни сахара в крови сопряжены с риском слабоумия

Пожилые люди с диабетом 1 типа могут страдать как от повышенного, так и от пониженного уровня сахара в

крови. Если они оказываются в больнице с данными проблемами, риск деменции в будущем увеличивается у них в 6 раз. К такому выводу пришли ученые из Калифорнийского университета, работа которых опубликована в журнале *Neurology*. В исследовании приняли участие 2,8 тыс. пациентов с диабетом 1 типа. Из них 398 человек, или 14%, имели в анамнезе очень низкий уровень сахара в крови; 335, или 12%, высокий, 87, или 3%, сталкивались с обеими ситуациями. В течение 7 лет наблюдения слабоумие развилось у 153 человек (около 5%). С поправкой на возраст, пол и этническую принадлежность риск развития деменции у лиц с эпизодами низкого уровня сахара в крови повышался на 75%, у лиц с эпизодами повышенного уровня сахара – более чем в 2 раза. У тех, кто пережил оба типа эпизодов, наблюдалось шестикратное повышение риска (medpractic.com).

Исследователи рассказали, как пожилым людям снизить риск смерти

С целью сохранения здоровья Университет Северной Каролины призывает пожилых людей выполнять больше домашней работы. Эта рекомендация основана на анализе данных почти 17 тыс. американок (средний возраст на начало исследования – 72 года). Больше всего жизнь продлевали короткие, но интенсивные всплески активности в течение дня. Это могла быть работа по дому, в саду, подъемы и спуски по лестнице, ходьба до и от машины. Верхний порог пользы от коротких всплесков активности составил 4500 шагов в день. Превышение этого порогового значения никаких преимуществ с точки зрения увеличения продолжительности жизни не дает. Также ученые советуют долгие, непрерывные пешие прогулки. Так, у женщин, которые ежедневно совершали более 2000 шагов, риск смерти был снижен на 32%. По сравнению с полной неподвижностью каждые дополнительные 1000 шагов давали 28%-ное снижение риска смерти в ближайшие годы (medlinks.ru).

Ученые вычислили, в какое время диабетикам стоит заниматься спортом

Австралийский католический университет советует посещать спортзал поздним вечером для максимального ускорения метаболизма и снижения показателей сахара в ночное время. В рамках исследования ученые проанализировали обменные процессы у 24 мужчин с лишним весом, повышенным риском развития диабета 2 типа и потреблявших жирные продукты. Оказалось, утренние и вечерние тренировки улучшали состояние кардио-респираторной системы, а занятия поздним вечером снижали уровень глюкозы в течение ночи. Вне зависимости от времени суток тренировки улучшали состояние кардио-респираторной системы. Но с точки зрения снижения сахара ночью идеально работали поздние тренировки. По мнению ученых, это важное открытие для лиц с диабетом 2 типа, т.к. они часто страдают от скачков сахара именно ночью (lenta.ru).

Медики узнали, чем высокий уровень тестостерона опасен для мужчин и женщин

Исследование Оксфордского университета с участием более 182 тыс. мужчин и 122 тыс. женщин в постменопаузе установило, что повышенный уровень тестостерона вреден как для мужчин, так и для женщин. За 7 лет наблюдения раком заболели более 9500 мужчин и более 5500 женщин. У мужчин высокий уровень свободного (активного) тестостерона в крови ассоциировался с повышенным риском рака кожи. Так, повышение уровня гормона на 50 пикомоль/л увеличивало риск меланомы на 35%. Кроме того, увеличение концентрации тестостерона в крови на 50 пикомоль/л повышало риск рака простаты на 10%. Повышение показателей активного и связанного тестостерона также увеличивало вероятность развития рака печени. У женщин в постменопаузе высокий уровень свободного тестостерона ассоциировался с повышением риска рака эндометрия и молочной железы (meddaily.ru).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT2) и смертность от всех причин

В мета-анализе 21 рандомизированного клинического исследования со средней продолжительностью 104 недели с участием 39 593 и 30 771 пациента в группах иSGLT2 и препаратов сравнения соответственно было показано, что лечение и SGLT2 были связаны со значительным снижением смертности от всех причин (Diabetes Obes Metab. 2021;23:1052–1056).

Эффективность и безопасность метформина у пациентов с нарушением функции почек

Согласно результатам систематического обзора и мета-анализа, включивших 9 небольших проспективных исследований с участием пациентов со значительным нарушением функции почек, 13 крупных ретроспективных исследований, в 7 из которых изучали риск смертности в подгруппах пациен-

тов с разной степенью нарушения функции почек, и 8 ретроспективных исследований, в которых в качестве исхода оценивали ацидоз, метформин снижает общую смертность пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 45 мл/мин/1,73 м² или выше, но не при рСКФ менее 45 мл/мин /1,73 м². Преимущества метформина, по-видимому, уменьшаются у пациентов с рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м². У этих пациентов возможно повышение риска ацидоза (отношение рисков – 1,97). Метформин не следует использовать при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², его профиль риск-польза при значениях СКФ, приближающихся к 30 мл/мин/1,73 м², требует дальнейшего изучения (Diabetes Obes Metab. 2021;23:2035–2047).

Неинсулиновая антидиабетическая терапия при сахарном диабете 1 типа

Согласно результатам мета-анализа 57 рандомизированных кон-

тролируемых исследований, использование неинсулиновых противодиабетических средств в дополнение к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 1 типа может приводить к значительному снижению по сравнению с плацебо уровня гликозилированного гемоглобина и массы тела, а также позволять снижать дозу инсулина. С другой стороны, применение неинсулиновых антидиабетических препаратов в дополнение к инсулину связано с повышенным риском развития гипогликемии и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (Diabetes Metab J. 2021;45(3): 312–325).

Эффективность и безопасность метформина при ожирении у детей и подростков

Согласно заключению систематического обзора 24 РКИ с участием 1623 пациентов в возрасте от 4 до 19 лет, метформин оказывает умеренное благоприятное влияние на массу тела и инсулинорезистентность у детей и под-

Соматулин® Аутожел®
панкреотид

**СТРЕМИСЬ К ПРОГРЕССУ
ДОСТИГАЙ ЦЕЛИ
БУДЬ ЛУЧШИМ**

Эффективность и благоприятный профиль безопасности

Улучшение качества жизни

Новый, удобный, предварительно заполненный шприц для выполнения подкожных инъекций

Краткая информация об инструкции по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожел®

Состав: Соматулин® Аутожел® – 120 мг. Активные вещества: панкреатический ферментный комплекс (липаза, амилаза, трипсин) – 1200 ЕД, 1200 ЕД, 1200 ЕД. Вспомогательные вещества: гидрофобный носитель, стабилизатор, консервант, краситель, наполнитель.

Показания к применению: Панкреатическая недостаточность (хронический панкреатит, острый панкреатит, муковисцидоз, врожденная недостаточность поджелудочной железы, опухоли поджелудочной железы, послеоперационная недостаточность поджелудочной железы, синдром Шейера-Вейера, синдром Беккет-Варди, синдром Шейера-Вейера, синдром Беккет-Варди, синдром Шейера-Вейера, синдром Беккет-Варди).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, острый панкреатит, острый холецистит, острый гепатит, острый нефрит, острый гломерулонефрит, острый интерстициальный нефрит, острый цистит, острый простатит, острый уретрит, острый баланит, острый баланопостит, острый баланит, острый баланопостит, острый баланит, острый баланопостит.

Способ применения и дозы: Препарат принимают 3–4 раза в день после еды. Дозу препарата подбирают индивидуально на основании данных о тяжести нарушения функции поджелудочной железы. При необходимости, дозу можно увеличить. При необходимости, дозу можно уменьшить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Препарат может взаимодействовать с другими лекарственными средствами. При одновременном применении с препаратами, снижающими кислотность желудка, может наблюдаться снижение эффективности препарата. При одновременном применении с препаратами, повышающими кислотность желудка, может наблюдаться повышение эффективности препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами: Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Форма выпуска: Препарат выпускается в виде порошка для приготовления раствора для инъекций. Порошок содержится в блистерах по 10 и 20 блистеров.

Условия отпуска из аптек: Препарат отпускается по рецепту врача.

Условия хранения: Препарат хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 15°С до 25°С.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для ознакомления с информацией о препарате. Информация о лекарственных средствах, содержащихся в препарате, является ознакомительной. Информация о лекарственных средствах, содержащихся в препарате, является ознакомительной. Информация о лекарственных средствах, содержащихся в препарате, является ознакомительной.

ИПSEN
Innovation for patient care

SOM-RU-000279-01992020

ростков с ожирением, а также имеет приемлемый профиль безопасности (Pediatrics. 2021;147(3):e20201610).

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) при ожирении и диабете 2 типа у детей

Мета-анализ девяти рандомизированных контролируемых исследований (два у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, одно – с предиабетом и 6 – с ожирением без диабета) с участием в общей сложности 286 детей до 18 лет показал, что агонисты GLP-1 эффективны для лечения детей с ожирением и/или сахарным диабетом 2 типа (СД2), а размеры эффекта сопоставимы с таковыми у взрослых. По сравнению с контрольной группой терапия агонистом GLP-1 снижала HbA_{1c} на 0,30%, причем этот эффект был больше выражен у детей с диабетом или предиабетом (-0,72%), чем у детей с ожирением (-0,08%). Напротив, снижение массы тела было больше выражено у детей с ожирением (-2,74 кг), чем у детей с СД2 (-0,97 кг) (Obes Rev. 2021;22(6):e13177.).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Ученые нашли продукты, снижающие риск развития диабета

Ученые из Университета Эдит Коуэн в Перте, проанализировав данные 7675 участников исследования Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab), показали, что у участников, которые ели больше цельных фруктов, шансы заболеть диабетом через 5 лет были на 36% ниже, чем у тех, кто потреблял менее половины порции фруктов в день. Для фруктовых соков такой связи не выявлено. Исследователи также обнаружили четкую связь между потреблением фруктов и маркерами чувствительности к инсулину, что означает, что людям, потребляющим больше фруктов, приходится вырабатывать меньше инсулина, чтобы снизить уровень глюкозы в крови. Руководитель исследования доктор Никола Бондонно (Nicola Bondonno) из Института исследований питания Университета Эдит

Коуэн подчеркивает, что «это важно, потому что гиперинсулинемия – высокий уровень циркулирующего инсулина – может повредить кровеносные сосуды и приводит не только к диабету, но и к гипертонии, ожирению и сердечным заболеваниям». «Помимо высокого содержания витаминов и минералов фрукты являются отличным источником фитохимических веществ, которые могут повышать чувствительность к инсулину и клетчатке, которая помогает регулировать выброс сахара в кровь, а также помогает людям дольше чувствовать сытость. Кроме того, большинство фруктов имеют низкий гликемический индекс, что означает, что их сахар переваривается и усваивается организмом медленнее. Эти результаты показывают, что здоровая диета и образ жизни, включающий потребление цельных фруктов, – отличная стратегия для снижения риска развития диабета второго типа», – заключает ученый (ria.ru).

Употребление кофе сразу после пробуждения может приводить к скачкам сахара в крови

Специалисты Центра питания, физических упражнений и метаболизма Университета Бата в Великобритании, изучавшие воздействие кофе и нарушений сна на различные метаболические маркеры, пришли к выводу: время употребления кофе влияет на контроль уровня сахара в крови. Прием кофе сразу после пробуждения может провоцировать повышение уровня глюкозы в крови примерно на 50%. С целью предотвращения скачков сахара в крови исследователи не рекомендуют пить кофе сразу после пробуждения (riafan.ru).

Производство первого в мире высокоточного неинвазивного глюкометра начнется в этом году

Первый в мире неинвазивный глюкометр высокой точности отправили на регистрацию в Росздравнадзор, его производство начнется в текущем году. Новый прибор даст возможность измерить уровень глюкозы, приложив к сенсору три пальца – указательный, средний и безымян-

ный. «Патент на устройство участник рынка НТИ «Хелснет» компания «Брейн Бит» получила еще в 2014 г., в 2016-м был разработан первый действующий прототип. Технология реализована на базе оптической спектроскопии. В отличие от предшественников, команда разработчиков учла параметры воды, меланина и других компонентов, которые позволили отфильтровать значимые параметры, мешающие предыдущим коллективам получить результаты с наименьшей погрешностью», – рассказали в НТИ. По словам разработчика устройства Эдварда Крыжановского, в течение последних двух лет в Москве и Санкт-Петербурге (в том числе в Мариинской больнице) проводились клинические испытания прибора, в которых участвовало почти 500 человек. Погрешность прибора, как и у инвазивного глюкометра, не превышает 15%. Стоимость неинвазивного глюкометра составит 20–60 тыс. рублей (зависит от первоначального объема заказов). Устройство будет подключаться к телефону через Bluetooth, это позволит пациентам составлять графики уровня глюкозы и отправлять их врачу (iz.ru).

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Влияние противодиабетических препаратов на мышечную массу у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Мета-анализ 18 рандомизированных контролируемых исследований (1363 участника) показал, что антидиабетические препараты группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (семаглутид, дапаглифлозин и канаглифлозин) приводят пациентов с сахарным диабетом 2 типа к значительной потере массы тела по сравнению с плацебо. При этом в отличие от метформина они могут вызывать потерю тощей массы тела, в связи с чем при лечении этими препаратами важно обращать внимание на потерю мышечной массы (Curr Diabetes Rev. 2021;17:293–303).

STADA выводит новый для российского рынка препарат для пациентов с диабетом*

STADA анонсировала вывод на российский рынок препарата для комплексного лечения сахарного диабета 2 типа, в состав которого входит комбинация двух действующих веществ – пиоглитазона и алоглиптина. На сегодняшний день это единственное лекарственное средство с подобной комбинацией на российском фармацевтическом рынке.

Гагик Галстян, д.м.н., профессор, зам. директора Института диабета, зав. отделением диабетической стопы НМИЦ эндокринологии и вице-президент Российской диабетической ассоциации:

«Первичная цель терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) – помочь пациентам в достижении адекватного гликемического контроля, т.е. целевой концентрации глюкозы крови. К другим не менее важным целям относятся улучшение качества жизни, минимизация риска долгосрочных осложнений диабета. Еще одна цель лечения СД2 – снижение нагрузки на экономику. Таким образом, эффективная терапия этого заболевания – сложная задача».

Новая комбинация решает две основные задачи, которые стоят перед эндокринологами, работающими с пациентами с СД2. Во-первых, и алоглиптин, и пиоглитазон обеспечивают значимое и устойчивое снижение уровня сахара в крови. Во-вторых, пиоглитазон улучшает чувствительность тканей к инсулину, или, другими словами, воздействует на первопричину сахарного диабета – инсулинорезистентность.

Комбинация веществ пиоглитазона и алоглиптина позволяет одновременно воздействовать на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования СД2, а значит, эффективно и долгосрочно контролировать уровень сахара в крови. Эти действующие вещества способны улучшать, сохранять функции β -клеток поджелудочной железы и увеличивать секрецию инсулина.

Ашот Мкртумян, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических нарушений МКНЦ им. А.С. Логина:

«Комбинированная терапия пиоглитазоном и алоглиптином влияет на замедление развития атеросклероза, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти в связи с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это крайне важно для пациентов с СД2, т.к. у этой категории пациентов риск развития сердечно-сосудистых катастроф значимо выше и является главной причиной смерти. Этот благоприятный эффект терапии связан с улучшением сосудистой функции, липидного и углеводного обмена».

Кроме того, лечение пиоглитазоном и алоглиптином оказывает благотворное воздействие на маркеры воспаления и улучшение функции печеночной ткани, что чрезвычай-

но важно при наличии сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени. Это патологическое состояние, связанное с накоплением липидов и нарушением метаболизма в клетках печени. Оно распространено при инсулинорезистентности, ожирении и СД2.

Препарат отпускается по рецепту лечащего врача и появится в аптеках в феврале–марте 2022 г.

Выведению препарата на российский рынок предшествовала многолетняя исследовательская работа на международном уровне. Пиоглитазон – вещество, которое в дальнейшем стало одним из действующих компонентов нового препарата STADA. Этот класс действующих веществ был открыт в Японии компанией Takeda Chemical Industries в конце прошлого века. По итогам 20 лет интенсивных доклинических, а затем и клинических исследований, компания выпустила препарат, одобренный Американской диабетической ассоциацией (ADA) и Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD).

Пиоглитазон входит в алгоритмы лечения СД в США и Европе и наряду с другими классами является неотъемлемым компонентом терапии пациентов с этим заболеванием. STADA, которая в 2020 г. приобрела часть портфеля компании Takeda, решила сделать препарат, доступный и для российских пациентов. Для этого компания STADA провела большую работу для вывода препарата на рынок: получение регистрации, подготовка производственной площадки, научной информации для медицинского сообщества.

Елена Семенова, вице-президент по направлению рецептурных препаратов STADA в России и СНГ:

«В России сегодня более 4,5 млн человек страдают от СД2, за последний год их число выросло на 2%. Уязвимость пациентов, страдающих СД, выводит борьбу с ним за пределы внимания исключительно медицинского сообщества и делает ее социально значимой. Расширяя свой портфель сахароснижающих препаратов, компания STADA стремится обеспечивать российских пациентов эффективными лекарственными средствами, позволяющими надежно управлять заболеванием. Более того, компания успешно проводит информационно-образовательные мероприятия как для пациентов, так и для специалистов здравоохранения».

По данным ВОЗ¹, за период с 1980 по 2014 г. число людей, страдающих диабетом, выросло со 108 млн до 422 млн. С 2000 по 2016 г. преждевременная смертность

* Материал является информационно-справочным и предназначен только для специализированной прессы.

¹ Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. Апрель, 2021.

URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

от диабета увеличилась на 5%. Сахарный диабет – одна из ведущих причин слепоты, почечной недостаточности, сердечных приступов, инсульта и ампутации нижних конечностей.

Справка о STADA Arzneimittel AG

STADA AG – это международная группа компаний, один из крупнейших производителей продуктов сегмента Consumer Healthcare и генериков, включая специализированные препараты.

Штаб-квартира STADA AG находится в г. Бад-Фильбеле (Германия). В 2020 финансовом году скорректированные продажи группы STADA достигли 3 010,3 млн евро, скорректированная прибыль EBITDA – 713,3 млн евро.

Продукция STADA представлена в 120 странах. В составе группы компаний более 20 производственных площадок во

всем мире, в т.ч. российские заводы «Нижфарм» (Нижний Новгород) и «Хемофарм» (Обнинск).

Российский продуктовый портфель STADA включает лекарственные средства 17 из 20 терапевтических групп, самых востребованных препаратов в аптечной рознице.

По итогам 2020 г. на российском фармацевтическом рынке STADA занимает 2-е место в сегменте Consumer Healthcare (безрецептурные препараты) и 3-е – на розничном рынке (по данным IQVIA, FY2020, все сегменты рынка 2020 г.).

STADA – крупнейший иностранный инвестор в российский фармацевтический бизнес. Объем инвестиций компании в 2020 г. составил 660 млн долл. США, а суммарно, по данным E&Y, инвестиции STADA в развитие фармрынка в России за последние 15 лет превысили 1 млрд долл. США.

В STADA в регионе Россия и СНГ работает более 2500 сотрудников.

Официальный сайт компании: www.stada.ru

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с журналом «Фарматека».

«Фарматека» – это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 14 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько специализированных выпусков по узким тематикам.

К рассмотрению принимаются статьи, напечатанные стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервал, рисунки предоставляются отдельно. Статья должна содержать официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, подтверждающие право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

Статья должен включать:

1. название;
2. фамилии и инициалы авторов, ORCID/Scopus ID всех авторов;
3. аффилиацию – полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
4. информацию об авторе для корреспонденции: ФИО полностью, ученая степень, должность, место работы, контакты (e-mail, телефон);
5. резюме и ключевые слова (на русском и английском языках);
6. рисунки и таблицы (на усмотрение автора);
7. библиографию.

В конце статьи должны быть раскрыты конфликт интересов и источник финансирования.

Все материалы предоставляются по электронной почте на адрес редакции: pharmateca@yandex.ru

Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Для оригинальных статей обязательно наличие структурированного резюме (обоснование, цель, методы, результаты, заключение).

Текст

Объем оригинальной статьи около 7–8 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Обзоры не должны превышать 12 страниц. Для статей разного типа существуют соответствующие шаблоны оформления и структурирования, представленные на сайте журнала.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

Иллюстрации и подписи к ним. Формат файла рисунка tiff или jpeg, разрешение от 300 dpi, размер от 1 Мб. Нумерация рисунков дается арабскими цифрами согласно порядку их упоминания в тексте. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Библиография. Источники перечисляются строго в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках. Для русскоязычных источников оформляется транслитерация (авторы и название журнала – транслитерация, название статьи/книги – английский перевод). Если статья, имеет DOI, необходимо его указать.

Примеры оформления:

Книги

1. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. Primary hypertension as a pathology of cell membranes. Moscow, 1987. (In Russ.)].
2. Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) Primer on kidney disease, San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

Журналы

1. Вербова Н.И., Капалова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопро-терина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. Вrach. 2014;8:66–8. [Verbova N.I., Kapalova I.YU., Verbovoj A.F. The content of osteoprotegerin and adipokines in hypothyroidism in women. Vrach. 2014;8:66–8. (In Russ.)].
2. Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. Hypertension. 2007;50:474–80. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.107.088088

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к публикации не принимаются. Статьи, несоответствующие указанным требованиям, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

По всем интересующим вопросам просьба обращаться в редакцию: тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: pharmateca@yandex.ru

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.

© В.М. Цветов, И.С. Бурашникова, Д.А. Сычев, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.12-17>

Возможность и перспективы применения препаратов рекомбинантных нейтрализующих моноклональных антител (бамланивимаб+этесевимаб, сотровимаб) у пациентов с COVID-19*

В.М. Цветов¹, И.С. Бурашникова², Д.А. Сычев³

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Челябинск, Россия

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Казань, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Possibility and prospects for the use of recombinant neutralizing monoclonal antibodies (bamlanivimab+etesevimab, sotrovimab) in patients with COVID-19

V.M. Tsvetov¹, I.S. Burashnikova², D.A. Sychev³

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery, Chelyabinsk, Russia

² Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

В настоящее время имеются предпосылки, такие как данные многоцентровых клинических исследований фаз 2 и 3, чтобы рекомендовать препараты сотровимаб и бамланивимаб+этесевимаб на догоспитальном этапе для амбулаторных пациентов с положительным тестом на COVID-19 и в первые 10 дней от появления первых симптомов. Необходимы дальнейшие исследования и долгосрочные данные текущих исследований, чтобы подтвердить или опровергнуть первоначальные результаты и понять, как появление новых вариантов вирусов может влиять на эффективность моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2.

Ключевые слова: моноклональные антитела, COVID-19

Для цитирования: Цветов В.М., Бурашникова И.С., Сычев Д.А. Возможность и перспективы применения препаратов рекомбинантных нейтрализующих моноклональных антител (бамланивимаб+этесевимаб, сотровимаб) у пациентов с COVID-19. Фарматека. 2021;28(12):12–17. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.12-17

Currently, there are prerequisites, such as data from phase 2 and 3 multicenter clinical trials, to recommend sotrovimab and bamlanivimab+etesevimab at the prehospital stage for outpatients positive for COVID-19 and in the first 10 days of symptom onset. Further research and long-term data from ongoing studies are required to confirm or disprove the initial results and understand how the emergence of new variants of viruses may affect the effectiveness of monoclonal antibodies that neutralize SARS-CoV-2.

Keywords: monoclonal antibodies, COVID-19

For citations: Tsvetov V.M., Burashnikova I.S., Sychev D.A. Possibility and prospects for the use of recombinant neutralizing monoclonal antibodies (bamlanivimab+etesevimab, sotrovimab) in patients with COVID-19. Farmateka. 2021;28(12):12–17. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.12-17

Введение

Моноклональные антитела (mAbs, МАт) — это молекулы, полученные лабораторным путем из В-клеток пациента, переболевшего инфекцией SARS-CoV-2. Они исследуются как потенциальная терапия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1]. Вируснейтрализующим действием в отношении SARS-CoV-2 обладают искусственные МАт. МАт человека класса IgG1, связываясь с неперекрывающимися эпитопами рецептор-свя-

зывающего домена S-белка, блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (АПФ2), что приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса [2]. На примере сотровимаба также известно, что МАт связываются с участком вируса, содержащим гликан N343, который высококонсервативен в подроде *Sarbecovirus* (подрод коронавирусов). Эта область не конкурирует со связыванием АПФ и не пере-

крывается мутациями, которые сейчас наблюдаются у SARS-CoV-2 [3].

Характеристика препаратов

Поскольку МАт являются относительно новым классом препаратов для лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в обзор были включены данные о трех препаратах, ввоз которых в настоящее время разрешен на территорию РФ (бамланивимаб, этесевимаб, сотровимаб). С учетом того, что в августе 2021 г. Кокрановским сообществом

* Представленная информация основана на результатах научного поиска, проведенного экспертами Центра «ФармаCOVID» на базе РМАНПО Минздрава России. Материал подготовлен 05.11.2021.



был опубликован систематический обзор по данным препаратам [1], сначала будет представлена характеристика каждого из них наряду с данными, которые не вошли в обзор, а далее сам обзор с выводами. В связи с тем, что с мая 2021 г. препарат бамланивимаб назначается только в комбинации с этесевимабом, эти препараты будут рассмотрены совместно.

Сотровимаб. Препарат произведен британской GSK и американской VirBiotechnology [4]. В исследованиях препарат известен как Sofrovimab, а также под номерами VIR-7831, GSK4182136. На сайте <https://clinicaltrials.gov> (доступ 28.10.2021) найдено 9 клинических исследований (КИ) с упоминанием данного препарата [5], из них завершено только одно ключевое исследование COMET-ICE [NCT04545060] — рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое для оценки безопасности и эффективности MAt VIR-7831 (сотровимаб) для раннего лечения COVID-19 у негоспитализированных пациентов [6]. Первые промежуточные результаты опубликованы 27 октября 2021 г., поэтому часть данных не попала в Кокрановский обзор. В этом двойном слепом исследовании третьей фазы исследователи случайным образом распределили в соотношении 1:1 в группу лечения и в группу контроля (плацебо) негоспитализированных пациентов с симптомами COVID-19 (≤ 5 дней после появления симптомов) и по крайней мере одним фактором риска при прогрессировании заболевания. Критерием включения служили пациенты от 18 до 55 лет с сопутствующими заболеваниями (факторами риска) и пациенты старше 55 лет независимо от факторов риска. Факторы риска: диабет, ожирение (индекс массы тела [ИМТ] > 35), хроническая болезнь почек, застойная сердечная недостаточность (2-го класса и выше), хроническая обструктивная болезнь легких. Также у пациентов должно быть наличие подтвержденного COVID-19, сатурация 94% и более и по одному, или более из следующих симптомов: лихорадка, озноб, кашель, боль в горле, недомогание, головная боль, боль в суставах или мышцах, изме-

нение запаха или вкуса, рвота, диарея, одышка при физической нагрузке. Исключались госпитализированные пациенты или те, которым планируется госпитализация в ближайшие 24 часа, а также с симптомами, соответствующими тяжелой форме COVID-19, которые определяются одышкой в состоянии покоя, респираторным дистресс-синдромом или потребностью в кислороде. Пациентам, включенным в исследование, проводилась однократная инфузия сотровимаба в дозе 500 мг или плацебо. Первичным результатом эффективности была госпитализация (более 24 часов) по поводу любой причины или смерти в течение 29 дней после рандомизации. В этом промежуточном анализе с участием 583 пациентов (291 в группе сотровимаба и 292 в группе плацебо); 3 (1%) пациента в группе сотровимаба по сравнению с 21 (7%) пациентом в группе плацебо имели прогрессирование заболевания, приведшее к госпитализации или смерти (снижение отношения рисков [OR]=85%, 97,24% доверительный интервал [ДИ]: 44–96; $p=0,002$). В группе плацебо пять пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, в т.ч. один умер на 29-й день. Безопасность была оценена у 868 пациентов (430 в группе сотровимаба и 438 в группе плацебо). О побочных эффектах сообщили 17% пациентов в группе сотровимаба и 19% пациентов в группе плацебо; серьезные побочные эффекты при приеме сотровимаба встречались реже, чем при приеме плацебо (у 2 и 6% пациентов соответственно). Исследователи сделали вывод, согласно которому сотровимаб снижает риск прогрессирования заболевания среди пациентов с высоким риском COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести. Сигналов безопасности выявлено не было [6]. Также обращают на себя внимание другие исследования сотровимаба: COMET-PEAK [NCT04779879], ACTIV-3-TICO [NCT04501978] и BLAZE-4 [NCT0463440] [9]. Они еще не завершены, официальные публикации отсутствуют, а часть данных также попала в Кокрановский обзор, выдержки из которого представлены ниже.

Комбинация бамланивимаб+этесевимаб. Бамланивимаб и этесевимаб являются рекомбинантными нейтрализующими MAt человека IgG1 к S-белку SARS-CoV-2, которые блокируют связывание данного белка с рецептором АПФ2 человека с целью предотвращения дальнейшего проникновения вируса в клетку. Бамланивимаб и этесевимаб связываются с разными участками рецептор-связывающего домена (RBD) S-белка [7].

В РКИ показано достоверное снижение вирусной нагрузки на 11-й день лечения при применении комбинации бамланивимаб+этесевимаб по сравнению с монотерапией бамланивимабом [8]. Частота госпитализаций пациентов или обращений за неотложной помощью в связи с COVID-19 составила 9 (5,8%) случаев при приеме плацебо, 1 (1%), 2 (1,9%) случая, 2 (2%) случая при приеме бамланивимаба в дозе 700 мг, 2800 и 7000 мг соответственно и 1 (0,9%) случай при приеме комбинации бамланивимаб+этесевимаб. Реакции гиперчувствительности немедленного типа развились у 9 пациентов (6 на бамланивимабе, 2 — на комбинированной терапии и 1 при приеме плацебо). Летальных исходов не зарегистрировано.

На сайте www.clinicaltrials.gov зарегистрировано 1 сравнительное исследование (III фаза) комбинации бамланивимаб+этесевимаб с монотерапией бамланивимабом, сотровимабом и комбинацией касиривимаб+имдевимаб [NCT04790786].

Согласно препринту мета-анализа 3 РКИ и 7 когортных исследований с участием 14 461 взрослого пациента, бамланивимаб может предотвращать госпитализацию или обращение за неотложной помощью (OR=0,41, 95% ДИ: 0,29–0,58), сокращать число госпитализаций в отделение интенсивной терапии (OR=0,47; 95% ДИ: 0,23–0,92) и смертность от болезни (OR=0,32; 95% ДИ: 0,13–0,77). Комбинации двух или более MAt усиливают эффект [9].

В исследовании ACTIVE-2 при использовании бамланивимаба в монотерапии в дозировке 700 мг (в

настоящее время препарат не применяется в монотерапии) могут выявляться резистентные штаммы, что может в дальнейшем быть связано с сохранением вирусной нагрузки в дыхательных путях и клиническим ухудшением. При разработке и клиническом внедрении противовирусных средств в лечение COVID-19 первоочередное внимание следует уделять тщательной вирусологической оценке [10]. По мнению некоторых авторов, широкое использование антител к SARS-CoV-2 может приводить к селекции устойчивых штаммов и потребовать усиленного геномного надзора для выявления и снижения распространения этих вариантов [11].

Кокрановский обзор исследований МАТ

Поскольку основные исследования по данной проблеме представлены и описаны в Кокрановском обзоре [1], мы решили частично представить его результаты. Авторы обзора от 17.06.2021 провели поиск в MEDLINE, Embase, Кокрановском регистре исследований COVID-19, а также в трех других базах данных, кроме того, запрашивали необходимые данные у авторов публикаций.

В обзор включали только рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых оценивали МАТ, нейтрализующие SARS-CoV-2, отдельно или в комбинации по сравнению с другим активным лечением, плацебо или отсутствием лечения пациентов с COVID-19. Не включались исследования по профилактическому применению МАТ, нейтрализующих SARS-CoV-2. Приоритетными исходами были смертность от всех причин к 30-му и 60-му дням, клиническое прогрессирование, качество жизни, госпитализация, нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ). Достоверность доказательств оценили с помощью системы GRADE.

В обзор попали шесть РКИ с запланированными сроками завершения в период с июля 2021 по декабрь 2021 г., которые предоставили результаты от 17 495 участников (мы приводим данные по препаратам бамланивимаб,

сотровимаб, этесевимаб). Целевые размеры выборки варьировались от 1020 до 10 тыс. участников. Средний возраст составлял от 42 до 53 лет в четырех РКИ с участием негоспитализированных пациентов и 61 год в двух РКИ с участием госпитализированных пациентов. В нескольких исследованиях оценивались монопрепараты бамланивимаб (N=465), сотровимаб (N=868), а также комбинация бамланивимаб+этесевимаб (N=1035).

Сравнение бамланивимаба с плацебо. К 29-му дню в исследовании не было летальных исходов. К 29-му дню наблюдения были госпитализированы 9 человек из 156 в группе плацебо по сравнению с 1 из 101 в группе пациентов, получавших бамланивимаб в дозе 700 мг (ОР=0,17, 95% ДИ: 0,02–1,33), 2 из 107 в группе пациентов, получавших 2,8 г (ОР=0,32, 95% ДИ: 0,07–1,47) и 2 из 101 в группе пациентов, получавших бамланивимаб в дозе 7000 мг (ОР=0,34, 95% ДИ: 0,08–1,56). При применении 700 мг, 2800, 7000 мг бамланивимаба частота НЯ может быть аналогичной плацебо (ОР=0,99, 95% ДИ: 0,66–1,50; ОР=0,90, 95% ДИ: 0,59–1,38; ОР=0,81, 95% ДИ: 0,52–1,27). Влияние на риск СНЯ не определено. О клиническом прогрессировании/улучшении симптомов или развитии тяжелых симптомов не сообщалось.

Сравнение комбинации бамланивимаб+этесевимаб с плацебо. К 30-мудню было зарегистрировано 10 смертей в группе плацебо и ни одного случая смерти в группе бамланивимаб+этесевимаб (ОР=0,05, 95% ДИ: 0,00–0,81). Бамланивимаб+этесевимаб может снижать число госпитализаций к 29-му дню (ОР=0,30, 95% ДИ: 0,16–0,59), приводить к небольшому увеличению числа НЯ любой степени (ОР=1,15, 95% ДИ: 0,83–1,59) и увеличивать СНЯ (ОР=1,40, 95% ДИ: 0,45–4,37). О клиническом прогрессировании/улучшении симптомов или развитии тяжелых симптомов не сообщалось.

Сотровимаб по сравнению с плацебо. Не установлено, влияет ли сотровимаб на смертность (ОР=0,33, 95% ДИ: 0,01–8,18), а также потребность в инвазивной механической вентиляции или смерти (ОР=0,14, 95% ДИ: 0,01–2,76). Сотровимаб может снижать потреб-

ность в кислороде (ОР=0,11, 95% ДИ: 0,02–0,45), риск госпитализации или смерти к 30-му дню (ОР=0,14, 95% ДИ: от 0,04 до 0,48), НЯ 3–4-й степеней (ОР=0,26, 95% ДИ: 0,12–0,60), СНЯ (ОР=0,27, 95% ДИ: 0,12–0,63) и может иметь незначительное влияние или его не оказывать на риск НЯ любой степени (ОР=0,87, 95% ДИ: 0,66–1,16).

В заключение Кокрановского обзора сделан вывод [1], согласно которому уровень доказательств для всех негоспитализированных лиц низкий, а для госпитализированных – от очень низкого до умеренного. Авторы считают, что имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сделать значимые выводы относительно лечения с помощью МАТ, нейтрализующих SARS-CoV-2. Необходимы дальнейшие исследования и долгосрочные данные текущих исследований, чтобы подтвердить или опровергнуть эти первоначальные результаты и понять, как появление новых вариантов вирусов может влиять на эффективность МАТ, нейтрализующих SARS-CoV-2.

Возможность применения моноклональных антител в отношении пациентов, получивших вакцины против SARS-COV-2

Данные о применении МАТ пациентами, привитыми против SARS-CoV-2, ограничены. Изучалась эффективность МАТ у 1395 пациентов, заболевших COVID-19 после полного курса вакцинации [12], из них 37,8% (n=527) получали МАТ против S-белка и 62,2% (n=868) не получали этого лечения. Пациенты принимали МАТ (казиривимаб+имдевивамаб или бамланивимаб+этесевимаб) в среднем через 5 дней с момента появления симптомов и через 2 дня с момента тестирования большинство пациентов принимали казиривимаб+имдевивамаб, что ограничивает возможность обобщения результатов на другие МАТ. В целом частота госпитализации составила 2,65% среди пациентов, получавших МАТ, по сравнению с 10,7% среди тех, кто не получал терапии (ОШ=0,227, 95% ДИ: 0,128–0,403; p<0,001). С поправкой на критерии MASS включения в терапию МАТ она была связана

с более низким уровнем госпитализации (ОШ=0,14, 95% ДИ: 0,079–0,265; $p<0,0001$). NNT для предотвращения одной госпитализации коррелировало со степенью сопутствующей патологии и составило 255 среди вакцинированных лиц без сопутствующих заболеваний высокого риска и от 3 до 8 среди пациентов с множественными заболеваниями высокого риска. У 61 (4,4%) пациента развилась гипоксия, и им потребовалась кислородотерапия. Лечение МАт против S-белка было связано с более низкими показателями гипоксии (0,95 против 6,45%; ОШ=0,139, 95% ДИ: 0,055–0,349; $p<0,001$). Большинство ($n=56$, 91,8%) пациентов, которым требовалась кислородотерапия, не получали МАт, 5 (0,36%) пациентам потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, из них ни один не получал МАт. Из 1395 вакцинированных пациентов с COVID-19 не было летальных случаев.

Особенности применения МАт при COVID-19, показания и противопоказания, дозы

В настоящий момент многие страны разрешили экстренное применение препаратов МАт сотровимаб и комбинации бамланивимаб+этесевимаб. Препараты сотровимаб и комбинация бамланивимаб+этесевимаб в разное время были разрешены в странах Европы и США по ускоренным процедурам. Сотровимаб был одобрен Американской FDA (с 26.05.2020) [13], Европейским медицинским агентством EMA (с 21.05.2020) [14], Медицинским департаментом Австралийского управления терапевтических товаров (TGA) (с 21.08.2021) [15]. Бамланивимаб+этесевимаб был одобрен к применению регуляторными органами FDA, США (с 09.02.2021 с пометкой к использованию только в тех штатах, территориях и юрисдикциях США, в которых комбинированная частота вариантов, устойчивых к бамланивимабу и этесевимабу, вводимых вместе, меньше или равна 5%) [16], Европейским медицинским агентством EMA (с 05.03. 2021) [17].

Назначение комбинации бамланивимаб+этесевимаб и сотрови-

маба одобрено Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 13-е издание, при наличии решения врачебной комиссии и разрешения на временное обращение данных препаратов [2].

Препараты сотровимаб и комбинация бамланивимаб+этесевимаб имеют схожие показания и целевые категории пациентов: они одобрены к применению в первые 10 дней заболевания для лечения легкой и средней степени тяжести COVID-19 у взрослых и детей (12 лет и старше, с массой тела не менее 40 кг) с положительным результатом прямого тестирования на вирус SARS-CoV-2 и высоким риском прогрессирования до тяжелой формы Covid-19, включая госпитализацию или смерть [2, 13–15, 18, 19].

Критерии высокого риска [18, 19]:

- пожилой возраст (≥ 65 лет);
- ожирение или избыточная масса тела (например, взрослые с ИМТ >25 кг/м² или если лица в возрасте 12–17 лет имеют ИМТ ≥ 85 -го перцентиля для своего возраста и пола по данным CDC (https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm);
- следующие заболевания или состояния: беременность, хроническое заболевание почек, диабет, иммунодепрессивное заболевание или прием иммунодепрессантов, сердечно-сосудистые заболевания (включая врожденные пороки сердца) или артериальную гипертензию, хронические заболевания легких (например, хроническая обструктивная болезнь легких, астма – от средней до тяжелой, интерстициальное заболевание легких, муковисцидоз и легочная гипертензия), серповидно-клеточная анемия, нарушения нервного развития (например, церебральный паралич) или другие отягощающие состояния (например, генетические или метаболические синдромы и тяжелые врожденные аномалии);
- наличие зависимости от медицинских приборов (например, трахеостомия, гастростомия или вентиляция с положительным давлением, не связанная с COVID-19).

Помимо этого с сентября 2021 г. комбинация бамланивимаб+этесевимаб получила ускоренное одобрение FDA для постконтактной профилактики COVID-19 у взрослых пациентов и детей с 12 лет (с массой тела от 40 кг) с высоким риском прогрессирования COVID-19 в тяжелую форму, включая госпитализацию или смерть, которые не полностью вакцинированы или от которых не ожидается адекватного иммунного ответа после полного курса вакцинации против SARS-CoV-2 (например, пациенты с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. принимающие иммунодепрессанты) и которые:

- контактировали с человеком, инфицированным SARS-CoV-2, в соответствии с критериями тесного контакта Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) либо
- имеют высокие риски контакта с человеком, инфицированным SARS-CoV-2, из-за возникновения инфекции SARS-CoV-2 у других лиц в том же учреждении (например, в домах престарелых, тюрьмах).

Препараты сотровимаб и комбинация бамланивимаб+этесевимаб не разрешены к применению в отношении пациентов [18, 19]:

- госпитализированных в связи с COVID-19, или
- нуждающихся в кислородотерапии из-за COVID-19, или
- нуждающихся в увеличении исходного потребления кислорода из-за COVID-19 (у тех, кто находится на хронической кислородной терапии из-за сопутствующей патологии, не связанной с COVID-19).

Рекомендованный режим применения комбинации бамланивимаб+этесевимаб — однократная внутривенная инфузия 700 мг бамланивимаба и 1400 мг этесевимаба в разведении с раствором натрия хлорида 0,9% 50–250 мл в течение 21–60 минут в зависимости от объема раствора как можно раньше после получения положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 либо контакта с носителем инфекции [17]. Не требуется коррекция дозы детям, пожилым пациентам, беременным и кормящим женщинам, при печеночной и почечной недостаточности.

Рекомендованный режим применения сотровимаба — однократная внутривенная инфузия 500 мг в течение 30 минут, вводимая как можно скорее после положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и в течение 10 дней с момента появления симптомов [18].

Безопасность применения МАТ

Согласно информации FDA [17, 18], при приеме комбинации бамланивимаб+этесевимаб и сотровимаба возможно развитие серьезных реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию, и инфузионных реакций, включая серьезные или опасные для жизни, в т.ч. через 24 и более часов после инфузии, что требует немедленного прекращения инфузии и/или коррекции осложнения. Симптомы инфузионных реакций: лихорадка, затрудненное дыхание, гипоксемия, озноб, аритмии, боль или дискомфорт в груди, слабость, изменение психического статуса, тошнота, головная боль, головокружение, потливость, бронхоспазм, гипотензия, гипертензия, ангионевротический отек, кожные реакции, вазогалатные реакции (предобморочное состояние, обморок).

В исследовании COMET-ICE по сотровимабу были зарегистрированы единичные случаи анафилаксии, частота развития реакций гиперчувствительности составила 2%, инфузионных реакций — 1%. В исследованиях BLAZE-1 и BLAZE-4 по комбинации бамланивимаб+этесевимаб частота инфузионных реакций

составила 1,1%. При применении как сотровимаба, так и комбинации бамланивимаб+этесевимаб отмечались единичные случаи анафилаксии и серьезных инфузионных реакций, потребовавших отмены инфузии и фармакологической коррекции [17, 18].

Также сообщалось о клиническом ухудшении COVID-19 после применения МАТ с лихорадкой, гипоксией или усилением дыхательной недостаточности, аритмиями (например, фибрилляцией предсердий, синусовой тахикардией, брадикардией), утомляемостью и психическими нарушениями; в некоторых случаях потребовалась госпитализация. Связь этих событий с применением МАТ или же с прогрессированием COVID-19 не установлена [17, 18].

Оценка влияния бамланивимаба, сотровимаба и этесевимаба на риск канцерогенеза, мутагенеза и на репродуктивную функцию не проводилась [17, 18].

Заключение

В настоящее время имеются предпосылки и перспективы, чтобы рекомендовать препараты сотровимаб и бамланивимаб+этесевимаб на догоспитальном этапе для амбулаторных пациентов. Оба препарата одобрены к применению в первые 10 дней для лечения легкой и средней степени тяжести COVID-19 у взрослых и детей (12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг) с положительными результатами прямого тестирования на вирус SARS-CoV-2 и высоким риском прогрессирования до тяжелой формы COVID-

19, включая госпитализацию или смерть.

Необходимы дальнейшие исследования и долгосрочные данные существующих исследований, чтобы подтвердить или опровергнуть первоначальные результаты исследований и понять, как появление вариантов вирусов может влиять на эффективность МАТ, нейтрализующих SARS-CoV-2.

Препараты нейтрализующих МАТ не рекомендуется применять пациентам, госпитализированным по поводу COVID-19, нуждающимся в кислородной поддержке, механической вентиляции или пациентам на хронической кислородной терапии из-за основного заболевания, не связанного с COVID-19.

Дополнительная информация.

Представленные в ответе рекомендации служат для поддержки клинических решений, принимаемых лечащим врачом, и не заменяют клинического мышления врача, самостоятельный поиск последней научной информации, сверку с действующими инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. Информация, представленная в ответе, основана на результатах научного поиска, проведенного 05.11.2021 экспертами Центра «ФармаCOVID» на базе РМАНПО Минздрава России, Москва.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cochrane Database of Systematic Reviews. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Version published: 02 September 2021. Doi: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 13-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 231 с. [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 13th ed., Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. 231 p. (In Russ.). URL: <https://static-d.minsdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/058/211/original/BMP-13.pdf>
3. Pinto D., Park YI., Beltranello M., et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*. 2020;583:290–95. Doi: 10.1038/s41586-020-2349-y
4. GSK COVID Contact Center [electronic resource]. URL: <https://www.sotrovimab.com/hcp/dosing-and-administration>
5. ClinicalTrials.gov is a database The National Library of Medicine (NLM) at the National Institutes of Health (NIH) [electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond&intr=VIR-7831+OR+Sotrovimab+OR+GSK4182136>
6. Anil Gupta M.D., Gonzalez-Rojas Y., et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;27. Doi: 10.1056/NEJMoa2107934.
7. Laurini E., Manson D., Aulic S., et al. Molecular rationale for SARS-CoV-2 spike circulating mutations able to escape bamlanivimab and etesevimab monoclonal antibodies. *Sci Rep*. 2021;11(1):20274. Doi: 10.1038/s41598-021-99827-3.

8. Gottlieb R.L., Nirula A., Chen P., et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(7):632–44.
9. Hui-rong Xiang, Bei He, Yun Li, et al. The efficacy and safety of bamlanivimab treatment against COVID-19: A meta-analysis. *medRxiv*. 2021.08.24.21262580. Doi: 10.1101/2021.08.24.21262580.
10. Choudhary M.C., Kara W. Chew et al. Emergence of SARS-CoV-2 Resistance with Monoclonal Antibody Therapy, for the ACTIV-2/A5401 Study Team. *medRxiv*. 2021.09.03.21263105. Doi: 10.1101/2021.09.03.21263105.
11. Sabin A.P., Richmond C.S., Kenny P.A. Acquisition and onward transmission of a SARS-CoV-2 E484K variant among household contacts of a bamlanivimab-treated patient. *medRxiv*. 2021.10.02.21264415. Doi: 10.1101/2021.10.02.21264415.
12. Bierle D.M., Ganesh R., Tulledge-Scheitel S., et al. Monoclonal Antibody Treatment of Breakthrough COVID-19 in Fully Vaccinated Individuals with High-Risk Comorbidities. *Razonable*. *medRxiv*. 2021.10.19.21265222. Doi: 10.1101/2021.10.19.21265222.
13. FDA News events. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19. Published: May 26, 2021. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>
14. EMA news. EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19. Published: 21/05/2020. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19>
15. The Therapeutic Goods Administration (TGA) is Australia's regulatory authority for therapeutic goods. News & public notices, Published: 20.08.2021. TGA provisionally approves GlaxoSmithKline's COVID-19 treatment: sotrovimab (XEVUDY). URL: <https://www.tga.gov.au/media-release/tga-provisionally-approves-glaxosmithklines-covid-19-treatment-sotrovimab-kevudy>
16. FDA, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) EUA Information [electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/media/145801/download> EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab / URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>
17. FDA, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) EUA Information [electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/media/145802/download>
18. FDA, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) EUA Information [electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/media/149534/download>

Поступила / Received: 08.10.2021

Принята в печать / Accepted: 18.11.2021

Автор для связи: Виталий Михайлович Цветов, к.м.н., клинический фармаколог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Челябинск, Россия; SPIN-код: 3202-7659

Corresponding author: Vitaly M. Tsvetov, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Chelyabinsk, Russia; SPIN-код: 3202-7659

ORCID:

В.М. Цветов, <https://orcid.org/0000-0003-4810-2295>

Н.С. Бурашникова, <https://orcid.org/0000-0002-8511-5696>

Д.А. Сычев, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

© С.С. Апетов, В.В. Апетова, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.18-25>

Клинические аспекты диагностики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе

С.С. Апетов, В.В. Апетова
 ООО «Центр эндокринного здоровья», Челябинск, Россия

Clinical aspects of the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women

S.S. Apetov, V.V. Apetova
 Center for Endocrine Health, Chelyabinsk, Russia

Менопаузальный переход характеризуется ускоренной потерей костной массы, повышением риска деформаций скелета и низкоэнергетических переломов. Основной причиной постменопаузального остеопороза является стойкое снижение и прекращение эстроген-продуцирующей функции яичников. Клиницистам, которые занимаются проблемой остеопороза, следует помнить, что нельзя ставить знак равенства между терминами «постменопаузальный остеопороз» и «остеопороз у женщин в постменопаузе», т.к. у пациенток в постменопаузе могут быть другие заболевания и факторы, ускоряющие потерю минеральной плотности костной ткани, вызванную снижением уровня эстрогенов, тем самым повышая риск развития остеопороза и низкоэнергетических переломов (вторичный остеопороз).

Ключевые слова: остеопения, остеопороз, эстрогены, менопаузальная гормональная терапия, бисфосфонаты, витамин D

Для цитирования: Апетов С.С., Апетова В.В. Клинические аспекты диагностики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Фарматека. 2021;28(12):18–25. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.18-25

The menopausal transition is characterized by accelerated bone loss and an increased risk of skeletal deformities and low-energy fractures. The main cause of postmenopausal osteoporosis is the persistent decline and loss of estrogen-producing function of ovaries. Clinicians who deal with the problem of osteoporosis should remember that the terms «postmenopausal osteoporosis» and «osteoporosis in postmenopausal women» cannot be equated, because postmenopausal women may have other diseases and factors that accelerate the loss of bone mineral density caused by a decrease in estrogen levels, thereby increasing the risk of osteoporosis and low-energy fractures (secondary osteoporosis).

Keywords: osteopenia, osteoporosis, estrogens, menopausal hormone therapy, bisphosphonates, vitamin D

For citations: Apetov S.S., Apetova V.V. Clinical aspects of the diagnosis and treatment of osteoporosis in post-menopausal women. Farmateka. 2021;28(12):18–25. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.18-25

Актуальность проблемы

Увеличение продолжительности жизни, наблюдаемое в экономически развитых странах, ожидаемо будет сопровождаться и ростом числа возраст-ассоциированных заболеваний. Так, согласно среднему варианту прогноза, опубликованному в бюллетене Росстата «Предположительная численность населения Российской Федерации до 2035 г.» [1], к 2035 г. ожидаемая продолжительность жизни в РФ увеличится до 79,1 года по сравнению с 74,3 года в 2021 г.

В последние несколько десятилетий актуальность проблемы остеопороза возрастает вследствие значимого увеличения в популяции числа пожилых людей, особенно женщин в постменопаузе. Низкоэнергетические переломы, т.е. полученные при минимальной

травме и характерные для остеопороза, существенно влияют на заболеваемость, инвалидизацию и смертность в старших возрастных группах. Так, вероятность умереть в течение первого года после перелома шейки бедра составляет около 25% [2].

Также медико-социальная значимость остеопороза обусловлена тем, что помимо повышенного риска переломов остеопороз для женщин в постменопаузе ассоциируется с повышением риска урогенитальной патологии, включая недержание мочи [3], потери слуха [4], атеросклероза и сердечно-сосудистых событий [5], а также эстетических проблем, связанных с ускорением старения кожи [6].

Остеопороз представляет собой системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся сни-

жением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, которые приводят к повышению хрупкости костей и увеличению риска низкотравматических переломов.

Остеопения характеризуется как снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) ниже нормальных значений, но недостаточно низкое, чтобы соответствовать диагностическим критериям остеопороза. Считается, что остеопения не сопровождается значимым повышением риска основных остеопоротических переломов [7]. Тем не менее даже остеопения может быть связана с бессимптомными переломами тел позвонков. Так, в перекрестном исследовании 490 женщин с остеопенией в постменопаузе (средний возраст — 59,9±7,8 года, средний индекс массы тела — 24,3±3,4

кг/м³) морфометрические переломы (т.е. выявленные только с помощью инструментальной диагностики) тел грудных и поясничных позвонков были выявлены у 29% пациенток. Анализ по возрастным группам показал, что 4,9% женщин с морфометрическими переломами были в возрасте 50 лет или младше, 40,1% — в возрасте 50–59, 38% — в возрасте 60–69 и 16,9% — старше 70 лет. В заключение авторы отметили, что применение текущих рекомендаций по скринингу переломов позвонков позволяет обнаружить лишь менее половины женщин с остеопенией, у которых были морфометрические переломы позвонков [8].

В настоящее время в России 10% населения имеют остеопороз и еще 15% — остеопению.

Изменения метаболизма и МПК в пери- и постменопаузе

Костная ткань требует постоянного ремоделирования, которое имеет решающее значение для поддержания плотности кости. Остеокласты (клетки, резорбирующие костную ткань) и остеобласты (клетки, образующие костную ткань) — это два типа клеток, которые, по сути, образуют костную многоклеточную единицу, хорошо координируя баланс резорбции и образования кости. Этот процесс регулируется несколькими гормонами, включая паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, 1,25 (ОН)₂-витамин D₃ и эстрогены. Эстрогены воздействуют на костную ткань посредством следующих механизмов: 1) снижение чувствительности костной массы к ПТГ, что уменьшает резорбцию костной ткани, 2) увеличение выработки кальцитонина путем подавления резорбции костной ткани, 3) ускорение резорбции кальция в кишечнике, 4) снижение выведения кальция из почек и 5) прямое воздействие на костную ткань, поскольку в ней экспрессированы рецепторы к эстрогенам [9].

В период менопаузы нормальный цикл обновления костной ткани нарушается из-за дефицита эстрогенов: активность остеокластов увеличивается, а активность остеобластов снижается. В результате количество резорбированной костной ткани пре-

вышает количество образующейся, что приводит к потере костной массы. Увеличение общей резорбции кости происходит из-за ослабленного в отсутствие эстрогенов ингибирующего эффекта как на остеокластогенез, так и на активность остеокластов [9]. Эстрадиол также вызывает дифференцировку ранних остеобластов (клеток костеобразования) и стимулирует синтез коллагена в костной ткани. Низкий уровень эстрадиола (<10 пг/мл) у женщин приводит к незначительной потере, а уровень ниже 5 пг/мл (18,3 пмоль/л) связан с выраженной потерей костной массы [10].

Таким образом, на метаболизм костной ткани оказывает влияние множество эндокринных факторов, однако для женщин пери- и постменопаузального возраста наибольшее значение имеет дефицит эстрогенов, который является основой для развития постменопаузального остеопороза.

Особое место в патогенезе постменопаузального остеопороза занимает эндотелиальная дисфункция, развивающаяся на фоне дефицита эстрогенов [11]. Эндотелиальная дисфункция — это патологическое состояние, при котором эндотелиальные клетки не могут поддерживать баланс вазорелаксации и вазоконстрикции из-за снижения синтеза и биодоступности оксида азота (NO), который в значительной степени опосредует, управляет и поддерживает тонус сосудов. Эстрогенные рецепторы, присутствующие в эндотелии, активируются эстрадиолом и увеличивают высвобождение NO [12]. Низкий уровень эстрогенов, связанный с постменопаузой, ассоциирован со снижением синтеза NO, что приводит к нарушению сосудистого тонуса и реактивности [13]. Эндотелиальная дисфункция препятствует току крови, богатой кислородом, питательными веществами и метаболитами, доставляемыми к остеонду, что препятствует его кальцификации и минерализации [14], в то время как постоянное и достаточное кровоснабжение кости улучшает минерализацию кости, ее репарацию и нормальный метаболизм [15]. Кроме того, достаточное кровоснабжение кости способствует ремоделированию костной ткани [16], ускоряет заживле-

ние кости [17] и поддерживает остеогенез и ангиогенез в гомеостазе кости [18]. Таким образом, эстрогены оказывают не только влияние на костно-минеральный обмен, но и трофическое воздействие на костную ткань.

Скорость снижения МПК в пери- и постменопаузе у каждой женщины индивидуальна. В перименопаузе МПК начинает снижаться уже после 3 месяцев отсутствия менструаций, [19]. Среднее снижение МПК во время менопаузального перехода составляет около 10%, однако часть женщин может потерять до 20% МПК за 5–6 лет, предшествовавших менопаузе [20]. В первые 5–7 лет после наступления менопаузы наблюдается ускоренная потеря костной массы со скоростью 2–5% в год из-за резкого снижения уровня эстрогенов [21].

Факторы риска развития первичного остеопороза в постменопаузе

Первичный остеопороз — это остеопороз, который развивается как самостоятельное заболевание без другой выявленной причины. Выделяют постменопаузальный остеопороз (1-й тип), обусловленный снижением продукции эстрогенов яичниками в постменопаузе и сенильный (2-й тип), который развивается после 70 лет и вызван главным образом снижением активности фермента α -гидроксилазы, метаболизирующей витамин D в его активную форму — кальцитриол, непосредственно оказывающий биологические эффекты. Помимо этих двух форм среди первичного остеопороза также выделяют ювенильный и идиопатический, которые встречаются в клинической практике достаточно редко.

Риск переломов в постменопаузе зависит от множества факторов: характера питания, возраста наступления менопаузы, паритета и длительности лактации, нарушений менструального цикла в анамнезе, наличия в анамнезе анорексии и т.д.

Популяционное ретроспективное когортное исследование, проведенное в Южной Корее и включившее более 1,2 млн женщин (средний возраст — 61,0 год), оценивало влияние репродуктивных факторов на риск

переломов в постменопаузе [22]. По сравнению с более ранним возрастом менархе (≤ 12 лет) более поздний возраст менархе (≥ 17 лет) был связан как с более высоким риском любого перелома (скорректированное отношение рисков [сОР]=1,24; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,17–1,31), так и с переломом позвонков (сОР=1,42; 95% ДИ: 1,28–1,58). По сравнению с более ранним возрастом менопаузы (< 40 лет) более поздний возраст менопаузы (≥ 55 лет) был связан с более низким риском любого перелома (сОР=0,89; 95% ДИ: 0,86–0,93), перелома позвонков (сОР=0,77; 95% ДИ: 0,73–0,81) и перелома бедра (сОР=0,88; 95% ДИ: 0,78–1,00). Более продолжительный репродуктивный период (≥ 40 лет) был связан с более низким риском переломов по сравнению с более коротким репродуктивным периодом (< 30 лет): любой перелом – сОР=0,86; 95% ДИ: 0,84–0,88; перелом позвонника – сОР=0,73; 95% ДИ: 0,71–0,76; и перелом бедра – сОР=0,87; 95% ДИ: 0,80–0,95). У рожавших женщин риск переломов был несколько ниже, чем у нерожавших (сОР=0,96; 95% ДИ: 0,92–0,99). Несмотря на то что грудное вскармливание в течение 12 месяцев или дольше было связано с более высоким риском любых переломов (сОР=1,05; 95% ДИ: 1,03–1,08) и переломов позвонков (сОР=1,22; 95% ДИ: 1,17–1,27), оно было ассоциировано с более низким риском перелома бедренной кости (сОР=0,84; 95% ДИ: 0,76–0,93) [22].

В исследовании Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk) установлено, что у женщин в постменопаузе с гестационным сахарным диабетом в анамнезе почти в 2,5 раза повышен риск переломов шейки бедра (сОР=2,46; 95% ДИ: 1,54–3,92) и на 60% – переломов других локализаций (сОР=1,60; 95% ДИ: 1,09–2,35) [23].

Исследование E.N. Lee показало, что паритет не был связан с постменопаузальным остеопорозом шейки бедра или поясничных позвонков, однако риск остеопении шейки бедра был значительно выше у женщин с грудным вскармливанием длительностью 12–24 месяца, чем у женщин, которые кор-

мили грудью менее 12 месяцев (отношение шансов [ОШ] – 2,12, 95% ДИ: 1,07–4,21). В свою очередь у женщин, практиковавших грудное вскармливание в течение 24 месяцев или дольше, риск развития остеопороза поясничного отдела позвоночника был значительно выше, чем у тех, кто кормил грудью менее 12 месяцев (ОШ=2,73, 95% ДИ: 1,18–6,32) [24].

Таким образом, репродуктивные факторы женщин являются независимым фактором риска переломов, причем более высокий риск связан с более коротким воздействием эндогенных эстрогенов в течение жизни.

Факторы риска развития вторичного остеопороза в постменопаузе

Вторичный остеопороз определяется как заболевание, причиной которого является важный идентифицируемый фактор, отличающийся от менопаузы и старения. Многочисленность причин вторичного остеопороза затрудняет их классификацию и систематизацию. Как правило, они классифицируются в зависимости от заболевания, фактора риска или медикаментозной терапии, которые приводят к снижению МПК и повышению риска переломов. В то же время эти состояния довольно часто представляют собой факторы, ухудшающие течение первичного остеопороза в большей степени, чем они служат самостоятельной причиной развития остеопороза.

У женщин в постменопаузе остеопороз может сочетаться с другими метаболическими заболеваниями, включая ожирение, диабет, неалкогольную жировую болезнь печени, дислипидемию и сердечно-сосудистые заболевания. Эта связь может выходить за рамки простого совпадения из-за высокой распространенности этих заболеваний, особенно среди стареющего населения, поскольку могут существовать общие патогенетические механизмы между указанными заболеваниями и остеопорозом [25].

Данные о взаимосвязи менопаузального метаболического синдрома и МПК противоречивы. В ряде исследований не было выявлено корреляции между метаболическим синдромом и

снижением МПК у женщин в постменопаузе [26, 27], в других такая связь прослеживалась [28]. Часто рекомендуемое снижение массы тела за счет ограничения калорий может приводить к потере не только жировой массы, но и к МПК у женщин в постменопаузе [29]. У женщин с остеопенией/остеопорозом и нарушением углеводного обмена следует избегать применения тиазолидиндионов (глитазонов), а также канаглифлозина и других препаратов класса глифлозина (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) ввиду их неблагоприятного влияния на МПК [30]. Статины, широко применяемые при нарушениях липидного обмена, имеют дозозависимый эффект на костную ткань. Риск остеопороза был снижен при лечении низкими дозами статинов (0–10 мг в день), включая ловастатин (ОР=0,39, 95% ДИ: 0,18–0,84, $p < 0,05$), правастатин (ОР=0,68, 95% ДИ: 0,52–0,89, $p < 0,01$), симvastатин (ОР=0,70, 95% ДИ: 0,56–0,86, $p < 0,01$) и розувастатин (ОР=0,69, 95% ДИ: 0,55–0,87, $p < 0,01$). При этом превышение пороговой дозы 40 мг для симvastатина (ОР=1,64, 95% ДИ: 1,31–2,07, $p < 0,01$), 20 мг для аторvastатина (ОР=1,78, 95% ДИ: 1,41–2,23, $p < 0,01$) и розувастатина (ОР=2,04, 95% ДИ: 1,31–3,18, $p < 0,01$) было связано с повышением риска остеопороза [31].

При синдроме тиреотоксикоза усиленное ремоделирование костной ткани вызывается повышением активности остеокластов и остеобластов, что приводит к одновременному повышению скорости ее резорбции и формирования. При этом процессы резорбции преобладают над костеобразованием, развивается отрицательный кальциевый баланс, что приводит к снижению МПК. Результатом этих метаболических процессов являются увеличение экскреции кальция, реабсорбции фосфора в почках, потери кальция в толстом кишечнике и уменьшение абсорбции кальция и фосфора в тонком кишечнике. Клинические последствия этих изменений состоят в снижении МПК и увеличении риска переломов. Применение супрессивных доз левотироксина пациентками с перенесенным папиллярным

раком щитовидной железы значительно не снижает МПК у менструирующих женщин. В проспективном когортном контролируемом исследовании больных папиллярным раком щитовидной железы на фоне супрессивной терапии левотироксином подтверждено увеличение частоты развития остеопении или остеопороза только у постменопаузальных женщин в возрасте 50 лет и старше [32]. Мета-анализ 2021 г. 16 исследований «случай–контроль» у женщин в постменопаузе показал, что значимое подавление ТТГ ($<0,1$ мМЕ/л) левотироксином после рака щитовидной железы отрицательно влияло на МПК поясничного отдела позвоночника и в меньшей степени – бедренной кости [33].

Первичный гиперпаратиреоз занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Данное заболевание у женщин встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин, причем заболеваемость увеличивается в 2 раза после наступления менопаузы. Большинство пациенток с первичным гиперпаратиреозом составляют женщины в постменопаузе с манифестацией болезни в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. [34]. Избыток паратиреоидного гормона приводит к повышению костной резорбции, мобилизации кальция из костного депо, гиперкациемии, гиперкальциурии, развитию остеопороза и мочекаменной болезни.

Аутоиммунные заболевания наблюдаются у 5–8% людей в популяции, 78% из них – женщины, т.к. женский пол служит фактором риска их развития. В свою очередь гормональные изменения во время менопаузального перехода и их влияние на воспалительные процессы играют роль в повышении восприимчивости женщин в пери- и постменопаузе к аутоиммунным заболеваниям [35]. У пациентов с ревматическими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, ревматическая полимиалгия и васкулит, сопутствующим заболеванием часто является остеопороз. Это может быть связано с

влиянием аутоиммунного воспаления на костную ткань и/или с использованием глюкокортикоидов в течение длительного времени в рамках принятой терапии этих заболеваний [36]. Глюкокортикоиды широко используются для подавления воспалительных аутоиммунных реакций. Системные глюкокортикоиды в целом получают около 1% населения [37]. Частота применения системных глюкокортикоидов у женщин в постменопаузе может достигать 2,7% [38]. Согласно глобальному исследованию остеопороза у женщин (Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women, GLOW), проведенному в 10 странах, 4,6% из 60 393 женщин в постменопаузе получали глюкокортикоиды на момент первого визита [39]. Высокие дозы и длительное применение глюкокортикоидов значительной частью пациенток приводят к серьезному осложнению – глюкокортикоид-индуцированному остеопорозу, который служит наиболее частой причиной как ятрогенного остеопороза, так и вторичного остеопороза в целом. Глюкокортикоиды увеличивают резорбцию костной ткани на начальном этапе (первый год лечения) за счет усиления дифференцировки и созревания остеокластов. Глюкокортикоиды также ингибируют остеобластогенез и способствуют апоптозу остеобластов и остеоцитов, что приводит к снижению формирования костной ткани при длительном применении. В патогенез глюкокортикоид-индуцированного остеопороза также вовлечено несколько косвенных эффектов глюкокортикоидов на метаболизм костной ткани, таких как подавление выработки инсулиноподобного фактора роста-1 и гормона роста [40].

Диагностика остеопороза

Клиническая диагностика остеопороза затруднена ввиду бессимптомного в большинстве случаев течения этого заболевания. Особого внимания заслуживают клинические проявления низкотравматических переломов тел позвонков, которые длительно могут оставаться недиагностированными. Компрессионные переломы тел позвонков сопровождаются болью или чувством усталости в спине, сниже-

нием роста, а также в случае развития множественных компрессионных деформаций целым рядом клинических проявлений. При снижении роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см и более за жизнь необходимо заподозрить компрессионные переломы тел позвонков. При измерении роста следует обратить внимание на невозможность полностью распрямиться и прислониться затылком к стене, что является симптомом компрессионных переломов тел позвонков. Деформация грудной клетки у постменопаузальных женщин с остеопорозом приводит к снижению жизненной емкости легких и оказывает выраженное негативное влияние на дыхательную функцию, сопоставимое с эффектом от длительного курения [41].

Если в ходе оценки жалоб, анамнеза, физического обследования и рентгенографии позвоночника низкотравматические переломы не выявлены, решение о необходимости назначения терапии остеопороза принимается на основании расчета 10-летней вероятности развития низкотравматического перелома с использованием алгоритма FRAX (доступен в виде online-калькулятора в сети Интернета). В результате расчета FRAX клиницист получает индивидуальную 10-летнюю вероятность перелома бедра и основных низкотравматических переломов в процентах. Порог терапевтического вмешательства, т.е. та индивидуальная вероятность перелома, при которой оправданно начинать лечение, остается предметом дискуссий и разночтений во многих странах. Данный алгоритм на сегодняшний день имеет ряд недостатков, включая низкую чувствительность для российской популяции, не учитывает дозу принимаемых глюкокортикоидов, МПК поясничного отдела позвоночника, риск падений, получаемую ранее или в настоящее время антиостеопоретическую терапию и ряд других.

Общепринятый метод инструментальной диагностики остеопороза – аксиальная рентгеновская денситометрия. Современные денситометры основаны на принципе двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Рентгеновское излу-

чение современных денситометров крайне низкое и составляет 0,03 мЗв на 1 скан, что сопоставимо с дозой, которую получает человек, проходя через рамку безопасности в аэропорту. В настоящее время не рекомендуется устанавливать диагноз остеопороза на основании данных ультразвуковой денситометрии, измерения МПК неаксиального скелета (например, МПК пяточной кости, лучевой кости и т.д.), а также использовать нестандартные, неоодобренные производителем денситометров способы укладки пациентов (например, денситометрия лежа на боку) и другие локализации исследования МПК, измеренные при рентгеновской денситометрии (например, треугольник Варда).

Рекомендовано женщинам в постменопаузе устанавливать диагноз остеопороза и назначать терапию при снижении МПК, измеренной посредством ДЭРА, на 2,5 и более стандартных отклонений (SD) по Т-критерию в шейке бедра, и/или в целом в бедре, и/или в поясничных позвонках (L1–L4/L2–L4). В то же время многие клиницисты пренебрегают интерпретацией показателей Z-критерия у женщин в постменопаузе. Между тем значение Z-критерия ниже -1,0 может свидетельствовать о наличии вторичного остеопороза с чувствительностью 87,5% [42]. Таким образом, если у пациентки в постменопаузе Т-критерий ниже, чем -2,5, при нулевых значениях Z-критерия, то причиной остеопороза является дефицит эстрогенов, а если при этом Z-критерий ниже, чем -1,0, следует исключить и вторичный остеопороз, без устранения причины которого антиостеопоротическая терапия будет малоэффективной.

Маркеры костного ремоделирования позволяют выявлять минимальные изменения метаболизма костной ткани, которые еще нельзя обнаружить при ДЭРА. Также определение маркеров костного ремоделирования позволяет оценивать приверженность терапии при остеопорозе. К наиболее значимым биомаркерам костеобразования относят общий N-концевой пропептид проколлагена типа I (PINP) и остеокальцин. Основным биомаркером резорбции кости является

C-концевой телопептид коллагена I типа (CTX). Уровень маркеров костного ремоделирования целесообразно исследовать исходно и через 3 месяца терапии, ожидая минимум 30%-ного изменения показателей. Неадекватный ответ маркеров костного ремоделирования является ранним сигналом к необходимости пересмотра антиостеопоротической терапии. В отсутствие возможности проведения денситометрии маркеры костного ремоделирования могут служить сурrogатным критерием эффективности терапии.

Профилактика и терапия остеопороза

Установлено, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) предотвращает потерю костной массы в постменопаузе и снижает риск переломов. Использование МГТ было связано со значительно более низкой частотой переломов, что позволило избежать 5 дополнительных переломов бедра на 10 тыс. женщин в год, 18 переломов запястья и в общей сложности 47 остеопоротических переломов на 10 тыс. женщин в год [43, 44]. Систематический обзор и мета-анализ продемонстрировали снижение риска переломов на 45% при применении МГТ, особенно у женщин моложе 60 лет (OR=0,55; 95% ДИ: 0,44–0,68) [45]. Кроме того, это единственная терапия, которая доказала свою эффективность независимо от места перелома, возраста женщины или основного уровня костной массы, даже у женщин с низким риском переломов [43, 44].

Основа лечения остеопении и остеопороза включает изменения в питании, регулярные упражнения с весовой нагрузкой, добавление кальция и витамина D и фармакологическое лечение в основном антирезорбтивными или анаболическими средствами. Несмотря на доказательства, подтверждающие эффективность антирезорбтивной терапии в профилактике низкоэнергетических переломов, лишь немногие пациенты принимают ее даже в развитых странах. Так, в США лишь 20% пациентов, уже перенесших хотя бы 1 остеопоротический перелом, получают научно обоснованную терапию остеопороза [46].

Для терапии остеопороза назначают бисфосфонаты, ингибитор RANKL деносуаб и остеонаболический препарат на основе паратормона — терипаратид.

Бисфосфонаты, особенно алендронат и ризедронат, назначаемые один раз в неделю, из-за их эффективности и безопасности рекомендуются в качестве лечения первой линии для первичной и вторичной профилактики остеопоротических переломов. Мета-анализ 12 рандомизированных клинических испытаний показал, что по сравнению с плацебо алендронат снижает риск переломов позвонков, бедра и тел позвонков пациентов с остеопорозом на 44, 40 и 17% соответственно [47]. Ризедронат имеет сопоставимую эффективность в снижении риска переломов.

Также клиницистам следует помнить, что применение алендроната ассоциируется со снижением почти на 30% риска впервые диагностированного сахарного диабета 2 типа [48], а бисфосфонаты в целом, согласно данным мета-анализа, снижают на 13% риск развития рака молочной железы [49].

Побочные эффекты со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут возникать из-за местного воздействия пероральных бисфосфонатов на пищевод, но они возникают редко, если пациенты остаются в вертикальном положении в течение как минимум 30 минут после приема дозы. Внутривенные бисфосфонаты, такие как золедроновая кислота, можно использовать, если пациенты имеют желудочно-кишечные противопоказания к пероральному применению бисфосфонатов или не могут следовать инструкциям по дозировке. Другие антирезорбтивные агенты, в т.ч. деносуаб, ингибитор RANKL, могут быть назначены, если у пациентов есть другие противопоказания к бисфосфонатам, такие как почечная недостаточность. Пациентам с очень высоким риском переломов, например с тяжелыми или множественными переломами позвонков, доступны остеонаболические агенты (например, терипаратид).

Параллельно с основной терапией пациентки с остеопорозом должны

получать препараты кальция и витамина D. В настоящее время препараты витамина D широко применяются при разных заболеваниях и патологических состояниях, в т.ч. и в высоких дозах.

Исследование, проведенное L.A. Vign et al., показало, что высокие дозы витамина D вопреки ожиданиям могут ускорять потерю костной массы и плотности по сравнению с низкими дозами [50]. В этом исследовании приняли участие 311 пациентов (53% составили мужчины и 47% женщины), рандомизированных по приему 400 (61 мужчина и 48 женщин), 4000 (51 мужчина и 49 женщин) или 10 тыс. (53 мужчины и 49 женщин) МЕ витамина D в день. МПК оценивалась с помощью периферической количественной компьютерной томографии с высоким разрешением на исходном уровне и через 6, 12, 24 и 36 месяцев. Уровни 25(OH)D₃ исходно, через 3 месяца и через 3 года составляли 76,3, 76,7 и 77,4 нмоль/л (в группе 400 МЕ); 81,3, 115,3 и 132,2 (в группе 4000 МЕ); и 78,4, 188,0 и 144,4 (в группе 10 тыс. МЕ). Назначение 4000 или 10 тыс. МЕ витамина D ежедневно по сравнению с 400 МЕ приводило к потере МПК только у женщин. Через 3 года женщины потеряли 1,8% (в группе 400 МЕ), 3,8% (в группе 4000 МЕ) и 5,5% (в группе 10000 МЕ), тогда как у мужчин потеря МПК лучевой кости составила 0,9% (в группе 400 МЕ), 1,3% (в группе 4000 МЕ) и 1,9% (в группе 10000 МЕ).

Потеря МПК большеберцовой кости была меньше, но имела аналогичную тенденцию. Таким образом, назначение витамина D в дозе 4000 МЕ или 10 тыс. МЕ по сравнению с 400 МЕ в день приводило к большей потере МПК в течение 3 лет у здоровых женщин с достаточным уровнем витамина D в отличие от мужчин. Эти результаты имеют важное клиническое значение, т.к. добавки витамина D широко назначают женщинам в постменопаузе для профилактики остеопороза. Результаты данного исследования не подтвердили пользы приема высоких доз витамина D для здоровья костей, т.к. они повышают вероятность негативного воздействия на женщин. Данный эффект объясняется тем, что чрезмерные дозы витамина D могут стимулировать остеокластическую резорбцию костной ткани [51].

Назначение препаратов, улучшающих функцию эндотелия, к сожалению, не показало положительного влияния на МПК. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании вопреки ожиданиям нитраты, класс вазодилатирующих препаратов для лечения эндотелиальной дисфункции, не продемонстрировали эффективности в увеличении МПК и активации костного метаболизма у женщин в постменопаузе и исследование было досрочно прекращено: 67% пациенток в группе лечения имели побочные эффекты, наиболее значимые из которых — головные боли

[52]. Примечательно, что физические упражнения имеют сопоставимое с МГТ влияние на маркеры метаболизма костной ткани и эндотелий-зависимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе (средний возраст — 53±9 лет) [53].

Заключение

Таким образом, проблема остеопороза у женщин в постменопаузе носит комплексный характер. МГТ остается одним из самых эффективных методов профилактики потери МПК и снижения риска переломов в постменопаузе. Клиницисты должны помнить, что у пациенток в постменопаузе сопутствующие заболевания и прием некоторых лекарственных препаратов могут способствовать еще большему снижению МПК и повышать риск низкоэнергетических переломов. Если назначению препарата, способствующего снижению МПК, нет альтернативы, то следует проводить более углубленное обследование и назначать поддерживающую терапию для профилактики переломов. Высокие дозы витамина D не имеют преимуществ в снижении риска переломов по сравнению с более низкими и могут ускорять потерю костной массы у постменопаузальных женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13285>
2. Kristensen RK, Perez-Vicente R, Leckie G, et al. Disentangling the contribution of hospitals and municipalities for understanding patient level differences in one-year mortality risk after hip fracture: a cross-classified multilevel analysis in Sweden. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234041. Doi: 10.1371/journal.pone.0234041
3. Meyer I, Morgan S.L, Markland A.D., et al. Pelvic floor disorder symptoms and bone strength in postmenopausal women. *Int Urogynecol J*. 2020;31(9):1777–84. Doi: 10.1007/s00192-020-04254-z
4. Curhan S.G., Stankovic K., Halpin C., et al. Osteoporosis, bisphosphonate use, and risk of moderate or worse hearing loss in women. *J Am Geriatr Soc*. 2021 May 24. Doi: 10.1111/jgs.17275. Online ahead of print.
5. Park J., Yoon Y.E., Kim K.M., et al. Prognostic value of lower bone mineral density in predicting adverse cardiovascular disease in Asian women. *Heart*. 2021 May 7; heartjnl-2020-318764. Doi: 10.1136/heartjnl-2020-318764. Online ahead of print.
6. Sumino H., Ichikawa S., Abe M., et al. Effects of aging and postmenopausal hypoestrogenism on skin elasticity and bone mineral density in Japanese women. *Endocr J*. 2004;51(2):159–64. Doi: 10.1507/endocrj.51.159
7. Tomasevic-Todorovic S., Vazic A., et al. Comparative assessment of fracture risk among osteoporosis and osteopenia patients: a cross-sectional study. *Open Access Rheumatol*. 2018;10:61–6. Doi: 10.2147/OARRR.S151307
8. Wattanachanya L., Pongchaiyakul C. Prevalence and risk factors of morphometric vertebral fracture in apparently healthy osteopenic postmenopausal Thai women. *Menopause*. 2020;28(1):12–7. Doi: 10.1097/GME.0000000000001634
9. Ji M.X., Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis Transl Med*. 2015;1(1):9–13. Doi: 10.1016/j.cdtm.2015.02.006
10. Santen R.J., Pinkerton J.V., Liu J.H., et al. Workshop on normal reference ranges for estradiol in postmenopausal women, September 2019, Chicago, Illinois. *Menopause*. 2020;27(6):614–

24. Doi: 10.1097/GME.0000000000001556.
11. Singh P, Singh M., Khinda R., et al. Genetic Scores of eNOS, ACE and VEGFA Genes Are Predictive of Endothelial Dysfunction Associated Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:972. Doi: 10.3390/ijerph18030972.
12. Mendelsohn M.E., Karas R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340:1801–11. Doi: 10.1056/NEJM199906103402306.
13. Watson E.C., Adams R.H. Biology of Bone: The Vasculature of the Skeletal System. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7):031559. Doi: 10.1101/cshperspect.a031559.
14. Tomlinson R.E., Silva M.J. Skeletal Blood Flow in Bone Repair and Maintenance. *Bone Res*. 2013;1:311–22. Doi: 10.4248/BR201304002.
15. Marenzana M., Arnett T.R. The Key Role of the Blood Supply to Bone. *Bone Res*. 2013;1:203–215. Doi: 10.4248/BR201303001.
16. Rucci N. Molecular biology of bone remodelling. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008;5:49–56.
17. Blum A., Zarq O., Peleg A., et al. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in fracture healing. *Am J Orthop Belle Mead NJ*. 2012;41:87–91.
18. Zhao Y., Xie L. Unique bone marrow blood vessels couple angiogenesis and osteogenesis in bone homeostasis and diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2020;1474:5–14. Doi: 10.1111/nyas.14348.
19. Finkelstein J.S., Brockwell S.E., Mehta V., et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):861–68. Doi: 10.1210/jc.2007-1876.
20. Tella S.H., Gallagher J.C. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:155–70. Doi: 10.1016/j.jsmb.2013.09.008.
21. Parfitt A.M. The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res*. 1982;4(1):1–6. Doi: 10.1016/0221-8747(82)90002-9.
22. Yoo J.E., Shin D.W., Han K., et al. Association of Female Reproductive Factors With Incidence of Fracture Among Postmenopausal Women in Korea. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2030405. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30405.
23. Ahmeidat A., Bhattacharya S., Luben R.N., et al. Long-term effects of gestational diabetes on bone mineral density and fracture risk: Analysis of the Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk) population-based study. *Maturitas*. 2021;144:68–73. Doi: 10.1016/j.maturitas.2020.11.005.
24. Lee E.N. Effects of Parity and Breastfeeding Duration on Bone Density in Postmenopausal Women. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2019;13(2):161–67. Doi: 10.1016/j.anr.2019.04.002.
25. Polyzos S.A., Anastasilakis A.D., Efstathiadou Z.A., et al. Postmenopausal osteoporosis coexisting with other metabolic diseases: Treatment considerations. *Maturitas*. 2021;147:19–25. Doi: 10.1016/j.maturitas.2021.02.007.
26. Abbasi M., Farzam S.A., Mamaghani Z., Yazdi Z. Relationship between metabolic syndrome and its components with bone densitometry in postmenopausal women. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(Suppl 1):S73–S76. Doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.008.
27. Caglayan E.K., Engin-Ustun Y., Sari N., et al. Evaluation of bone density measurement in type 2 diabetic postmenopausal women with hypertension and hyperlipidemia. *J Menopausal Med*. 2015;21(1):36–40. Doi: 10.6118/jmm.2015.21.1.36.
28. Turan E., Kizilkaya H., Aral Y. Is metabolic syndrome related to postmenopausal osteoporosis? A retrospective study. *Arch Clin Exp Med*. 2018;3(2):71–4. Doi:10.25000/acem.419847.
29. Seimon R.V., Wild-Taylor A.L., Keating S.E., et al. Effect of Weight Loss via Severe vs Moderate Energy Restriction on Lean Mass and Body Composition Among Postmenopausal Women With Obesity: The TEMPO Diet Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1913733. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13733.
30. Paschou S.A., Dede A.D., Anagnostis P.G., et al. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3621–34. Doi: 10.1210/jc.2017-00042.
31. Leutner M., Matzhold C., Bellah L., et al. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1706–11. Doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215714.
32. Sugitani I., Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery*. 2011;150(6):1250–57. Doi: 10.1016/j.surg.2011.09.013.
33. Kwak D., Ha J., Won Y., et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression after thyroidectomy for thyroid cancer on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(5):e043007. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-043007.
34. Percival A., Gnerre P., Damonte G., et al. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, clinical features, diagnostic tools and current management. *Italian Journal of Medicine*. 2015;9(4):330–45.
35. Desai M.K., Brinton R.D. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:265. doi: 10.3389/fendo.2019.00265.
36. Maldonado G., Messina O., Moreno M., Ros C. Osteoporosis in rheumatic diseases and glucocorticoid induced. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(1):38–49.
37. Fardet L., Petersen I., Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(15):e647. doi: 10.1097/MD.0000000000000647.
38. Overman R.A., Yeh J.Y., Deal C.L. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthr Care Res*. 2013;65:294–98. doi: 10.1002/acr.21796.
39. Silverman S., Curtis J., Saag K., et al. International management of bone health in glucocorticoid-exposed individuals in the observational GLOW study. *Osteoporos Int*. 2015;26(1):419–20. doi: 10.1007/s00198-014-2883-2.
40. Chotiarnwong P., McCloskey E.V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(8):437–47. doi: 10.1038/s41574-020-0341-0.
41. Triebner K., Matulunga B., Johannessen A., et al. Menopause Is Associated with Accelerated Lung Function Decline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):1058–65. doi: 10.1164/rccm.201605-0968OC.
42. Swaminathan K., Flynn R., Garton M., et al. Search for secondary osteoporosis: are Z scores useful predictors? *Postgrad Med J*. 2009;85(999):38–9. doi: 10.1136/pgmj.2007.065748.
43. Cauley J.A., Robbins J., Chen Z., et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2002;287(13):1729–38. doi: 10.1001/jama.290.13.1729.
44. Jackson R.D., Wactawski-Wende J., LaCroix A.Z., et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(6):817–28. doi: 10.1359/jbmr.060312.
45. Zhu L., Jiang X., Sun Y., Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461–70. doi: 10.1097/GME.0000000000000519.
46. Silverstein W.K., Zipursky J.S., Shadowitz S. Closing

- the Osteoporosis Care Gap: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med.* Published online October 18, 2021. Doi:10.1001/jamainternmed.2021.5972.
47. Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595–1622. Doi: 10.1210/je.2019-00221.
48. Vestergaard P. Risk of newly diagnosed type 2 diabetes is reduced in users of alendronate. *Calcif Tissue Int.* 2011;89(4):265–70. Doi: 10.1007/s00223-011-9515-z.
49. Peng R., Liang X., Zhang G., et al. Association Use of Bisphosphonates with Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5606573. Doi: 10.1155/2020/5606573.
50. Burt L.A., Billington E.O., Rose M.S., et al. Adverse Effects of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density Are Greater in Females than Males. *J Bone Miner Res.* 2020;35(12):2404–14. Doi: 10.1002/jbmr.4152.
51. Zarei A., Morovat A., Javadi K., Brown C.P. Vitamin D receptor expression in human bone tissue and dose-dependent activation in resorbing osteoclasts. *Bone Res.* 2016;4:16030. Doi: 10.1038/boneres.2016.30.
52. Bolland M.J., House M.E., Horne A.M., et al. Nitrates Do Not Affect Bone Density or Bone Turnover in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2020;35(6):1040–47. Doi: 10.1002/jbmr.3982.
53. El-Sergany M., Shahba A., Al-Ahwal L. Exercise versus Estrogen Therapy in Osteoporotic Postmenopausal Women with Endothelial Dysfunction. *J Am Sci.* 2010;6(10):1013–18.

Поступила / Received: 11.10.2021

Принята в печать / Accepted: 10.11.2021

Автор для связи: Сергей Сергеевич Апетов, к.м.н., врач-эндокринолог, акушер-гинеколог, ООО «Центр эндокринного здоровья», Челябинск, Россия; apetov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8053-8561>

Corresponding author: Sergey S. Apetov, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Obstetrician-Gynecologist, Center for Endocrine Health, Chelyabinsk, Russia; apetov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8053-8561>

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ акушерство гинекология

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2022 год:

Годовая подписка: 5 808 руб.

Первое полугодие: 3 234 руб.

Оформить подписку Вы можете на сайте www.bionika-media.ru или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41** и по e-mail: podpiska@bionika.ru

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.



www.bionika-media.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

16+ Реклама

bionika media

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

© А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.26-35>

Инсулинорезистентность – общий враг эндокринологов и кардиологов

А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих

Самарский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии, Самара, Россия

Insulin resistance – a common enemy for endocrinologists and cardiologists

A.F. Verbovoy, Yu.A. Dolgikh

Samara State Medical University, Department of Endocrinology, Samara, Russia

Инсулинорезистентность (ИР) представляет собой такое патологическое состояние, при котором чувствительность некоторых тканей к инсулину снижается. К таким тканям относятся жировая, мышечная и ткань печени. Наиболее часто ИР выявляется при абдоминальном (висцеральном) ожирении. Известно, что именно висцеральная жировая ткань приводит к развитию ИР ввиду своих патофизиологических особенностей. Адипоциты абдоминальной жировой клетчатки имеют большую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно меньшую плотность α -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Кроме того, происходят гипертрофия адипоцитов, их инфильтрация и нарушение микроциркуляции. Определенную роль играют и гормоны жировой ткани (адипокины): лептин, резистин и адипонектин. Резистентность к инсулину служит фактором, повышающим вероятность возникновения и дальнейшего прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. ИР является основным связующим звеном всех компонентов метаболического синдрома: артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена. Это диктует необходимость как можно более раннего выявления ИР и воздействия на нее. Среди медикаментозных методов коррекции ИР стоит отметить метформин, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Метформин оказывает непосредственное влияние на ИР. Кроме того, он способствует защите сердечно-сосудистой системы. К таким защитным эффектам метформина относят потерю веса, улучшение гемостатической функции, уменьшение воспаления и окислительного стресса, ингибирование ключевых этапов процесса атеросклероза. аГПП-1 и иНГЛТ-2 улучшают чувствительность к инсулину посредством снижения массы тела, что также позволяет улучшать кардиоваскулярный прогноз. Некоторые гипотензивные препараты тоже могут влиять на ИР. Тем не менее имеются определенные трудности в воздействии на ИР и снижении частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Они обусловлены низким качеством амбулаторной помощи, использованием менее эффективных препаратов, а также низкой информированностью пациентов с ожирением и сопутствующими заболеваниями о факторах сердечно-сосудистого риска и недостаточной приверженностью лечению.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия, метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А. Инсулинорезистентность – общий враг эндокринологов и кардиологов. Фарматека. 2021;28(12):26–35. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.26-35

Insulin resistance (IR) is a pathological condition with decreased sensitivity of some tissues to insulin. Such tissues include adipose, muscle and liver tissue. IR is most often detected in abdominal (visceral) obesity. It is known that it is the visceral adipose tissue that leads to the development of IR due to its pathophysiological characteristics. Abdominal adipocytes have a high density of β -adrenergic receptors, corticosteroid and androgen receptors and a relatively lower density of α -adrenergic receptors and insulin receptors. In addition, adipocyte hypertrophy, their infiltration and microcirculation disorders occur. Leptin, resistin and adiponectin, the hormones of adipose tissue (adipokines), also play a role. Insulin resistance is a factor that increases the likelihood and further progression of cardiovascular disease. IR is the main interlink for all components of the metabolic syndrome: arterial hypertension, dyslipidemia, disorders of carbohydrate metabolism. This dictates the need for the earliest possible detection of IR and its correction. The drugs correcting IR include metformin, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), sodium-glucose linked transporter-2 (SGLT-2) inhibitors. Metformin has a direct effect on IR. In addition, it helps protect the cardiovascular system. These protective effects of metformin include weight loss, improved hemostatic function, reduced inflammation and oxidative stress, and inhibition of key steps in the atherosclerosis process. GLP-1RA and SGLT-2 inhibitors improve insulin sensitivity by reducing body weight, which also improves cardiovascular prognosis. Some antihypertensive drugs can also affect IR. Nevertheless, there are certain difficulties in influencing IR and reducing the incidence of cardiovascular diseases. They are attributable to the low quality of outpatient care, the use of ineffective drugs, as well as the low awareness of patients with obesity and comorbidities about cardiovascular risk factors and inadequate adherence to treatment.

Key words: insulin resistance, obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, arterial hypertension, metformin, glucagon-like peptide-1 receptor agonists sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors

For citations: Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A. Insulin resistance – a common enemy for endocrinologists and cardiologists. Farmateka. 2021;28(12):26–35. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.26-35

Введение

Инсулинорезистентность (ИР) — это патологическое состояние, сопровождающееся снижением чувствительности некоторых тканей (жировой, мышечной и ткани печени) к действию инсулина. Происходит блок во взаимосвязи «доза гормона—ответ» и в результате снижается биологическое действие инсулина. Это приводит к уменьшению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза.

Существует ряд причин, приводящих к ИР. Во-первых, это генетическая предрасположенность, хотя точные генетические дефекты при ИР окончательно не определены. Во-вторых, некоторые физиологические состояния способствуют снижению чувствительности тканей к инсулину. К таким состояниям относятся пубертатный период, беременность, гиподинамия, диета, обогащенная жирами, вторая фаза менструального цикла у женщин, ночной сон и пожилой возраст [1]. Физиологическая ИР необходима организму для нормального функционирования и развития органов и систем. Хотя в большинстве случаев резистентность к инсулину оказывает негативное воздействие.

ИР является фактором, повышающим вероятность возникновения и дальнейшего прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. В ряде работ показано, что частота ИР у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде заболевания составляет от 68 до 77% [2, 3, 4], при этом факт наличия ИР связан с риском возникновения осложнений как на раннем госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде наблюдения [5].

Патогенез ИР

ИР формируется в результате нарушения механизмов передачи сигнала инсулина на рецепторном и пострецепторном уровнях. Сбой может произойти на любом этапе комплекса биохимических реакций: мутация и снижение тирозинкиназной активности инсулинового рецептора, снижение и нарушение регуляции активности фосфоинозитид-3-киназы, нарушение встраивания переносчика GLUT-4 в

мембраны клеток тканей, чувствительных к инсулину [6].

В разных тканях механизмы возникновения ИР различны. Наиболее часто ИР развивается при ожирении. При этом сам факт ожирения еще не говорит об обязательной резистентности к инсулину, т.к. у ряда лиц с ожирением нет резистентности к инсулину и они метаболически здоровы [7, 8]. Несмотря на высокий индекс массы тела, они имеют нормальные показатели липидного обмена и благоприятный сердечно-сосудистый прогноз [9]. Это связано с тем, что значение имеет не только факт наличия ожирения у пациента, но и его тип. В частности, абдоминальный тип ожирения метаболически неблагоприятен и связан с низкой чувствительностью к инсулину, т.к. адипоциты висцеральной жировой клетчатки имеют большую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно меньшую плотность α -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Также определенное влияние на формирование ИР оказывают процессы воспаления жировой ткани. Происходят гипертрофия адипоцитов, их инфильтрация и нарушение микроциркуляции. При ожирении в крови увеличивается концентрация неспецифических маркеров воспаления — С-реактивного белка, фибриногена и лейкоцитов, повышается продукция цитокинов, запускающих воспалительный процесс: фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6. В развитии ИР важную роль играют и гормоны жировой ткани (адипокины), к которым относятся лептин, резистин и адипонектин. При ожирении уровень лептина повышается, а гиперлептинемия связана с ИР [10]. Другой адипокин — резистин, также влияет на снижение чувствительности к инсулину. Он может быть пусковым фактором возникновения метаболических нарушений, связанных с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Кроме того, на развитие ИР влияет снижение уровня адипонектина при ожирении, который в противоположность лептину обладает противовоспалительным действием и влияет на обмен липидов, снижая липотоксичность. Снижение уровня

адипонектина служит независимым фактором, способствующим развитию СД2.

К факторам, определяющим эпигенетическое влияние на формирование ИР при ожирении, также относят изменение экспрессии микро-РНК, ассоциированной с висцеральным ожирением. Показано, что уровни экспрессии микро-РНК достоверно коррелируют с показателями липидного, углеводного обмена и воспаления [11].

ИР мышечной ткани связана с увеличением количества триглицеридов и изменением метаболизма свободных жирных кислот (СЖК), вследствие чего в миоцитах происходит нарушение поступления и утилизации глюкозы. СЖК являются также субстратом для синтеза триглицеридов, тем самым приводя к развитию гипертриглицеридемии. Повышение уровня триглицеридов усиливает резистентность к инсулину, т.к. триглицериды служат негормональным антагонистом инсулина. Кроме того, происходит изменение функции и уменьшение количества глюкозных транспортеров GLUT-4, что было доказано при исследовании биоптатов мышц *in vitro* [12]. В результате образуются и накапливаются метаболиты СЖК: церамиды, диацилглицерол или ацил-КоА, что ведет к нарушению передачи сигнала инсулина и тем самым к нарушению транспорта глюкозы. Так, например, излишнее количество церамида тормозит путь трансдукции инсулинового сигнала за счет ингибирования фосфорилирования протеинкиназы Akt/PKB и блокирует транслокацию Akt/PKB из цитоплазмы в плазматическую мембрану, что затем инактивирует путь трансдукции инсулинового сигнала [13].

Гепатоциты не имеют инсулин-зависимого переносчика GLUT-4 и поэтому инсулин действует на них по механизму, отличному от такового в миоцитах и адипоцитах [14]. Печеночная ИР обусловлена тем, что инсулин не оказывает ингибирующего действия на глюконеогенез, в связи с чем продукция глюкозы клетками печени повышается. В результате избыточного поступления СЖК происходит ингибирование процессов транспор-

та и фосфорилирования глюкозы, а также активации глюконеогенеза. Эти процессы приводят к снижению чувствительности к инсулину. В условиях ИР происходит изменение активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, приводящее к увеличению синтеза и секреции липопротеидов очень низкой плотности, к нарушению их элиминации. Происходит увеличение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Повышенный уровень СЖК в крови приводит к аккумуляции липидов в островковых клетках поджелудочной железы, липотоксическому воздействию на β -клетки и как следствие — к нарушению их функции.

ИР является связующим звеном всех компонентов такого состояния, как метаболический синдром (МС). Основным его компонентом является висцеральное ожирение, которое можно считать синонимом ИР. МС повышает риски развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, при этом основной причиной служит именно ИР. Также этот симптомокомплекс включает и ряд других нарушений: артериальную гипертензию (АГ), нарушения углеводного обмена (предиабет или СД2), дислипидемию, гиперурикемию. Ожирение может возникать уже в подростковом возрасте и сохраняться в дальнейшем. Этот вариант ожирения более неблагоприятен по сравнению с ожирением, возникшим в более старшем периоде. Показано, что у юношей и мужчин с дебютом ожирения в подростковом периоде развивается более выраженное повышение уровня инсулина натощак и индекса ИР НОМА, чем у мужчин с дебютом ожирения в уже зрелом возрасте [15].

ИР и АГ

При ожирении и сопутствующей ИР развивается АГ. Известно, что прибавка в весе, особенно когда она связана с увеличением висцерального жира, является основной причиной АГ, повышающей риск первичной (эссенциальной) гипертензии до 65–75% [16]. При длительно существующем ожирении и развитии поражения органов-

мишеней, особенно почек, связанная с ожирением гипертензия становится более трудноконтролируемой, часто требующей применения нескольких гипотензивных препаратов. Кроме того, одновременно с терапией АГ требуется лечение таких состояний, как дислипидемия и СД [16]. ИР запускает порочный круг реакций, приводящий к повышению артериального давления (АД). На уровне скелетных мышц резистентность к инсулину ухудшает утилизацию глюкозы за счет воздействия на эндотелий, которое включает снижение релаксации сосудов и их ремоделирование [17]. Исследования на животных показали, что острая и хроническая гиперинсулинемия усиливает вазоконстрикторную функцию периваскулярных адренергических нервов, что приводит к развитию гипертензии [18]. Высокий уровень инсулина связан с повышением активности симпатoadrenalовой системы. Обнаружена прямая корреляция гиперинсулинемии и уровня метанефрина в моче молодых пациентов с ожирением [10]. Также резистентность к инсулину играет ключевую роль в патогенезе и прогрессировании вызванного гипертензией поражения органов-мишеней, таких как гипертрофия левого желудочка, атеросклероз и хроническая болезнь почек (ХБП) [19, 20]. Так, ИР усиливает влияние гипертонии на диастолическую дисфункцию левого желудочка, которая чаще возникает при сочетании АГ и ИР [21]. Резистентность к инсулину, вызванная увеличением жировой ткани, имеет общесистемные последствия, в т.ч. и для почек, влияющих на регуляцию АД. Дополнительная аутокринная и паракринная активность жировой ткани способствуют неадекватной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, которые содействуют ремоделированию микрососудов почек, их жесткости и задержке натрия, что в свою очередь способствует развитию резистентной АГ и ХБП [17].

Стоит отметить, что сосудистые заболевания, связанные с ИР, начинают возникать уже в раннем возрасте. У детей и подростков с ИР наблюдается повреждение сердечно-сосудистой

системы по сравнению с молодыми людьми, не страдающими ИР, что позволяет предположить, что резистентность к инсулину играет решающую роль в развитии начального повреждения сосудов. Поэтому профилактика сосудистой дисфункции, связанной с ИР, должна начинаться в молодом возрасте [22].

Высокий уровень мочевой кислоты у лиц с ожирением также приводит к повышению систолического и диастолического АД, хотя и в пределах референсных значений. Гиперурикемия сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений и уменьшением функционального резерва сердечно-сосудистой системы [23].

Кроме того, важную роль ИР играет в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с патологией почек [24], т.к. инсулин вызывает увеличение внутриклеточной концентрации Na^+ и Ca^{2+} . Это связано с ингибированием мембранных $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азы и Na^+/K^+ -АТФ-азы с последующим их накоплением в стенке сосудов, что приводит к усилению чувствительности рецепторов сосудов к местному влиянию вазоконстрикторов. Кроме увеличенной реабсорбции ионов Na^+ и воды в почечных канальцах инсулин вызывает угнетение калийуреза и глюкозурии, что повышает объем циркулирующей крови и сердечный выброс [5].

Тем не менее подробный механизм влияния ИР на формирование АГ до сих пор уточняется. Так, краткосрочные исследования на животных и людях показали, что гиперинсулинемия может вызывать повышение активности симпатической нервной системы и задержку натрия в почках, что может приводить к повышению АД. Однако хроническое введение инсулина не приводило к значительному увеличению АД у животных или людей, причем как у худых, так и у страдающих ожирением. Многочисленные исследования на людях и экспериментальных животных показали, что тяжелая ИР и гиперинсулинемия могут сочетаться и с нормальным АД. Эти наблюдения ставят под сомнение, является ли ИР основным фактором, связывающим ожирение и МС с АГ.

Возможно, важную роль в развитии АГ у пациентов с ожирением и МС играют и другие механизмы, такие как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперлептинемия и стимуляция меланокортиновой системы головного мозга [25].

ИР и ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Современные исследования показывают, что ИР и гиперинсулинемия повышают риск развития ИБС [26]. Причем эта связь имеется у лиц и без СД2. J. Vafaeimanesht et al. (2018) обнаружили значимую ассоциацию между ИБС и резистентностью к инсулину у мужчин-недиабетиков [27]. Показано, что ИР повышает риск развития осложнений инфаркта миокарда и повторных сердечно-сосудистых событий [28]. Данные отечественных авторов подтверждают влияние ИР на риск развития инфаркта миокарда [29]. В работе А.В. Донцова и Л.В. Васильевой (2016) показано, что у пациентов с ИБС и сочетании с МС уровень инсулина и индекса НОМА был значимо выше, чем у здоровых лиц и пациентов с ИБС без МС. При этом индекс НОМА прямо коррелировал с параметрами, которые являются фактором неблагоприятного сердечно-сосудистого риска: уровнями холестерина, ЛПНП и триглицеридов, а также с показателями воспаления. По мнению авторов, эти данные позволяют использовать индекс НОМА в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска у больных ИБС с МС [30].

Наличие ИР у пациентов с уже имеющейся ИБС оказывает влияние на эффективность аорто-коронарного шунтирования у этих пациентов. Так, у больных ИБС на фоне ожирения хроническая гипергликемия и ИР повышают вероятность развития сердечно-сосудистой смерти, острого инфаркта миокарда, инсульта и необходимости проведения повторной реваскуляризации [31]. По данным А.В. Сваровской и соавт. (2020), значение индекса НОМА-IR >3,13 наряду с увеличением показателя отношения ОТ/ОБ служит предиктором неблагоприятного прогноза для пациентов с ИБС после чрескожных коронарных вмешательств со

стентированием коронарных артерий [32]. Таким образом, для снижения риска развития этих осложнений у данной категории пациентов на госпитальном этапе не только рекомендуется корректировать уровень глюкозы крови, но и своевременно диагностировать и снижать ИР и гиперинсулинемию [31].

Сочетанное влияние СД2 и ИР на сердечно-сосудистую систему

ИР является ключевым звеном патогенеза нарушений углеводного обмена и встречается и при СД2, и при предиабете (нарушенной толерантности к глюкозе) [33]. Нарушения углеводного обмена выявляются уже в детском и подростковом возрасте [34]. Эти изменения достаточно часто сочетаются с кардиоваскулярной патологией. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечается высокая распространенность недиагностированного СД2 (от 8 до 13,99%) и предиабета (от 14,4 до 36,4% случаев) [35]. Присоединение СД2 на фоне резистентности к инсулину значительно усугубляет сердечно-сосудистые проблемы пациента. Так, гипергликемия у пациентов с ишемическим инсультом приводит к более высокой частоте тяжелого неврологического дефицита, снижению частоты заметной положительной динамики и увеличению летальности [36]. А сочетание СД2 и ИБС характеризуется более выраженными нарушениями липидного обмена, а также повышением уровня инсулина и увеличением индекса НОМА по сравнению с пациентами, имеющими только СД2 или только ИБС [37].

В настоящее время не вызывает сомнений, что пациенты с СД2 имеют повышенный сердечно-сосудистый риск. Гипергликемия является одним из факторов риска смерти в острый и подострый периоды инфаркта миокарда [38]. При этом данный риск обусловлен не только недостаточным гликемическим контролем или традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (курение и гиперхолестеринемия). Причиной служит и ИР, присутствующая у данных пациентов. Снижение чувствительности к инсулину возникает еще до манифестации

диабета, но свое негативное действие уже оказывает. Поэтому у пациентов с СД2 сердечно-сосудистые заболевания начинают развиваться задолго до постановки диагноза. У пациентов с недиагностированным СД2 также наблюдаются структурные и функциональные повреждения сосудов, такие как нарушение вазодилатации и жесткости артерий, увеличение толщины комплекса интима-медиа и кальциноз артериальной стенки. Субклиническое сосудистое повреждение, связанное с диабетом, позволит прогнозировать последующие проявления сердечно-сосудистого заболевания, такие как ИБС, заболевание периферических артерий и инсульт [39].

У пациентов с СД2 ИР и гиперинсулинемия наравне с гипергликемией являются независимым фактором риска развития диабетической кардиомиопатии. Патологические факторы диабета, которые вызывают развитие кардиомиопатии, включают системные метаболические нарушения, избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс, воспаление и др. Эти аномалии в совокупности способствуют развитию интерстициального фиброза сердечной ткани, диастолической дисфункции и позднее — систолической дисфункции, которая приводит к клиническим проявлениям сердечной недостаточности [40].

Медикаментозные методы воздействия на ИР

Медикаментозная терапия включает, во-первых, препараты, непосредственно снижающие ИР, во-вторых — препараты, которые способствуют уменьшению массы тела. На чувствительность к инсулину оказывают влияние такие лекарственные средства, как метформин и тиазолидиндионы. Они используются для лечения пациентов с СД2 и другими нарушениями углеводного обмена (предиабетом). Уменьшая выраженность ИР, эти препараты могут оказывать влияние и на снижение сердечно-сосудистых рисков. Так, например, в работе S. Takatori (2017) лечение пиоглитазоном с целью улучшения чувствительности к инсулину или использование определенных про-

дуктов питания предотвращали развитие АГ, вызванной ИР [18]. Однако из-за ряда побочных эффектов тиазидионидов у ряда пациентов имеются ограничения к их применению.

Метформин, напротив, один из самых популярных препаратов, который назначают уже лицам с нарушенной толерантностью к глюкозе (предиабетом). Свое положительное влияние на сердечно-сосудистые риски он оказывает посредством снижения гликемии и уменьшения резистентности к инсулину. Кроме того, существует множество других потенциальных механизмов действия метформина, способствующих защите сердечно-сосудистой системы, помимо снижения уровня глюкозы в крови. К таким защитным эффектам относят потерю веса, улучшение гемостатической функции, уменьшение воспаления и окислительного стресса, а также ингибирование ключевых этапов процесса атеросклероза [41]. F. Forouzanfar et al. (2014) предположили, что метформин проявляет свои кардиопротективные свойства скорее всего плеiotропным путем. Этот плеiotропный механизм, обусловленный влиянием на функцию митохондрий, может объяснить такой эффект данного препарата, как уменьшение выраженности атеросклероза независимо от метаболизма холестерина [42]. Усиливая базальное и стимулированное инсулином поглощение глюкозы в кардиомиоцитах, метформин способствует окислению СЖК, снижая тем самым липотоксичность [43].

Исследование A. Abulsuod et al. (2015) показало, что использование метформина пациентами с СД связано с более низкой 30-дневной смертностью от всех причин и тенденцией к снижению 12-месячной смертности от всех причин у пациентов после инфаркта миокарда без заметного улучшения фракции выброса левого желудочка [44]. Также применение метформина ассоциировалось со снижением риска возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с СД2. Вероятно, это было связано с ослаблением миолиза, вызванного тахикардией предсердных клеток, и окислительного стресса [45].

Данный препарат является достаточно безопасным, что об-

ясняет его широкое применение. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что метформин является препаратом первой линии выбора у пациентов с СД2, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследовании «случай–контроль» у пациентов с СД2 ХСН ассоциировался со снижением общей смертности от всех причин [46]. Показано, что метформин более безопасен при применении пациентами с ХБП, чем считалось ранее, и может снижать риск смерти и сердечно-сосудистых событий у лиц с ХБП 3-й стадии [47].

Таким образом, метформин — эффективный и безопасный препарат, который наряду со снижением ИР снижает риск смертности и сердечно-сосудистых осложнений.

Был зарегистрирован еще один препарат, оказывающий влияние на ИР, представляющий собой смесь антител к С-концевому фрагменту — субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе. Данный препарат увеличивает количество активных рецепторов инсулина (повышает соотношение числа фосфорилированных форм β -субъединиц рецептора к общим формам) как при монотерапии, так и в комбинации с инсулином [48]. Кроме того, он повышает чувствительность мышечной ткани к инсулину посредством увеличения количества активных переносчиков глюкозы GLUT-4 [49].

Снижение веса для пациентов с ожирением также является одним из важных методов улучшения чувствительности к инсулину. В настоящее время появляются новые классы препаратов, позволяющих воздействовать на массу тела, ИР, а следовательно, и на сердечно-сосудистые риски. К таким препаратам относятся агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Механизм действия аГПП-1 обусловлен влиянием на рецепторы, расположенные в β -клетках поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, нервной системе, сердце, гладкомышечных клетках сосудов, эндотелиальных клетках и макрофагах. Эффективность аГПП-1 лираглутида в отношении снижения веса была

показана в исследовании «SCALE, ожирение и предиабет». В этом исследовании принимали участие пациенты с ожирением, среди которых 61,2% больных страдали предиабетом. В результате через 56 недель снижение массы тела на $\geq 5\%$ было достигнуто 63,2% пациентов в группе лираглутида, а снижение веса на $\geq 10\%$ — 33,1%. При этом распространенность предиабета в группе лираглутида снизилась до 30,8% [50]. Аналогично и семаглутид показал эффективное уменьшение массы тела у лиц с ожирением на 10,3% больше, чем в группе контроля [51]. У пациентов, уже имеющих на фоне ожирения СД2, аГПП-1 также оказывает положительное влияние на вес и метаболический профиль. Было продемонстрировано, что применение лираглутида снижает количество висцеральной жировой ткани, замедляет жировой гепатоз, уменьшает альбуминурию и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление у пациентов с СД2 [52].

Значимое снижение массы тела положительно влияет на кардиоваскулярные риски. По данным мета-анализа, подтверждено снижение риска развития главных сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда, инсульта, а также смерти от сердечно-сосудистых причин на фоне применения различных аГПП-1 [53]. Кроме того, аГПП-1 прямо действуют на миокард, увеличивая его сократимость и хронотропность. В пилотном исследовании показана связь рекомбинантного ГПП-1 с положительным влиянием на функцию миокарда и переносимость физических нагрузок у пациентов с прогрессирующей ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка [54].

Таким образом, применение аГПП-1 эффективно для лечения ожирения и профилактики ассоциированных с ним кардиоваскулярных заболеваний.

Для пациентов с ожирением и ИР, у которых уже развился СД2, эффективно назначение препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Они подавляют реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, что способствует увеличению экскреции глюкозы с мочой [55, 56]. Глюкозурия, индуцированная иНГЛТ-2, приводит к

снижению не только уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина, но и массы тела и уровня АД [57, 58]. Увеличение экскреции глюкозы приводит к умеренному осмотическому диурезу, в результате которого происходят уменьшение АД, снижение веса преимущественно за счет жировой ткани, уменьшение альбуминурии и уровня мочевой кислоты, улучшение чувствительности мышечной ткани к инсулину и функции β -клеток [59, 60]. Кроме того, иНГЛТ-2 оказывают влияние на экскрецию натрия посредством ингибирования Na^+/H^+ -обменника 1-й (NHE1) и 3-й (NHE3) изоформ. Это приводит к натрийурезу и восстановлению гомеостаза натрия в организме [61]. Вероятно, что при ХСН выведение натрия и связанное с этим уменьшение объема циркулирующей крови снижают преднагрузку на миокард. Благодаря уменьшению АД и жесткости артерий снижается и постнагрузка, приводя к улучшению субэндокардиального кровотока [62]. Это объясняет кардиопротективные свойства иНГЛТ-2. Способность этих препаратов снижать риск сердечно-сосудистых событий была подтверждена в исследованиях реальной клинической практики CVD-REAL и CVD-REAL 2. Пациенты, получавшие их, имели преимущество в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, общей смертности, инфаркта миокарда и инсульта [63, 64].

Таким образом, назначение аГПП-1 и иНГЛТ-2 улучшает чувствительность к инсулину за счет снижения массы тела у пациентов с ожирением, тем самым снижая сердечно-сосудистые риски. А пациентам с ожирением и СД2 рекомендуется использование этих препаратов в составе сахароснижающей терапии для улучшения кардиоваскулярного прогноза [65].

ИР и антигипертензивная терапия

При выборе антигипертензивной терапии пациентов с ИР стоит отдавать предпочтение лекарственным средствам, повышающим чувствительность к инсулину. К ним относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). При

их применении снижается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к снижению ИР [66].

Применение сартанов также может оказывать положительное действие на чувствительность к инсулину. При этом эффективность этого влияния различается у разных препаратов. Так, например, телмисартан, в большей степени снижает ИР по сравнению с другими блокаторами ренин-ангиотензиновых рецепторов [67], а также с иАПФ и β -адреноблокаторами [68]. Было выявлено, что ателолол в отличие от фозиноприла и телмисартана, напротив, в значительной степени ухудшал чувствительность к инсулину у пациентов с МС без СД2. В то же время на фоне лечения фозиноприлом показатель НОМА у этих пациентов уменьшился. Среди β -адреноблокаторов максимальное снижение этого показателя наблюдалось в группе небиволола [68].

Таким образом, назначение телмисартана и небиволола в качестве монотерапии может быть рациональным у пациентов с мягкой и умеренной АГ и клиническими признаками МС без СД2, но с проявлениями ИР [68], в то время как назначение ателолола, напротив, оказывает неблагоприятный эффект на чувствительность к инсулину.

Заключение

ИР и гиперинсулинемия, которые выявляются у большинства больных ожирением, служат фактором риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшают их прогноз. Чем раньше развилось ожирение, тем более выраженные изменения в сердечно-сосудистой системе выявляются у пациентов по мере взросления [69]. Поэтому в снижении сердечно-сосудистого риска должны принимать участие и педиатры в случае развития ожирения в детском и подростковом возрасте.

Развитие у пациента с МС нарушений углеводного обмена, в частности СД2, ухудшает сердечно-сосудистый прогноз и требует более внимательного отношения к таким пациентам как эндокринологов, так и кардиологов. Использование препаратов доказано

улучшающих прогноз, позволит повысить качество жизни пациентов и ее продолжительность.

Воздействие на ИР — трудная задача, и далеко не всегда врачу удастся с ней справиться. В т.ч. это происходит из-за низкого качества амбулаторной помощи, недостаточного уровня знаний врачей и использования менее эффективных препаратов [70, 71, 72]. Кроме того, проблема снижения выраженности ИР и частоты сердечно-сосудистых заболеваний, а также недостаточная профилактика развития нарушений углеводного обмена могут быть обусловлены низкой приверженностью пациента лечению [73]. Проблемой является и крайне низкая информированность пациентов с ожирением и сопутствующими заболеваниями в отношении кардиоваскулярных факторов риска. Хотя в то же время эти пациенты имеют высокий уровень мотивации к изменению образа жизни [74]. Поэтому информация о факторах сердечно-сосудистого риска может быть включена в школы для больных ожирением, СД и АГ, что будет способствовать повышению приверженности лечению. Включение образовательных мероприятий в школах для пациентов может помочь им нормализовать образ жизни и снизить факторы сердечно-сосудистого риска [75]. Таким образом, лечащий врач должен не просто назначать лечение пациенту, но и убеждать его в необходимости соблюдения рекомендаций. Лучшая приверженность назначению и приему препаратов должна быть общей ответственностью врача и пациента [76].

Вклад авторов. Концепция и дизайн статьи — А.Ф. Вербовой. Сбор и обработка литературы — А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих. Написание текста — Ю.А. Долгих. Редактирование — А.Ф. Вербовой.

Contribution of authors. A.F. Verbovoy — concept and design of the article. A.F. Verbovoy, Yu.A. Dolgikh — collection and processing of literature. Yu.A. Dolgikh — text writing. A.F. Verbovoy — editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Косарева О.В. и др. Инсулинорезистентность: патогенез, диагностика, клиническое значение. Самара, 2018. [Verbovaya A.F., Pashentseva A.V., Kosareva O.V. et al. Insulin resistance: pathogenesis, diagnosis, clinical significance. Samara, 2018. (In Russ.).]
2. Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б., Токсанбаева Г.Т. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных кардиологического профиля. Современные проблемы науки и образования. 2016;3. [Almukhambetova R.K., Zhangelova Sh.B., Toksanbaeva G.T., Musaev A.A., et al. Insulin resistance syndrome in patients with a cardiological profile. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;3. (In Russ.).]
3. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. и др. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда. Проблемы эндокринологии. 2011;2:9–13. [Kvitkova L.V., Yelenskaya T.S., Blagoveshchenskaya O.P., et al. The effect of insulin resistance and disorders of carbohydrate metabolism during the acute period of myocardial infarction. *Problemy endokrinologii*. 2011;2:9–13. (In Russ.).]
4. Груздева О.В., Каретников В.Н., Акбашева О.Е. и др. Содержание липидов, адипокинов и грелина при развитии инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013;68(7):13–19. [Gruzdeva O.V., Karetnikova V.N., Akbasheva O.E., et al. The content of lipids, adipokines and ghrelin during the development of insulin resistance in patients with myocardial infarction. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2013;68(7):13–19. (In Russ.).] Doi: 10.15690/vramn.v68i7.706.
5. Белик Е.В., Груздева О.В. Инсулинорезистентность: нерешенные вопросы вреда и пользы. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2019;34(4):39–48. [Belik E.V., Gruzdeva O.V. Insulin resistance: Unsolved issues of harm and use. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Tomsk)*. 2019;34(4):39–48. (In Russ.).] Doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-39-48.
6. Драпкина О.М., Шифрина Ю.О., Ивашкин В.Т. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 2010;16(5):436–440. [Drapkina O.M., Shifrina Yu.O., Ivashkin V.T. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(5):436–440. (In Russ.).]
7. Karelis A.D., Brochu M., Rabasa-Lihore R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes & Metabolism*. 2004;30:569–72. Doi: 10.1016/s1262-3636(07)70156-8.
8. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617–24. Doi: 10.1001/archinte.168.15.1617.
9. Succurro E., Marini M.A., Frantoni S., et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1881–86. Doi: 10.1038/soby.2008.308.
10. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Долгих Ю.А. Адипокины, инсулинорезистентность и активность симпат-адреналовой системы у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период. Ожирение и метаболизм. 2012;9(2):49–52. [Verbovaya A.F., Mitroshina Ye.V., Dolgikh Yu.A. Adipokines, insulin resistance and activity of the sympathoadrenal system in obese adolescents who manifest in puberty. *Ozhivenie i metabolism*. 2012;9(2):49–52. (In Russ.).] Doi: 10.14341/ommet2012249-52.
11. Тофило М.А., Егорова Е.Н., Лисицкова М.Б. и др. Роль микроРНК в развитии инсулинорезистентности и её последствий у женщин с ожирением. Тверской медицинский журнал. 2021;1:164–70. [Tofilko M.A., Egorova E.N., Lisitsnikova M.B., et al. Value of microRNA in development of insulin resistance and its consequences in females with obesity. *Tverskoy meditsinskii zhurnal*. 2021;1:164–70. (In Russ.).]
12. Шугалова Н.Я. Инсулинорезистентность – польза или вред? Современные проблемы науки и образования. 2016;2:89. [Shugalova N.Ya. Insulin resistance – benefit or harm? *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;2:89. (In Russ.).]
13. Zinker B.A., Rondinone C.M., Trevillyan J.M., et al. PTP1B antisense oligonucleotide lowers PTP1B protein, normalizes blood glucose, and improves insulin sensitivity in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(17):11357–362. Doi: 10.1073/pnas.142298199.
14. Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010;375(9733):2267–2277. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60408-4.
15. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В. Возрастные особенности гормонально-метаболического дисбаланса у юношей и взрослых мужчин с ожирением. Проблемы эндокринологии. 2015;61(3):30–6. [Goncharov N.P., Katsiya G.V., Verbovaya A.F., Mitroshina E.V. The age-specific peculiarities of hormonal and metabolic imbalance in the young and adult men with obesity. *Problemy endokrinologii*. 2015;61(3):30–36. (In Russ.).] Doi: 10.14341/probl201561330-36.
16. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
17. Rao A., Pandya V., Whaley-Cornell A. Obesity and insulin resistance in resistant hypertension: implications for the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(3):211–17. Doi: 10.1053/j.ackd.2014.12.004.
18. Takatori S. Function of Perivascular Nerves in Insulin Resistance-Induced Hypertension. *Yakugaku Zasshi*. 2017;137(11):1367–71. Doi: 10.1248/yakushi.
19. Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, et al. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(6):515–26. Doi: 10.1007/s40292-020-00408-8.
20. Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В. Оценка гормонально-метаболических показателей и состояния сердечно-сосудистой системы при ожирении, манифестировавшем в пубертатный период у юношей. Справочник врача общей практики. 2013;1:041–049. [Dolgikh Yu.A., Verbovaya A.F., Mitroshina E.V. Assessment of hormonal and metabolic parameters and the state of the cardiovascular system in obesity, manifested in puberty in young men. *Spravochnik vracha obshchey praktiki*. 2013;1:041–49. (In Russ.).]
21. Barnaiy A.J., Woodiwiss A.J., Peterson V, et al. Insulin resistance influences the impact of hypertension on left ventricular diastolic dysfunction in a community sample. *Clin Cardiol*. 2019;42(2):305–11. Doi: 10.1002/clc.23145.
22. Adeva-Andany M.M., Ameneiros-Rodriguez E., Fernández-Fernández C., et al. Insulin resistance is associated with subclinical vascular disease in humans. *World J Diabetes*. 2019;10(2):63–77. Doi: 10.4239/wjcd.v10.i2.63.
23. Бабюк А.Э., Дыдышко В.Т. Гиперурикемия и оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021;40(51–3):27–32. [Babuk A.E., Dydyshko V.T. Hyperuricemia and assessment of the cardiovascular system state in military servicemen of the young and middle age. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2021;40(51–3):27–32. (In Russ.).]

24. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Рид Элсивер; 2010. 448 с. [Kronenberg G.M., Melmed S., Polonski K.S., Larsen P.R. Williams endocrinology. Diabetes mellitus and disorders of carbohydrate metabolism. Translation from English under the editorship of I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: Reed Elsevier, 2010. 448 p. (In Russ.).]
25. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, et al. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):671–82. Doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066.
26. Tan C, Sasagawa Y, Mori M. The association between insulin resistance, metabolic syndrome, and ischemic heart disease among Rumoi residents. *J Gen Fam Med*. 2017;18(6):360–64. Doi: 10.1002/jgf2.94.
27. Vafaieimaneh J, Parham M, Norouzi S, et al. Insulin resistance and coronary artery disease in non-diabetic patients: Is there any correlation? *Caspian J Intern Med*. 2018;9(2):121–26. Doi: 10.22088/cjim.9.2.121.
28. Zhu J, Su X. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2014;10(5):855–62. Doi: 10.5114/aoms.2014.46206.
29. Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Факторы риска и прогнозирование развития инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136):58–63. [Suspsitsina I.N., Sukmanova I.A. Risk factors and prediction of myocardial infarction in males of different age. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*=Russian Journal of Cardiology. 2016;8(136):58–63. (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-58-63>
30. Донцов А.В., Васильева Л.В. Инсулинорезистентность при метаболическом синдроме как показатель сердечно-сосудистого риска. *Клиническая медицина*. 2016;94(3):189–93. [Dontsov A.V., Vasil'eva L.A. Insulin resistance associated with metabolic syndrome as an indicator of cardiovascular risk. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(3):189–93. (In Russ.).] Doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-3-189-193.
31. Дюжииков А.А., Карташов А.А. Влияние ожирения и ранних нарушений углеводного обмена на эффективность аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. *Практическая медицина*. 2013;2(67):66–71. [Dyuzhikov A.A., Kartashov A.A. The influence of obesity and early disorders of carbohydrate metabolism on the effectiveness of aorto-coronary bypass surgery in patients with coronary heart disease. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;2(67):66–71. (In Russ.).]
32. Сваровская А.В., Кужелева Е.А., Аржаник А.А. и др. развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3938. [Svarovskaya A.V., Kuzheleva E.A., Arzhanik A.A., et al. Predictors of adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*=Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3938. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3938.
33. Скудаева Е.С., Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8(3):57–60. [Skudaeva E.S., Pashentseva A.V., Verbovoy A.F. Resistin, adiponectin and insulin resistance levels in patients with varying degrees of carbohydrate metabolism disorders. *Ozhirenie i metabolism*. 2011;8(3):57–60. (In Russ.).] Doi: 10.14341/2071-8713-4838.
34. Витебская А.В., Попович А.В. Нарушения углеводного обмена у детей и подростков с ожирением. *Медицинский Совет*. 2021;(11):174–82. [Vitebskaya A.V., Popovich A.V. Impairment of carbohydrate metabolism in children and adolescents with obesity. *Meditsinskiy sovet*=Medical Council. 2021;(11):174–82. (In Russ.).] Doi: 10.21518/2079-701X-2021-11-174-182.
35. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):24–9. [Shestakova M.V., Chazova I.E., Shestakova E.A. Russian multicentre type 2 diabetes screening program in patients with cardiovascular disease. *Sakharnyi diabet*=Diabetes mellitus. 2016;19(1):24–9. (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM7765.
36. Новикова Л.Б., Ижбульдина Г.И. Влияние инсулинорезистентности на течение ишемического инсульта в остром периоде. *Практическая медицина*. 2020;18(5):93–8. [Novikova L.B., Izhbul'dina G.I. Influence of insulin resistance on the course of ischemic stroke in the acute period. *Prakticheskaya meditsina*. 2020;18(5):93–8. (In Russ.).] Doi: 10.32000/2072-1757-2020-5-93-98.
37. Вербовой А.Ф., Ворожцова Е.И., Орлова Т.Н. Метаболические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца. *Фарматека*. 2012;9(242):60–65. [Verbovoy A.F., Vorozhtsova Ye.I., Orlova T.N. Metabolic indicators in men with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Farmateka*. 2012;9(242):60–5. (In Russ.).]
38. Зива И.И. Влияние факторов кардиоваскулярного риска на исходы инфаркта миокарда у мужчин моложе 60 лет с метаболическим синдромом. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021;40(51-3):125–27. [Ziva I.I. Influence of cardiovascular risk factors on the outcomes of myocardial infarction in men under 60 years of age with metabolic syndrome. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2021;40(51-3):125–27. (In Russ.).]
39. Adeva-Andany M.M., Funcasta-Calderón R., Fernández-Fernández C, et al. Subclinical vascular disease in patients with diabetes is associated with insulin resistance. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):2198–206. Doi: 10.1016/j.dsx.2019.05.025.
40. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*. 2018;61(1):21–28. DOI: 10.1007/s00125-017-4390-4.
41. Zilov A.V., Abdelaziz S.I., AlShammary A., et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):e3173. Doi: 10.1002/dmrr.3173.
42. Forouzanfar F, Salazar G, Patrushev N., et al. Metformin Beyond Diabetes: Pleiotropic Benefits of Metformin in Attenuation of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001202. Doi: 10.1161/JAHA.114.001202.
43. Bertrand L, Ginion A, Beauloye C., et al. AMPK activation restores the stimulation of glucose uptake in an in vitro model of insulin-resistant cardiomyocytes via the activation of protein kinase B. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H239–H250. Doi: 10.1152/ajpheart.01269.2005.
44. Abualsuod A., Rutland J.J., Watts T.E., et al. The Effect of Metformin Use on Left Ventricular Ejection Fraction and Mortality Post-Myocardial Infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(3):265–75. Doi: 10.1007/s10557-015-6601-x.
45. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J., et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;10(13):123. Doi: 10.1186/s12933-014-0123-x.

46. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R., et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the UK General Practice Research Database. *Diabetes Care*. 2010;33:1213–18. Doi: 10.2337/dc09-2227.
47. Charytan D.M., Solomon S.D., Ivanovich P., et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1199–208. Doi: 10.1111/dom.13642.
48. Gorbunov E.A., Nicol J., Kachaeva E.V., et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor α -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutrition & Diabetes*. 2015;5(7):e169. Doi: 10.1038/nutd.2015.20.
49. Горбунов Е.А., Николл Дж., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;159(4):454–56. [Gorbunov E.A., Nicol J., Myslivets A.A., et al. Subetta increases the sensitivity of human muscle cells to insulin. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2015;159(4):454–56. (In Russ.)].
50. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. Doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
51. Wadden T.A., Bailey T.S., Billings L.K., et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403–13. Doi: 10.1001/jama.2021.1831.
52. Bouchi R., Nakano Y., Fukuda T., et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocrine J*. 2017;64(3):269–81. Doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0449.
53. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz L., et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–31. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
54. Sokos G.G., Nikolaidis L.A., Mankad S., et al. Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Improves Left Ventricular Ejection Fraction and Functional Status in Patients With Chronic Heart Failure. *J Cardiac Failure*. 2006;12(9):694–99. Doi: 10.1016/j.cardfail.2006.08.211.
55. Elgebaly A., Abdelazeim N., Abdelazeim B., et al. Tolerability and efficacy of ipragliflozin in the management of inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(1):56–72. Doi: 10.1055/a-0579-7860.
56. Демидова Т.Ю., Салухов В.В. Эмпаглитозин: новая эра в лечении сахарного диабета 2 типа. *Терапия*. 2016;4(8):6–16. [Demidova T.YU., Salukhov V.V. Empagliflozin: a new era in the treatment of type 2 diabetes. *Terapiya*. 2016;4(8):6–16. (In Russ.)].
57. d'Emden M., Amerena J., Deed G., et al. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: Transforming clinical care in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;136:23–31. Doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.023.
58. Lee S. Update on SGLT2 inhibitors-new data released at the American Diabetes Association. *Crit Pathw Cardiol*. 2017;16(3):93–5. Doi: 10.1097/HPC.0000000000000125.
59. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124(2):499–508. Doi: 10.1172/JCI72227.
60. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Место тглитозинов в управлении сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2019;26(4):105–10. [Verbovoy A.F., Sharonova L.A. The role of glytlozins in the management of type 2 diabetes. *Farmateka*. 2019;26(4):105–10. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/farmateka.2019.4.105–10.
61. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108–17. Doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
62. Кобалава Ж.Д., Ешнйязов Н.Б., Медовишников В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология*. 2019;59(4):76–87. [Kobalava Zh.D., Yeshniyazov N.V., Medovchshikov V.V., Khasanova E.R. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologiya*. 2019;59(4):76–87. (In Russ.)]. Doi: 10.18087/cardio.2019.4.10253.
63. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z., et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249–59. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
64. Kashiwagi A., Shestakova M.V., Ito Y., et al. Safety of ipragliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Pooled Analysis of Phase II/III Clinical Trials. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):2201–17. Doi: 10.1007/s13300-019-00699-8.
65. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(151):1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Sakharnyi diabet=Diabetes mellitus*. 2019;22(151):1–144. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM22151.
66. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Фиксированная комбинация амлодипина и лизинаприла: преимущества применения при метаболическом синдроме. *Врач*. 2012;12:42–5. [Drapkina O.M., Korneyeva O.N. Fixed combination of amlodipine and lisinopril: benefits for metabolic syndrome. *Vrach*. 2012;12:42–5. (In Russ.)].
67. Wang Y., Qiao S., Han D.W., et al. Telmisartan Improves Insulin Resistance: A Meta-Analysis. *Am J Ther*. 2018;25(6):e642–e651. Doi: 10.1097/MJT.0000000000000733.
68. Рековец О.Л., Сиренко Ю.Н., Савицкий С.Ю. и др. Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на инсулинорезистентность у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2017;6(56):8–24. [Rekovets O.L., Sirenko Yu.N., Savitskiy S.Yu., et al. The effect of different classes of antihypertensive drugs on insulin resistance in patients with mild to moderate arterial hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017;6(56):8–24. (In Russ.)]. Doi: 10.22141/2224-1485.6.56.2017.120321.
69. Митрошина Е.В. Взаимосвязь уровней адипонектина с показателями липидного и углеводного обмена у юношей и мужчин с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2011;2(18):11–8. [Mitroshina Ye.V. Correlation of adiponectin levels with indicators of lipid and carbohydrate metabolism in adolescents and men with obesity, manifested in puberty. *Izvestiya vysshih uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki*. 2011;2(18):11–8. (In Russ.)].
70. Сарожникова И.Е., Тарновская Е.И., Аксентьева М.В. Типичная практика ведения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на амбулаторном этапе в крупном городе, малых городских и сельских поселениях. *Терапевтический*

- архив. 2016;88(1):75–81. [Sapozhnikova I.Ye., Tarlovskaya Ye.I., Avksentyeva M.V. Typical management practice in outpatients with type 2 diabetes mellitus in cities, towns, and villages. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(1):75–81. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/terarkh201688175-81.
71. Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Авксентьева М.В. Анализ клинической и экономической эффективности многофакторной терапии сахарного диабета 2 типа в условиях реальной практики. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014;1:81–7. [Sapozhnikova I.E., Tarlovskaya E.I., Avksentyeva M.V. Analysis of Clinical Efficacy and Efficiency of Diabetes Mellitus Therapy in Common Practice. *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor* 2014;1:81–7. (In Russ.)].
72. Вовк Я.Р., Гаврилова А.А., Осипова О.А., Покровская Т.Г. Результаты анкетного опроса знания врачей терапевтов Белгородской области о лечении артериальной гипертензии. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2020;81:63–65. [Vovk YA.R., Gavrilova A.A., Osipova O.A., Pokrovskaya T.G. Results of a questionnaire survey of the knowledge of physicians of therapists of the Belgorod region about the treatment of arterial hypertension. *Scientific medical bulletin of the Central Chernozem region. Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2020;81:63–5. (In Russ.)].
73. Мадянов И.В., Диарова А.А., Ильина А.А., Долгова М.В. Анализ приверженности к лечению у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Здравоохранение Чувашии*. 2021;2:26–31. [Madyanov I.V., Diarova A.A., Il'ina A.A., Dolgova M.V. Analysis of adherence to treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zdravookhraneniye Chuvashii*. 2021;2:26–31. (In Russ.)]. Doi: 10.25589/GIDUV.2021.10.73.002.
74. Порогова Н.В., Салбиева А.О., Юсубова А.И. и др. Оценка мотивации и медицинской информированности о факторах риска у пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением, находившихся на стационарном лечении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):49a–49b. [Pogorova N.V., Salbiyeva A.O., Yusubova A.I., Sokolova O.Yu., et al. Assessment of motivation and medical awareness of risk factors in patients with ischemic heart disease and abdominal obesity who were hospitalized. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017;16(5):49a–49b. (In Russ.)].
75. Корвякова О.Р., Кулишова Т.В. Динамика уровня холестерина в катамнезе у больных артериальной гипертензией по результатам обучения в школе «артериальная гипертензия» в условиях санатория. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020;97(6-2):58–9. [Korvyakova O.R., Kulishova T.V. The dynamics of cholesterol level in the follow-up in patients with arterial hypertension according to the results of training at the school «arterial hypertension» in a sanatorium. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2020;97(6-2):58–9. (In Russ.)].
76. Strain W.D., Cos X., Hirst M., et al. Time to do more: addressing clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(3):302–12. Doi: 10.1016/j.diabres.2014.05.005.

Получена / Received: 01.09.2021

Принята в печать / Accepted: 15.10.2021

Автор для связи: Андрей Феликсович Вербовой, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; andrey.verbovoy@rambler.ru

Corresponding author: Andrey F. Verbovoy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University, Samara, Russia; andrey.verbovoy@rambler.ru

ORCID / eLibrary SPIN:

А.Ф. Вербовой, <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>; eLibrary SPIN: 2923-6745

Ю.А. Долгих, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>

© Н.И. Волкова, С.О. Паненко, А.О. Голубева, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.36-40>

Неалкогольная жировая болезнь печени – следствие ожирения и предиктор диабета?

Н.И. Волкова, С.О. Паненко, А.О. Голубева

Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 3, Ростов-на-Дону, Россия

Is non-alcoholic fatty liver disease a consequence of obesity and a predictor of diabetes?

N.I. Volkova, S.O. Panenko, A.O. Golubeva

Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine № 3, Rostov-on-Don, Russia

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ) – наиболее распространенная патология печени, имеющая тенденцию к ежегодному росту заболеваемости наряду с ожирением. Наличие НАЖБ связано с развитием фиброза, цирроза, рака печени, а также с высокой частотой выявления сердечно-сосудистых заболеваний. При этом возникновение сахарного диабета 2 типа (СД2) безусловно связано с НАЖБ, более того, сочетание данных заболеваний способствует их ускоренному прогрессирующему течению. Целью данного обзора стало исследование патогенетической взаимосвязи НАЖБ, СД2 и ожирения для разработки наиболее подходящей тактики лечения сочетанной патологии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, ожирение

Для цитирования: Волкова Н.И., Паненко С.О., Голубева А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени – следствие ожирения и предиктор диабета? Фарматека. 2021;28(12):36–40. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.36-40

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease that tends to annually increase in incidence along with obesity. The presence of NAFLD is associated with the development of fibrosis, cirrhosis, liver cancer, as well as a high incidence of cardiovascular diseases. At the same time, the occurrence of type 2 diabetes mellitus (DM2) is certainly associated with NAFLD; moreover, the combination of these diseases contributes to their accelerated progressive course. This review was aimed to the evaluation of the pathogenetic relationship of NAFLD, DM2 and obesity in order to develop the most appropriate tactics for the treatment of comorbidity.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, obesity

For citations: Volkova N.I., Panenko S.O., Golubeva A.O. Is non-alcoholic fatty liver disease a consequence of obesity and a predictor of diabetes? Farmateka. 2021;28(12):36–40. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.36-40

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ) представлена спектром заболеваний от простого стеатогепатоза, сопровождающегося инфильтрацией триацилглицеридами (ТАГ) более 5% гепатоцитов, до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в отсутствие избыточного потребления алкоголя (<30 г/день для мужчин и <20 г/день – для женщин) [1]. Распространенность НАЖБ в общей популяции составляет 25,24%. НАЖБ в 51% случаев ассоциирована с ожирением, в 22,5% с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в 69% с гиперлипидемией, в 39% с артериальной гипертензией и в 42,5% с метаболическим синдромом (МС) [2]. Некоторые авторы рассматривают НАЖБ как печеночную манифестацию МС [3]. Как указывалось выше, НАЖБ способна прогрессировать до НАСГ, сопровождающегося не только жировой инфильтрацией гепатоцитов, но и

их баллонной дегенерацией, а также лобулярным и портальным воспалением. Последствиями НАСГ являются развитие фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Было показано, что фиброз печени ассоциирован с увеличением всех случаев смертности и смертности, связанной с заболеваниями печени, а также с риском сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Установить точную распространенность НАСГ в общей популяции затруднительно, т.к. для его диагностики требуется проведение инвазивной биопсии с гистологической верификацией, поэтому в литературе наиболее часто встречается термин «НАЖБ», так как установление НАЖБ не требует инвазивных вмешательств, в отличие от стеатогепатоза и НАСГ. Однако, по некоторым данным, НАСГ присутствует у 3–6% населения США [6]. Хорошо известно, что наличие некоторых заболеваний многократно

увеличивает риск развития НАСГ и НАЖБ. Так, согласно мета-анализу, НАЖБ среди больных СД2 встречается в 55,5% случаев, НАСГ – в 37,3%. Распространенность прогрессивного фиброза среди пациентов с СД2 и НАЖБ составляет 17% [7]. Наличие СД2 и в меньшей степени ожирения, атерогенной дислипидемии и гипертензии независимо ассоциировано с циррозом, его осложнениями, прогрессивным фиброзом и НАСГ при НАЖБ [8]. Более того, исследованиями установлено, что НАЖБ и фиброз являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний при СД2 [9, 10]. Некоторые авторы указывают на необходимость скрининга НАЖБ при СД2 [11]. Интересно заметить, что не только СД2 служит фактором риска развития НАЖБ, но и наличие НАЖБ способствует возникновению СД2. Так, согласно мета-анализу, НАЖБ увеличивает его риск в 2,2 раза [12].

Ожирение и НАЖБ

Важнейшая роль в развитии НАЖБ, как и СД2, принадлежит ожирению и избыточной массе тела. Так, согласно мета-анализу, среди больных НАЖБ лица с нормальным ИМТ, определенным как $<23 \text{ кг/м}^2$ для азиатской популяции и $<25 \text{ кг/м}^2$ для неазиатской, встречается в 16,7% [13]. Более того, больные НАЖБ с нормальным ИМТ имеют избыточную абдоминальную жировую ткань, а также более частые компоненты МС по сравнению с лицами, имеющими нормальный ИМТ без НАЖБ [14]. Многими исследованиями было установлено, что к предикторам развития НАЖБ относятся повышенный ИМТ, ТАГ сыворотки, различные индексы, указывающие на развитие жировой ткани [15, 16]. Причем среди индексов, указывающих на распределение жировой ткани, наилучшим предиктором оказался индекс жировой ткани туловища, демонстрирующий количество жировой ткани в области шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза [16]. В лонгитудинальном исследовании A. Suzuki et al. было установлено, что набор веса и гипертриглицеридемия предшествуют развитию НАЖБ, тогда как гипертензия и нарушения метаболизма глюкозы возникают позже [17].

Инсулинорезистентность и НАЖБ

Ведущая роль в развитии НАЖБ принадлежит инсулинорезистентности (ИР). Как известно, общая ИР складывается из ИР мышечной, жировой тканей (периферическая ИР) и печени (центральная ИР). Данные с использованием эугликемического-гиперинсулинемического клэмп показали более высокую ИР жировой и мышечной тканей, а также ИР печени у больных НАЖБ по сравнению с соответствующим по массе контролем [18–22]. В возникновении НАЖБ большую роль играет периферическая ИР. Так, высокая ИР ассоциирована с развитием НАЖБ после трансплантации печени [23]. Наибольший вклад в развитие НАЖБ принадлежит ИР жировой ткани как следствие ожирения. Результатом ИР этой ткани является подавление инсулином гормончув-

ствительной липазы, что приводит к усилению липолиза и высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) в кровоток [24]. Концентрация сывороточных СЖК позитивно коррелирует с маркерами воспаления и гепатоцеллюлярного повреждения, является предиктором запущенного фиброза печени [25]. При увеличении ИР жировой ткани у пациентов с НАЖБ происходит нарастание печеночной ИР и прогрессирование фиброза печени [26]. В исследовании Lomonaco et al. у пациентов с СД2 отмечалось последовательное усиление ИР жировой ткани при переходе из группы без НАЖБ в группу стеатогепатоза, а затем с НАСГ. Была обнаружена ассоциация между ИР жировой ткани и стеатозом, активностью стеатогепатита [27]. Поэтому неудивительно, почему степень ИР является предиктором гистологических изменений печени при НАЖБ [28].

Развитие ИР в печени при НАЖБ обусловлено накоплением липидов в гепатоцитах [29]. В процессе анализа состава ТАГ гепатоцитов при НАЖБ было установлено, что 59% жирных кислот образуются при липолизе жировой ткани, 26,1% в результате *de novo* липогенеза печени, а оставшиеся 14,9% поступают из пищевых источников [30]. По мере развития НАСГ вклад в прогрессирование печеночной ИР вносят провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-1 β , -6. Так, известно, что экспрессия провоспалительных цитокинов достоверно выше в гепатоцитах при НАСГ по сравнению с стеатогепатозом, что хорошо согласуется с высокими концентрациями данных цитокинов в сыворотке [31, 32]. Следствием ИР печени является активация глюконеогенеза и липогенеза *de novo* [29, 33]. В то время как основной причиной интенсификации глюконеогенеза при НАЖБ является не ИР печени, а избыточное количество субстрата для глюконеогенеза, представленного аминокислотами и СЖК, избыточно выделяющимися из-за ИР мышечной и жировой тканей, основным фактором усиленного липогенеза *de novo* служит именно печеночная ИР [34]. Было установлено, что скорость липогенеза *de novo* при НАЖБ увеличе-

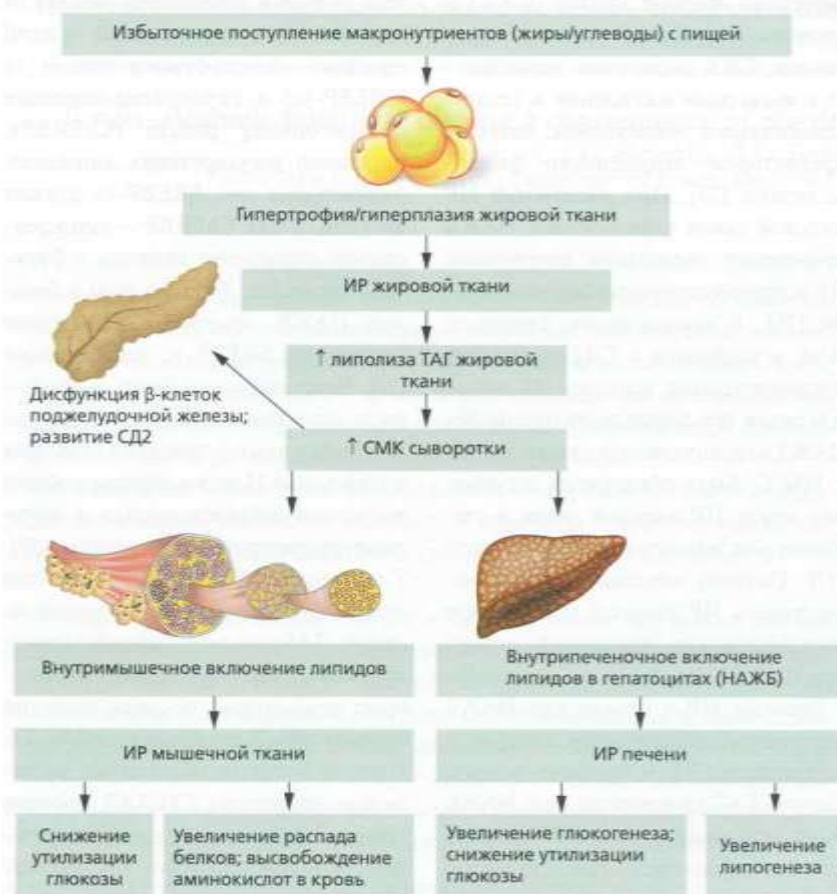
на в 3 раза по сравнению со здоровым контролем [35]. Сам процесс липогенеза *de novo* в гепатоцитах зависит от двух факторов транскрипции – sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c) и carbohydrate-responsive element-binding protein (ChERBP), позитивно регулирующих липогенез. Активатором для SREBP-1c служит инсулин, а для ChERBP – непосредственно повышение глюкозы и фруктозы крови [36, 37]. При этом у больных НАЖБ отмечается повышение экспрессии SREBP-1c гепатоцитами [38]. В исследовании Smith et al. скорость липогенеза *de novo* прямо коррелировала с концентрациями инсулина и глюкозы за 24 часа и обратно с общей инсулиночувствительностью и инсулиночувствительностью печени [39]. У пациентов с НАЖБ было отмечено стимулирующее влияние инсулина на синтез ТАГ печенью, причем стимулирующее действие инсулина на липогенез усиливалось по мере развития цирроза [40]. В исследовании K.W. Ter Horst et al. была обнаружена увеличенная экспрессия ChERBP, поэтому авторы сделали вывод, согласно которому избыток субстрата для липогенеза также важен [41]. Таким образом, по-видимому, у больных НАЖБ наблюдается синхронная активация SREBP-1c и ChERBP.

Возможная патогенетическая взаимосвязь между ожирением, ИР и НАЖБ представлена на рис. 1.

НАЖБ и СД2

Данные с использованием эугликемического-гиперинсулинемического клэмп показали, что общая ИР у больных НАЖБ сопоставима с таковой, наблюдаемой при СД2 [42]. Нарушение толерантности к глюкозе и манифестация СД2 при НАЖБ обусловлены снижением секреции инсулина [43]. При этом утрата функции β -клеток поджелудочной железы может быть обусловлена сывороточными СЖК. Известно, что СЖК способны вызывать апоптоз β -клеток вследствие их липотоксичности [44]. В исследовании Li et al. обнаружили дозозависимую ассоциацию между СЖК и развитием диабета при НАЖБ [45]. Другим возможным механизмом утраты функ-

Рис. 1. Взаимосвязь между ожирением, ИР и НАЖБ



Примечание. СД2 – сахарный диабет 2 типа, НАЖБ – неалкогольная жировая болезнь печени, ИР – инсулинорезистентность, ТАГ – триацилглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты.

Рис. 2. Взаимосвязь НАЖБ и СД2



Примечание. СД2 – сахарный диабет 2 типа, НАЖБ – неалкогольная жировая болезнь печени, ИР – инсулинорезистентность, ТАГ – триацилглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты.

ции β-клеток может быть их раннее истощение вследствие преодоления высокой ИР при НАЖБ [46]. Также

утрата функций β-клеток с развитием СД2 способна осложнить течение НАЖБ. Например, снижение секре-

ции инсулина способствует большему высвобождению СЖК [24]. Более того, глюкотоксичность, ассоциированная с гипергликемией, способна провоцировать ИР [47]. Так, в исследовании С. Ortiz-Lopez et al. у участников с НАЖБ происходило нарастание ИР жировой ткани перехода из группы с нормальной толерантностью к глюкозе в группу с СД2. ИР жировой ткани коррелировала со степенью стеатоза, а также с ИР мышечной ткани и печени [48]. По мере развития НАСГ возможно дальнейшее нарушение метаболизма глюкозы, что подтверждается исследованием К. Qufeshi et al., где ИР печени достоверно выше в группе НАСГ, по сравнению СГ и контролем [49]. Кроме этого нарастающий интерес вызывают гепатокины, синтезируемые печенью. Мета-анализом было выявлено, что уровни ферунина-А и -В повышены при НАЖБ, а сами по себе данные гепатокины способны вызывать ИР, что также может осложнить течение диабета [50, 51]. Следовательно, имеющиеся данные свидетельствуют о взаимосвязанном, взаимоосложняющем течении этих двух заболеваний.

Возможная взаимосвязь между НАЖБ и СД2 показана на рис. 2.

Заключение

Таким образом, проанализированная информация подчеркивает следующую последовательность развития процессов: ожирение–НАЖБ–СД2, где ведущим механизмом развития НАЖБ и СД2 являются ИР и повышенное высвобождение СЖК. Течение НАЖБ и СД2 носит взаимоотножающий характер с формированием порочного круга, что, безусловно, негативно сказывается на эффективности терапии этих двух заболеваний. Однако проанализированная последовательность развития заболеваний не универсальна для каждого случая. Так, непонятно почему во многих ситуациях при НАЖБ не развивается СД2 и почему при СД2 не всегда наблюдается НАЖБ, более того, есть иные инсулинорезистентные состояния/заболевания, при которых не повышается вероятность развития НАЖБ, что лишь раз подчеркивает необходимость дальнейших более глубоких исследова-

ний патогенеза и причинно-следственной взаимосвязи между ИР, НАЖБ и СД2.

Вклад авторов. Волкова Н.И. — идея, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Паненко С.О. — обзор, сбор и обработка материалов, написание текста, подготовка статьи к публикации; Голубева А.О. — написание тек-

ста, оформление рисунков, подготовка статьи к публикации.

Финансирование. Работа выполнена за счет личных средств авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of authors. Volkova N.I. — idea, review of critical content, approval of the manuscript for publication;

Panenko S.O. — review, collection and processing of materials, writing text, preparing an article for publication; A.O. Golubeva — writing text, preparing drawings, preparing an article for publication.

Funding. The work was carried out at the expense of the personal funds of the group of authors.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hardy T., Oakley F., Anstee Q.M., Day C.P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:451–96. Doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044224.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. Doi:10.1002/hep.28431.
- Katsiki N., Perez-Martinez P., Anagnostis P., et al. Is Nonalcoholic Fatty Liver Disease Indeed the Hepatic Manifestation of Metabolic Syndrome? *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(3):219–27. Doi:10.2174/1570161115666170621075619/
- Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S., et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1611–25.e12. Doi:10.1053/j.gastro.2020.01.043.
- Baratta F., Pastori D., Angelico F., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2324–31.e4. Doi:10.1016/j.cgh.2019.12.026.
- Sheka A.C., Adeyi O., Thompson J., et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review [published correction appears in JAMA. 2020;323(16):1619]. *JAMA.* 2020;323(12):1175–83. Doi:10.1001/jama.2020.2298.
- Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793–801. Doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021.
- Janvis H., Craig D., Barker R., et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020;17(4):e1003100. Doi:10.1371/journal.pmed.1003100.
- Chun H.S., Lee J.S., Lee H.W., et al. Association between the severity of liver fibrosis and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(6):1703–13. Doi:10.1111/jgh.15387.
- Ichikawa K., Miyoshi T., Osawa K., et al. Prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease for predicting cardiovascular events in patients with diabetes mellitus with suspected coronary artery disease: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):8. Doi:10.1186/s12933-020-01192-4.
- Targher G. Is it time for non-alcoholic fatty liver disease screening in patients with type 2 diabetes mellitus? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(2):239–41. Doi:10.21037/hbsn.2019.10.21.
- Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut.* 2021;70(5):962–69. Doi:10.1136/gutjnl-2020-322572.
- Lu F.B., Zheng K.I., Rios R.S., et al. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(12):2041–50. Doi:10.1111/jgh.15156.
- Sookoian S., Pirola C.J. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):85–95. Doi:10.1111/apt.14112.
- Xing J., Guan X., Zhang Q., et al. Triglycerides Mediate Body Mass Index and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study. *Obes Facts.* 2021;14(2):190–96. Doi:10.1159/000514848.
- Li M., Shu W., Zunong J., et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in children. *Pediatr Res.* 2021. Doi:10.1038/s41390-021-01754-6.
- Suzuki A., Arigulo P., Lymp J., et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology.* 2005;41(1):64–71. Doi:10.1002/hep.20543.
- Cree-Green M., Ravi S., Carreau A.M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescent females is associated with multi-tissue insulin resistance and visceral adiposity markers. *Metabol Open.* 2019;2:100011. Doi:10.1016/j.metop.2019.100011.
- Deivanayagam S., Mohammed B.S., Vitola B.E., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hepatic and skeletal muscle insulin resistance in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):257–62. Doi:10.1093/ajcn/88.2.257.
- Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50(8):1844–50. Doi:10.2337/diabetes.50.8.1844.
- Lee S., Rivera-Vega M., Alsayed H.M., et al. Metabolic inflexibility and insulin resistance in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(3):211–18. Doi:10.1111/pedi.12141.
- Bugianesi E., Gastaldello A., Vanni E., et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia.* 2005;48(4):634–42. Doi:10.1007/s00125-005-1682-x.
- Eshraghian A., Nikeghbalian S., Shamsaeifar A., et al. Hepatic steatosis and liver fat contents in liver transplant recipients are associated with serum adipokines and insulin resistance. *Sci Rep.* 2020;10(1):12701. Doi:10.1038/s41598-020-69571-1.
- Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020;126(11):1549–64. Doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.
- Zhang J., Zhao Y., Xu C., et al. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2014;4:5832. Doi:10.1038/srep05832.
- Lomonaco R., Ortiz-Lopez C., Orsak B., et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic

- parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(5):1389–97. Doi:10.1002/hep.25539.
27. Lomonaco R., Bril F., Portillo-Sanchez P., et al. Metabolic Impact of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):632–38. Doi:10.2337/dc15-1876.
28. Musso G., Cassader M., De Micheli F., et al. Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism. *Hepatology*. 2012;56(3):933–42. Doi: 10.1002/hep.25739.
29. London A., Lundsgaard A.M., Kiens B., Bojsen-Møller K.N. The Role of Hepatic Fat Accumulation in Glucose and Insulin Homeostasis-Dysregulation by the Liver. *J Clin Med*. 2021;10(3):390. Doi:10.3390/jcm10030390.
30. Donnelly K.L., Smith C.J., Schwarzenberg S.J., et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343–51. Doi:10.1172/JCI23621.
31. Handa P., Vemulakonda A.L., Maliken B.D., et al. Differences in hepatic expression of iron, inflammation and stress-related genes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Hepatol*. 2017;16(1):77–85. Doi:10.5604/16652681.1226818.
32. Abiru S., Migita K., Maeda Y., et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2006;26(1):39–45. Doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01191.x.
33. Zang M. The Molecular Basis of Hepatic De Novo Lipogenesis in Insulin Resistance. In: Ntambi J. (eds) *Hepatic De Novo Lipogenesis and Regulation of Metabolism*. Springer, Cham. 2016. Doi: 10.1007/978-3-319-25065-6_2.
34. Gastaldello A. NAFLD and Insulin Resistance: A Multisystemic Disease. In: Bugianesi E. (eds) *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Springer, Cham. 2020. Doi: 10.1007/978-3-319-95828-6_4.
35. Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., et al. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):726–35. Doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.049.
36. Pierantonelli I., Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1–e13. Doi:10.1097/TP.0000000000002480.
37. Ipsen D.H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(18):3313–27. Doi:10.1007/s00018-018-2860-6.
38. Kohjima M., Higuchi N., Kato M., et al. SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*. 2008;21(4):507–11.
39. Smith G.I., Shankaran M., Yoshino M., et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2020;130(3):1453–60. Doi:10.1172/JCI134165.
40. Siddiqui M.S., Fuchs M., Idowu M.O., et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):1000–8.e3. Doi:10.1016/j.cgh.2014.10.008.
41. Ter Horst K.W., Vatner D.F., Zhang D., et al. Hepatic Insulin Resistance Is Not Pathway Selective in Humans With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Care*. 2021;44(2):489–98. Doi:10.2337/dc20-1644.
42. Brouwers B., Schrauwen-Hinderling V.B., Jelenik T., et al. Metabolic disturbances of non-alcoholic fatty liver resemble the alterations typical for type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(15):1905–17. Doi:10.1042/CS20170261.
43. Ohmi S., Ono M., Takata H., et al. Analysis of factors influencing glucose tolerance in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(65). Doi:10.1186/s13098-017-0164-7.
44. Oh Y.S., Bae G.D., Baek D.J., et al. Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:384. Doi:10.3389/fendo.2018.00384.
45. Li F., Ye J., Sun Y., et al. Distinct Dose-Dependent Association of Free Fatty Acids with Diabetes Development in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Diabetes Metab J*. 2021;45(3):417–29. Doi:10.4093/dmj.2020.0039.
46. Wysham C., Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med*. 2020;132(8):676–86. Doi:10.1080/00325481.2020.1771047.
47. Kawahito S., Kitahata H., Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol*. 2009;15(33):4137–42. Doi:10.3748/wjg.15.4137.
48. Ortiz-Lopez C., Lomonaco R., Orsak B., et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care*. 2012;35(4):873–878. Doi:10.2337/dc11-1849.
49. Qureshi K., Clements R.H., Saeed F., Abrams G.A. Comparative evaluation of whole body and hepatic insulin resistance using indices from oral glucose tolerance test in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Obes*. 2010;2010:741521. Doi:10.1155/2010/741521.
50. Pan X., Kamminga A.C., Chen J., Luo M., Luo J. Fetuin-A and Fetuin-B. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2735. Doi:10.3390/ijerph17082735.
51. Meek R.C.R., Watt M.J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(9):509–20. Doi:10.1038/nrendo.2017.56.

Поступила / Received: 08.10.2021

Принята в печать / Accepted: 12.11.2021

Автор для связи: Станислав Олегович Паненко, аспирант кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; stasrostov555@gmail.com

Corresponding author: Stanislav O. Panenko, Postgraduate Student at the Department of Internal Medicine № 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; stasrostov555@gmail.com

ORCID:

Н.И. Волкова, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>

С.О. Паненко, <https://orcid.org/0000-0002-7794-7134>

© Коллектив авторов, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.41-52>

Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний.

Часть 2. Коморбидные заболевания и вредные привычки

Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова, А.П. Переверзев, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова, Е.Ю. Эбзеева, В.А. Дё
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Risk factors of drug-induced diseases. Part 2. Comorbid diseases and lifestyle factors

D.A. Sychev, O.D. Ostroumova, A.P. Pereverzev, A.I. Kochetkov, M.V. Klepikova, E.Yu. Ebzeeva, V.A. De
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Коморбидные заболевания повышают вероятность развития лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ), изменяя фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (ЛС). Для безопасного применения ЛС необходимо учитывать особенности каждого препарата. Так, при заболеваниях со снижением функции почек широко используемые препараты – такие, например, как некоторые β -адреноблокаторы, диуретики, инсулин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ацетилсалициловая кислота, варфарин, клопидогрел, могут вызывать нежелательные реакции (НР). Помимо этого заболевания почек изменяют всасывание, распределение и клиренс ЛС. Существуют препараты с печеночным метаболизмом, который нарушается вследствие заболевания почек. Печеночная недостаточность не только приводит к снижению клиренса и элиминации ЛС, но и нарушает связывание ЛС с белками плазмы крови, изменяя процессы распределения и выведения, активность различных ферментов цитохрома Р-450. Другое распространенное коморбидное состояние – это ожирение. Безусловно, многие вопросы еще требуют дальнейшего изучения, но уже известно, что ожирение влияет на многие физиологические процессы, изменяя гемодинамику, сердечный выброс, проницаемость стенки кишечника, функцию печени и почек, что требует персонализированного подбора дозировки с учетом факторов риска развития НР. Несмотря на то что существуют данные о первоначально повышенном уровне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ожирением, почечный клиренс ЛС при этом не увеличивается. В связи с увеличением метаболических потребностей развивается компенсаторная гиперфильтрация. В долгосрочной перспективе из-за постоянно повышенного внутриклубочкового давления произойдет повреждение почек, снижение СКФ, что приведет к хронической болезни почек. Существуют также другие модифицируемые факторы риска развития ЛИЗ, которые включают вредные привычки: курение, злоупотребление алкоголем, применение психоактивных веществ, наркотиков. Компоненты табачного дыма могут ускорять метаболизм многих ЛС, что приводит к снижению концентраций препаратов в крови и снижению их эффективности. Помимо развития соматической и психической патологии прием алкоголя, наркотических препаратов ассоциирован с развитием ЛИЗ. Крайне необходимо информировать пациента о возможных последствиях вредных привычек, а также повышать приверженность ведению здорового образа жизни.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные заболевания, факторы риска, коморбидные заболевания, безопасность лекарственных средств, ожирение, хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность, нарушение функции печени, курение, злоупотребление алкоголем, злоупотребление психоактивными веществами

Для цитирования: Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю., Дё В.А. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 2. Коморбидные заболевания и вредные привычки. Фарматека. 2021;28(12):41–52. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.41-52

Comorbid diseases increase the likelihood of developing drug-induced diseases, altering the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. It is necessary to consider the pharmacokinetics and pharmacodynamics of each drug. In patients with kidney diseases, widely used drugs such as β -blockers, diuretics, insulin, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, acetylsalicylic acid, warfarin, clopidogrel can cause side effects. In addition, kidney disease alters the absorption, distribution, and clearance of drugs. Moreover, chronic renal failure has been shown to significantly reduce the nonrenal clearance and alter bioavailability of drugs metabolized by the liver. Liver failure leads not only to a decrease in the clearance and elimination of drugs, but also disrupts the binding of drugs to blood plasma proteins, changing the processes of distribution and excretion, the activity of various enzymes of cytochrome P450. Obesity is another widespread problem. Many questions require further study. However, it is known that obesity affects many physiological processes, changes hemodynamics (including cardiac output), intestinal permeability, liver and kidney function. Therefore, these patients need assessment of risk factors and personalized dosing. Despite reports of an increased level of glomerular filtration rate (GFR) in obese patients, renal drug clearance does not necessarily increase. Glomerular hyperfiltration is a compensatory mechanism that develops due to an increased metabolic demand. In the long term, increased intraglomerular pressure leads to decline in GFR and chronic kidney disease. There are also other modifiable risk factors for the development of drug-induced diseases, including bad habits: smoking, alcohol consumption, abuse substance. The constituents of tobacco smoke can accelerate the metabolism of many drugs, which leads to a decrease drug concentration in whole blood and a decrease in their effectiveness. The intake of alcohol and illegal drugs is associated

not only with the development of many well-known diseases but also drug-induced diseases. It is imperative to inform patients about the possible consequences, as well as to increase adherence to a healthy lifestyle.

Keywords: drug-induced diseases; risk factors; comorbid diseases; drug safety; obesity; congestive heart failure; renal failure; liver failure; smoking; alcohol consumption; abuse substance

For citations: Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Klepikova M.V., Ebzeeva E.Yu., De V.A. Risk factors of drug-induced diseases. Part 2. Comorbid diseases and lifestyle factors. *Farmateka*. 2021;28(12):41–52. (In Russ.). doi: 10.18565/farmateka.2021.12.41-52

Введение

К одним из самых значимых факторов риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ) относят наличие у пациента коморбидных заболеваний и вредных привычек [1].

Коморбидные заболевания

Некоторые заболевания, имеющиеся у пациента, могут в значительной степени изменять фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (ЛС) [1]. Прежде всего это заболевания почек и печени с нарушением их функций, сердечная недостаточность (СН), особенно тяжелая (III–IV функциональные классы – ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца NYHA – The New York Heart Association.), ожирение [1].

Нарушение функции почек. Хроническая болезнь почек (ХБП) – это повреждение почек (наличие ≥ 1 маркера повреждения почек, например альбуминурия/протеинурия, гематурия, цилиндрурия, лейкоцитурия, изменение электролитного состава мочи и ее удельного веса, трансплантация почки в анамнезе и т.д.) или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², существующее у пациента >3 месяцев, независимо от нозологии нефропатии [2]. В мире снижение СКФ отмечается не менее чем у 10% населения, в США распространенность ХБП составляет ~15%, в Российской Федерации снижение СКФ зарегистрировано у 16% пациентов, при этом распространенность данной патологии повышается до 26% в случае наличия у пациента сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3].

Изменение функции почек влияет на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, что в свою очередь обуславливает повышение рисков фармакотерапии, т.к. почки являются одним

из двух (второй – печень) основных органов, ответственных за выведение ЛС и их метаболитов из организма [1]. Однако число ЛС, которые выводятся из организма в неизменном виде, невелико. Большинство ЛС являются высоколипофильными соединениями и не могут быть эффективно удалены из системного кровотока исключительно за счет почечной экскреции. Поэтому для их выведения необходим процесс биотрансформации с образованием полярных метаболитов, которые выводятся из организма с мочой через почки.

Нарушение функции почек не только изменяет (обычно снижает) экскрецию ЛС в неизменном виде и/или его метаболитов, но и способствует изменениям в распределении, транспорте и биотрансформации ЛС, кроме того, влияет и на их фармакодинамику [4]. У пациентов с нарушением функции почек из-за снижения клубочковой фильтрации и/или канальцевой секреции снижается выведение гидрофильных препаратов, которые в основном выводятся в неизменном виде через почки [5]. Поэтому у пациентов с заболеваниями почек риск развития ЛИЗ выше, чем у лиц с нормальной функцией почек [6, 7]. Риск развития нежелательных реакций (НР) в случае снижения функций почек повышается в случае приема таких препаратов, как, например, некоторые β -адреноблокаторы, диуретики, инсулин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ацетилсалициловая кислота, варфарин и клопидогрел [7]. Заболевания почек также могут влиять на риск развития ЛИЗ, изменяя всасывание, распределение и клиренс ЛС. Влияние заболеваний почек на всасывание ЛС может быть результатом изменения pH желудка, что может приводить к изме-

нению биодоступности некоторых ЛС. Примерами препаратов с повышенной биодоступностью у пациентов с ХБП являются ингибиторы протеазы, иммунодепрессанты и эритромицин [5, 8, 9].

Протеинурия, которая является частым и патогномичным симптомом при заболевании почек, обуславливает снижение концентрации сывороточного альбумина, что может способствовать увеличению свободной фракции ЛС, имеющих высокое сродство к белкам плазмы крови, потенциально приводя к усилению терапевтического эффекта и риска развития НР [10]. На метаболизм ЛС в печени также могут влиять существенное повышение концентрации паратиреоидных гормонов в сыворотке крови, которое имеет место у пациентов с ХБП, изменение экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме фаз I и II. Примеры препаратов с печеночным метаболизмом, который нарушается вследствие заболевания почек, включают мидазолам, морфин и зидовудин [5].

Примером препаратов, клиренс которых изменяется при заболевании почек, может служить эноксапарин – антикоагулянт, широко применяемый в клинической практике для профилактики тромбоэмболических осложнений. В нескольких исследованиях эноксапарина на пациентах с различной степенью почечной недостаточности [11–13] показано, что его клиренс снижается пропорционально тяжести нарушения функции почек [11]. В результате пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) рекомендуется снижение дозы эноксапарина. Кроме того, накопление в организме продуктов метаболизма мочевой кислоты у пациентов с хронической почечной недостаточностью может способствовать развитию нарушений

свертывающей системы крови и увеличивать риски кровотечений, которые на фоне введения антикоагулянтов, например, во время процедуры гемодиализа повышаются еще в большей степени [12], этот факт был подтвержден результатами клинических исследований [13].

Нарушение функций печени. Нарушение функций печени — нередкое явление в клинической практике. Оно может протекать как бессимптомно длительно, так и в форме острой печеночной недостаточности и фульминантного гепатита. К нарушениям функций относятся вирусные гепатиты, прием некоторых ЛС (лекарственное поражение печени), инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени (например, болезнь Вильсона–Вестфала–Коновалова) и др. [14].

Печень играет важную роль в фармакокинетике большинства ЛС, поэтому снижение функций печени оказывает существенное влияние на фармакокинетические параметры. При печеночной недостаточности не только происходит снижение клиренса и элиминации ЛС, но и может нарушаться связывание ЛС с белками плазмы крови, изменяться процессы распределения и выведения [15]. Портосистемное шунтирование, которое применяется в лечении портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, может существенно снижать пресистемную элиминацию ЛС, тем самым увеличивая их абсорбцию. Также печень является основным органом метаболизма ЛС, а нарушение ее функций изменяет активность различных ферментов цитохрома Р-450 (CYP450) [1].

Так, метаболизм некоторых ЛС группы бензодиазепинов (например, мидазолам, диазепам), которые интенсивно метаболизируются в печени, у пациентов с нарушением функции печени снижается, что способствует аккумуляции данных ЛС, следовательно, к повышению рисков развития их НР (увеличение седативного действия, ухудшение течения печеночной энцефалопатии) и ЛИЗ [16]. У пациентов с нарушениями функции печени возможна аккумуляция морфина вследствие снижения клиренса и/или

увеличения периода полувыведения. Поэтому для профилактики НР и ЛИЗ рекомендуется применять препарат в более низких дозах, а по мере прогрессирования заболевания и нарастания тяжести печеночной недостаточности — увеличивать интервал между введением препарата [17]. У пациентов с хронической печеночной недостаточностью отмечается снижение активности метаболизма парацетамола, одного из самых часто назначаемых ЛС, и увеличение периода его полувыведения, т.е. у пациентов с нарушением функции печени выявляются более высокие концентрации препарата в плазме крови по сравнению с людьми без нарушения функций печени, соответственно, имеет место увеличение риска развития НР и ЛИЗ [18].

Кроме того, у пациентов с циррозом печени часто встречается сопутствующее нарушение функций почек, что требует корректировки дозы ЛС с почечным путем выведения.

Сердечная недостаточность. СН — это прогрессирующее сердечно-сосудистое заболевание, которым страдают 1–2% населения развитых стран, ее наличие ассоциировано с высокой заболеваемостью и смертностью, кроме того, особенно у пожилых пациентов СН часто сочетается с другими сопутствующими заболеваниями, прежде всего с заболеваниями почек и печени с нарушением их функций, которые в свою очередь также могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, в т.ч. ЛС, используемых в лечении СН [19].

Учет изменений фармакокинетики у пациентов с СН необходим для подбора оптимальных режимов дозирования ЛС, повышения их терапевтической эффективности и безопасности (профилактика НР в первую очередь типа А, т.е. зависящих от концентрации препарата в сыворотке крови). Известно, что все основные фармакокинетические параметры (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) напрямую зависят от состояния гемодинамики пациента [20]. Критически значимы следующие изменения [20]: снижение кровотока и интерстициальный отек в области основных участков абсорбции ЛС (кожа, подкожная ткань, кишеч-

ник), снижение кровотока в печени, нарушение функции гепатоцитов из-за гипоксии и/или застойных явлений, снижение кровотока в почках с последующим ухудшением их функции и др.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью изменяются многие параметры фармакокинетики (см. таблицу) [21–27].

Для повышения безопасности фармакотерапии пациентам с СН при выборе стартовой дозы ЛС и его схемы титрации ЛС необходимо учитывать ряд особенностей фармакокинетики ЛС.

Ожирение. С 1980-х гг. глобальная распространенность ожирения (индекс массы тела — ИМТ ≥ 30 кг/м²) приобрела характер эпидемии, а к 2015 г. в мире ожирением страдали более 100 млн детей и более 600 млн взрослых [28].

Известно, что ожирение влияет на физиологические процессы, такие как проницаемость стенки кишечника, скорость опорожнения желудка, сердечный выброс, функция печени и почек, что в свою очередь может обуславливать изменения фармакокинетики ЛС [29]. Так, при ожирении увеличиваются скорость опорожнения желудка и проницаемость стенок кишечника, чтобы обеспечить питательными веществами и кислородом избыточную жировую ткань [30, 31]. Также у пациентов с ожирением увеличиваются объем циркулирующей крови, капиллярный кровоток и сердечный выброс, что должно способствовать увеличению кровотока в печени и усилению метаболизма ЛС с высокой печеночной экстракцией [32]. Однако из-за частого наличия сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени, приводящей к стеатозу или стеатогепатиту, кровоток в печени у лиц с ожирением со временем может снижаться, особенно у пациентов с тяжелыми формами ожирения [33].

У пациентов с ожирением концентрации белка и сывороточного альбумина, по-видимому, не изменяются, в то время как уровень α -1-кислого гликопротеина, по всей видимости, повышен [34].

Данные о влиянии ожирения на функцию почек неоднозначны. Так,

Таблица Изменения фармакокинетики некоторых ЛС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [21–27]

ЛС	Класс СН по NYHA в исследовании	Изменения фармакокинетики
Ингибиторы АПФ		
Каптоприл	II	Уменьшение T _{1/2} на 60%
	III/IV	Уменьшение T _{1/2} на 43%
	I/II	Снижение Cl/F на 52%, увеличение T _{1/2} на 8%
Эналаприл	III/IV	Снижение Cl/F на 78%, увеличение T _{1/2} на 70%
	III/IV	Увеличение CL/F на 77%
Эналаприлат	III/IV	Снижение Cl/F на 64%, увеличение T _{1/2} на 177%
	III/IV	Снижение Cl/F на 24%, увеличение T _{1/2} на 47%
Фозиноприлат	II/III	Снижение Cl/F на 14%, увеличение T _{1/2} на 29%
Лизиноприл	III/IV	Увеличение Cl/F на 20%
	III/IV	Снижение Cl/F на 49%, увеличение T _{1/2} на 116%
Периндоприл	III/IV	Снижение Cl/F на 75%, увеличение T _{1/2} на 360%
Периндоприлат	III/IV	Снижение Cl/F на 16%, снижение T _{1/2} на 92%
Хинаприл	II/III/IV	Снижение Cl/F на 77%
Хинаприлат	II/III	Увеличение Cl/F на 111%
	II/III	Увеличение Cl/F на 69%, увеличение T _{1/2} на 29%
	II/III/IV	Увеличение Cl/F на 49%
Рамиприл	II/III	Увеличение Cl/F на 3%
Рамиприлат	II/III	Снижение Cl/F на 1%
В-адреноблокаторы:		
Карведилол (рацемическая смесь изомеров)	III	Снижение Cl/F на 4%
	IV	Снижение Cl/F на 36%
	II/III	Увеличение Cl/F на 10%, снижение T _{1/2} на 44%
	I/II/III/IV	Увеличение Cl/F на 3%, увеличение объема распределения на 103%
Карведилол (R-изомер)	III	Снижение Cl/F на 1%
	IV	Снижение Cl/F на 34%
	I/II/III/IV	Увеличение Cl/F на 15%, увеличение объема распределения на 58%
Карведилол (S-изомер)	III	Снижение Cl/F на 25%
	IV	Снижение Cl/F на 40%
	I/II/III/IV	Снижение Cl/F на 3%, увеличение Vd/F на 118%
Метопролол	II/III	СН не влияет на фармакокинетику метопролола, наличие CYP2D6* 10 и возраст (>70 лет) являются значимыми ковариатами для C ₁₀ ро
Бисопролол	II/III	Снижение клиренса препарата при его приеме перорально на 25–35%
Небиволол	Специальных исследований влияния СН на фармакокинетику препарата не найдено	СН может снижать активность CYP2D6, в связи с чем можно предположить повышение риска передозировки и развития НР, таких как брадикардия у пациентов, принимающих небиволол
Блокаторы рецепторов ангиотензина II		
Кандесартан	II/III	Снижение Cl/F на 24%, увеличение T _{1/2} на 36%
	II	Снижение Cl/F на 52%
Лозартан	II/III/IV	Снижение Cl/F на 18%, увеличение T _{1/2} на 57%
Валсартан	II/III	Увеличение C _{max} , T _{max} , C _{min} , AUC _{0–24} и T _{1/2}
Сердечные гликозиды		
Дигоксин	III/IV	Снижение Cl/F на 18%, увеличение Vd/F на 32%
	II/III	Снижение Cl/F на 13%
	Нет данных	Снижение Cl/F на 19%
	Нет данных	Снижение Cl/F на 12%
	Нет данных	Снижение Cl/F на 10%
Диуретики		
Фуросемид	I/II/III/IV	Увеличение T _{1/2} на 226%
	III	Увеличение Cl/F на 3,694%, увеличение T _{1/2} на 264%
	III/IV	Снижение Cl/F на 74%, увеличение Vd/F на 133%
	II/III	Увеличение Cl/F на 49%, увеличение T _{1/2} на 107%
Торасемид	III/IV	Снижение Cl/F на 37%, увеличение T _{1/2} на 82%
	II/III	Снижение Cl/F на 41%, увеличение T _{1/2} на 75%
ГХТЗ	Нет данных	Увеличение T _{1/2} на 46%
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов		
Эплеренон	II–IV	Увеличение T _{max} на 30%; увеличение клиренса на 38%

Примечание. ГХТЗ – гидрохлоротиазид. AUC – area under the curve (площадь под кинетической кривой «концентрация–время»). F – биодоступность; C_{max} – максимальная концентрация ЛС в плазме крови; C_{min} – минимальная концентрация препарата в плазме крови; Cl – clearance (клиренс); Cl/F – отношение клиренса к биодоступности; CYP – cytochrome (цитохром); T_{1/2} – период полувыведения; po – per os; T_{max} – время достижения максимальной концентрации ЛС в плазме крови; Vd/F – отношение объема распределения к биодоступности.

по мнению J. Ribstein et al. [35], у пациентов с ожирением СКФ увеличивается, по другим данным [36], наоборот, ожирение имеет тесную взаимосвязь с развитием и прогрессированием ХБП. В настоящее время принято считать, что у пациентов с ожирением почечный клиренс первоначально увеличивается за счет компенсаторной гиперfiltrации и гиперперфузии, а в конечном итоге он снижается в результате постоянно повышенного внутригломерулярного давления [35–37].

У пациентов с ожирением наблюдается повышение почечного клиренса прокаинамида, цисплатина, ципрофлоксацина, топотекана и дигоксина из-за усиления канальцевой секреции, что подтверждено в ряде работ [38–39]. У детей с ожирением наблюдалось 5-кратное увеличение метаболизма кофеина, опосредованного N-ацетилтрансферазой, по сравнению с детьми без ожирения [40]. Пациенты с ИМТ 27–35 кг/м² и пациенты с ИМТ >35 кг/м² имеют намного более высокие значения клиренса бусульфана при пероральном приеме по сравнению с пациентами без ожирения [41].

В целом на сегодняшний день изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с ожирением изучены недостаточно, в т.ч. потому, что эта группа пациентов была часто недостаточно представлена в клинических исследованиях [42].

Кроме того, определенные физиологические изменения у пациентов с ожирением, такие, как, например, особенности иммунного статуса и/или хроническое асептическое вялотекущее воспаление, могут оказывать влияние на фармакодинамику некоторых ЛС, например антибактериальных препаратов [37, 43, 44].

Особенности физиологии пациентов с ожирением и ассоциированные с ними изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС обуславливают необходимость индивидуального подбора схемы фармакотерапии и режима дозирования некоторых ЛС у детей и взрослых с ожирением [45, 46].

Другие сопутствующие заболевания/состояния. Риск развития НР некоторых ЛС и ЛИЗ повышен у пациентов с такими заболеваниями, как гипо-

тиреоз, синдром нарушения питания (мальнутриции), дефицит электролитов (гипокалиемия, гипомagneмия) [1]. Так, у пациентов с гипотиреозом могут быть снижены почечный клиренс и печеночный кровоток. Было обнаружено, что введение обычных доз дигоксина и некоторых других ЛС пациентам с гипотиреозом приводит к развитию НР этих препаратов [47]. Увеличение риска развития дигоксин-индуцированных нарушений ритма сердца наблюдается у пациентов со сниженным уровнем калия и/или магния в сыворотке крови [48].

Синдром недостаточности питания (мальнутриции) может приводить ко многим патофизиологическим изменениям в организме пациента, которые впоследствии могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС [49]. При недостаточном питании отмечены изменения транспорта питательных веществ, атрофия слизистой оболочки тонкого кишечника с атрофией ворсинок, изменение проницаемости слизистой оболочки кишечника и активности ферментов тонкой кишки, в совокупности они могут быть причиной нарушения всасывания (абсорбции) ЛС. Синдром недостаточности питания сопровождается изменением соотношения жировой и мышечной массы тела. Изменения в составе тела также могут приводить к изменению распределения ЛС, которое также может быть изменено из-за снижения способности связывания ЛС с белками плазмы крови. Снижение содержания белка в плазме, главным образом альбумина, вызывает увеличение концентрации свободной фракции ЛС, что потенциально обуславливает увеличение риска развития НР и ЛИЗ. Кроме того, снижение функции печени при синдроме недостаточности питания служит основной причиной изменения метаболизма ЛС, а нарушение функции почек, особенно при обезвоживании, значительно влияет на их выведение, что в свою очередь способствует аккумуляции ЛС и повышению риска НР и ЛИЗ [49].

Коморбидные заболевания отнесены нами к частично модифицируемым факторам риска ЛИЗ, т.к. своевременное и комплексное их лечение в соот-

ветствии с современными клиническими рекомендациями [50–52] позволит на ранних стадиях этих заболеваний модифицировать данный фактор риска ЛИЗ и повышать безопасность фармакотерапии. На поздних стадиях заболеваний (например, цирроз печени или ХБП 4–5-й стадий) этот фактор ЛИЗ выступает как немодифицируемый, поэтому практикующие врачи должны иметь представления о потенциальных изменениях фармакодинамики и фармакокинетики ЛС и принимать соответствующие меры в плане выбора препаратов, их доз, кратности и путей введения.

Вредные привычки

Курение. Одним из модифицируемых факторов риска развития ЛИЗ является курение табака [1, 53, 54]. Табачный дым — это гетерогенный аэрозоль с размером частиц 0,2–0,5 мкм, в состав которого входит не только никотин, но и более 4000 компонентов, в т.ч. фармакологически активные вещества, а также вещества, обладающие шитотоксическими, мутагенными и канцерогенными свойствами [53, 54]. Компоненты табачного дыма увеличивают риск развития НР и ЛИЗ, оказывая влияние как на фармакокинетические параметры ЛС (на всасывание ЛС, их связь с белками, метаболизм и элиминацию), так и на фармакодинамические эффекты ЛС (за счет изменения реактивности органов-мишеней у курящих пациентов, с одной стороны, и воздействия компонентов табачного дыма на физиологические процессы организма, с другой) [54, 55].

Фармакокинетическое взаимодействие. Влияние курения на риск развития НР на фармакокинетическом уровне осуществляется главным образом за счет влияния на активность шитохромов печени CYP450, а также уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ) — фермента, который катализирует процесс глюкуронирования (фаза II метаболизма), находится в мембранах эндоплазматического ретикула гепатоцитов и в других органах. УДФ-ГТ очень важна для деактивации и выведения из организма многих медикаментов [53–55]. В свою очередь среди многих ком-

понентов табачного дыма главную роль в этом процессе играют полициклические ароматические углеводороды (ПАУ, син.: полиароматические углеводороды, или полициклические ароматические углеводороды). Другие компоненты табачного дыма (ацетон, пиридин, тяжелые металлы, бензол, окись углерода, никотин) также влияют на активность цитохромов печени, однако этот эффект менее выражен и его клиническая значимость также существенно меньше [54, 55].

Компоненты табачного дыма, являясь индуктором цитохромов печени, ускоряют метаболизм многих ЛС, что приводит к снижению концентраций препаратов в крови и снижению их эффективности [56]. Так, некоторые из компонентов табачного дыма, в частности ПАУ, являются индукторами цитохромов печени CYP1A1, 1A2, 2B6 и, по-видимому, 2E1 [1, 54–56]. Ряд достаточно часто назначаемых ЛС, включая ацетаминофен (парацетамол), диазепам, дулоксетин, оланзапин, ондансетрон, клозапин, метадон, являются субстратами CYP1A1, поэтому у курящих пациентов их метаболизм ускоряется. Компоненты табачного дыма, которые являются индуктором цитохрома CYP1A2 и дифосфатуридин-глюкуронозила, ускоряют метаболизм следующих ЛС: варфарина, верапамила, пропафенона, флекаинида, мексiletина, пропранолола, нитратов, инсулина, кофеина, арбидола, афобазола, эстрогенов. Влияние на метаболизм ЛС в конечном итоге приводит к снижению концентраций ЛС в крови, следовательно, к уменьшению их терапевтического эффекта [1, 53, 54, 56]. В связи с этим для получения сходного клинического эффекта курильщикам требуются более высокие дозы препаратов по сравнению с некурящими пациентами. Вследствие данных взаимодействий у курящих пациентов резко возрастает риск развития НР в момент резкого прекращения курения [52, 57]. Индукционный эффект полностью меняется через 10 дней после прекращения курения [52]. Поэтому при отказе пациента от курения может потребоваться снижение дозы ЛС, взаимодействующего с компонентами табачного дыма [54, 57]. Данный

факт также необходимо учитывать, например, при поступлении пациента в стационар или при развитии острого заболевания, в связи с чем пациент прекращает курить самостоятельно (например, острые респираторные вирусные инфекции). В этом случае также следует рассматривать возможность снижения дозы подобных ЛС.

Фармакодинамические взаимодействия. Пожалуй, наибольшее клиническое значение имеет взаимодействие компонентов табачного дыма с оральными контрацептивами: риск развития НР со стороны сердечно-сосудистой системы у курящих женщин, принимающих оральные контрацептивы, значительно выше, особенно у женщин более старшего возраста [54]. Так, в возрастной группе 35–44 лет у некурящих женщин, которые принимают низкодозированные оральные контрацептивы (20–50 мг эстрогена), абсолютный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 6,21 на 100 тыс. женщин, тогда как у курящих женщин он возрастает в несколько раз: 29,4 на 100 тыс. женщин [58]. Подобная закономерность прослеживается и в более молодой возрастной группе (15–34 года): у некурящих женщин риск составляет 0,65 на 100 тыс. женщин, у курящих – 3,3 на 100 тыс. женщин [58].

Однако гораздо чаще компоненты табачного дыма снижают эффективность ряда ЛС, что диктует необходимость их назначения в более высоких дозах. Риск развития НР этих ЛС, как уже говорилось выше, существенно возрастает в момент резкого прекращения курения [54]. Так, компоненты табачного дыма снижают седативный эффект бензодиазепинов (за счет стимуляции центральной нервной системы – ЦНС никотином), пульсурежающий и гипотензивный эффекты β -адреноблокаторов (за счет активации симпатического отдела вегетативной нервной системы), анальгетическую активность опиатов (механизм окончательно не установлен), липидснижающий эффект статинов (опосредованно, через активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы и в конечном итоге увеличения синтеза триглицеридов и липопротеидов низ-

кой плотности и очень низкой плотности в печени) и др. [54, 59].

Если пациент резко прекращает курить, сознательно или, например, при экстренной госпитализации в стационар, концентрации этих ЛС в плазме крови возрастают и могут развиваться НР, в т.ч. серьезные. Так, например, у курящих пациентов, которые принимают бензодиазепины, наблюдается снижение эффективности седации, поскольку никотин способствует секреции различных нейромедиаторов (ацетилхолина, допамина, серотонина, глутамата) за счет взаимодействия с пресинаптическими N-холинорецепторами нейронов ЦНС, в связи с этим курильщикам приходится назначать бензодиазепины в более высоких дозах [54, 60]. Поэтому в случае резкого внезапного прекращения курения, но продолжения приема бензодиазепинов развивается чрезмерное угнетение ЦНС.

Курение служит модифицируемым фактором риска развития ЛИЗ, поэтому врач любой специальности должен проинформировать курящего пациента о вреде курения для здоровья и о его негативном влиянии на течение имеющихся у пациента заболеваний, обсудить с ним различные стратегии – медикаментозные и/или немедикаментозные, прекращения курения [54]. Если пациент планирует бросить курить, следует пересмотреть лекарственные назначения для исключения/снижения доз тех ЛС, которые могут приводить к развитию НР и ЛИЗ в момент резкого прекращения курения. В том случае, когда фармакотерапия назначается пациенту, который не считает необходимым перестать курить, целесообразно выбирать по возможности ЛС, на фармакокинетику и фармакодинамику которых курение табака оказывает минимальное влияние [54].

Алкоголь. Одним из модифицируемых факторов риска развития ЛИЗ является избыточное потребление алкогольных напитков [1, 61]. Этанол – основной компонент алкогольных напитков, может вступать как в фармакокинетические, так и в фармакодинамические взаимодействия со многими ЛС [61, 62].

Выделяют несколько механизмов взаимодействия алкоголя (этанола) с ЛС [63]: изменение структуры и функции клеточных и субклеточных мембран, различных рецепторов, ферментов, проницаемости гистогематических барьеров (как следствие — нарушения текучести липидных мембран), структуры потенциалзависимых ионных каналов; «переключение» микросомальной этанолюкислительной системы на окисление этанола (в результате — снижение уровня окисления других эндогенных и экзогенных лигандов), индукция микросомальных ферментов печени (изменение скорости и уровня биотрансформации других веществ, повышение секреции желудочной слизи и влияние на скорость эвакуации ЛС из желудка).

Фармакокинетические взаимодействия алкоголя и лекарственных средств. За счет обширного спектра механизмов влияния на организм, включающих в т.ч. индукцию микросомальных ферментов печени и скорость эвакуации содержимого желудка, этанол способен в значительной степени изменять фармакокинетику различных ЛС за счет влияния на их абсорбцию, метаболизм, распределение или экскрецию, что будет проявляться изменением фармакокинетических параметров ЛС (AUC — Area Under the Curve, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация—время», максимальной концентрации — C_{max} , периода полувыведения — $T_{1/2}$ и др.) [1, 61].

Влияние этанола на абсорбцию ЛС. В некоторых случаях этанол при приеме внутрь в низких дозах может увеличивать абсорбцию и тем самым повышать биодоступность ЛС за счет увеличения растворимости ЛС в содержимом желудка, усиления кровотока в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и угнетения пресистемного метаболизма ЛС [64]. Так, у лиц, хронически злоупотребляющих этанолом, обнаружено увеличение биодоступности аминогликозидных антибиотиков из-за вызванного этанолом повреждения слизистой оболочки ЖКТ, как следствие — потенциальное повышение риска нефро- и ототоксичности [65].

Влияние этанола на метаболизм ЛС. При одновременном приеме этанола

и парацетамола значительно повышается риск поражения печени вследствие индукции этанолом экспрессии CYP2E1 и увеличения образования токсичного метаболита парацетамола — N-ацетил-p-бензохинонимина [66].

Другим примером потенциальных изменений фармакокинетики ЛС на фоне одновременного применения с этанолом служит увеличение на 27% AUC несвязанной фракции диазепамы и снижение на 50% AUC его первичного метаболита N-десметилдiazепама за счет ингибирования этанолом CYP2C19, что может быть ассоциировано с усилением седативного действия препарата [67]. В работе A. Tatsumi и al. [68] показано, что ингибирование 7-гидроксилирования S-варфарина и метаболизма S-варфарина за счет угнетения CYP2C9.1 потенциально может приводить к увеличению риска кровотечений, т.к. S-изомер варфарина в 5 раз активнее R-изомера [69].

Влияние этанола на распределение ЛС. Данные о влиянии этанола на распределение требуют дополнительного изучения и уточнения, однако, крайне вероятно, что этанол может уменьшать объем распределения (V_d) некоторых ЛС (из-за изменений в перфузии тканей и связывания ЛС с белками плазмы крови и/или тканями, а также дегидратации организма вследствие ингибирования секреции антидиуретического гормона, а также рвоты на фоне алкогольной интоксикации) [61]. Уменьшение объема распределения в ряде случаев может повышать риски развития НР [1, 61]. Так, в литературе описан случай развития болей в боку и острой почечной недостаточности у пациента, страдавшего запойным пьянством, после инъекции нестероидного противовоспалительного средства ибупрофена [70].

Влияние этанола на почечную экскрецию ЛС. Влияние этанола на почечную экскрецию ЛС неоднозначно [61]. С одной стороны, этанол подавляет секрецию антидиуретического гормона и тем самым способен вызывать повышенную экскрецию ЛС через почки, однако, с другой стороны, задержка жидкости в организме пациентов с хроническим алкоголизмом может, наоборот, способствовать сни-

жению выведения ЛС через почки и, следовательно, повышению риска развития НР и ЛИЗ [71]. Например, на фоне совместного применения с этанолом габапентина (антиконвульсант, характеризующийся преимущественно почечным путем элиминации и относительно низким потенциалом межлекарственных взаимодействий) наблюдалось увеличение частоты развития и тяжести нарушений координации и моторных функций, а также дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений [72].

Фармакодинамические взаимодействия алкоголя и ЛС. Этанол оказывает дозозависимое угнетающее действие на ЦНС, клинические проявления которого варьируются от легкого анксиолитического эффекта, растормаживания поведения до седативного эффекта и угнетения дыхания [61, 73]. Поэтому ЛС, которые могут вызывать угнетение ЦНС, такие как бензодиазепины, барбитураты, опиоиды и антидепрессанты, могут усиливать фармакологические эффекты этанола, и наоборот. Воздействие этанола на сердечно-сосудистую систему более сложное [61, 73]. Так, в течение нескольких часов после употребления этанола имеет место умеренная дилатация артерий, в т.ч. коронарных, однако длительное употребление этанола в больших дозах приводит к стойкому повышению систолического и диастолического артериального давления [61, 73].

Прием алкоголя служит модифицируемым фактором риска развития соматической и психической патологии, а также ЛИЗ, поэтому специалист практического здравоохранения независимо от специализации должен проинформировать пациента о вреде приема алкоголя для здоровья и о его негативном влиянии на течение имеющихся у пациента заболеваний. Также в случае необходимости следует рекомендовать пациенту проведение психологической коррекции, направленной на формирование приверженности здоровому образу жизни, минимизации психологических факторов риска возникновения алкогольной зависимости [74].

В случае необходимости проведения фармакотерапии пациентам, приня-

мающим алкоголь, для минимизации потенциальных рисков развития НР и ЛИЗ целесообразно придерживаться определенных рекомендаций [61, 75].

Наркотики и психоактивные вещества. Психоактивное вещество — вещество (или смесь), которое влияет на функционирование ЦНС, приводя к изменению психического состояния, иногда вплоть до измененного состояния сознания [76], они используются в рекреационных целях и в медицине. К психоактивным веществам относятся конопля (каннабиноиды), ЛСД (ЛСД-25, LSD — *Lysergsäurediethylamid*, диэтиламид *d*-лизергиновой кислоты — полусинтетическое психоактивное вещество из семейства лизергамидов), кокаин, амфетамины, опиаты (морфин, героин и др.), а также алкоголь, снотворные средства, никотин и кофеин [76]. Они воздействуют на определенные рецепторы, на которые влияют и эндогенные лиганды [76]: конопля — на каннабиноидные рецепторы (эндогенные лиганды — анандамид, 2-арахидонилглицерин), амфетамины, кокаин и ЛСД — на дофаминовые, серотониновые и адренорецепторы (эндогенные лиганды, соответственно, дофамин, норадреналин, серотонин), опиаты — на опиоидные рецепторы (эндогенные лиганды — эндорфины, энкефалины).

Конопля (Cannabis) — род однолетних растений семейства конопевые (*Cannabaceae*). В листьях конопли содержатся тетрагидроканнабинол и другие каннабиноиды. Конопля имела большое промышленное значение с XV по начало XX в., затем ее посевы были значительно сокращены. Единая конвенция о наркотических средствах (1961) включает коноплю в список наркосодержащих растений и обязывает правительства стран-участниц строго контролировать ее выращивание. В английском языке «каннабисом» (*cannabis*) традиционно называется именно психоактивное вещество каннабис (марихуана, исп. *marijuana*, *marihuana*), получаемое из конопли, а «коноплеи» (*hemp*) — сельскохозяйственная культура. Воздействие на организм человека связано с содержащимися в конопле психоактивными веществами (канна-

биноидами), всего их более 100, но наибольшее значение имеют 3-дельта-9-тетрагидроканнабинол (самый действенный из всех каннабиноидов), каннабидиол и каннабинол [77]. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что 3-дельта-9-тетрагидроканнабинол метаболизируется CYP3A4 и CYP2C9, а каннабидиол — главным образом CYP3A4 [78]. S. Yamaori et al. [79] в экспериментальном исследовании изучали воздействие курения марихуаны (т.е. дельта-9-тетрагидроканнабинола, каннабидиола, каннабинола и каннабинола) и ПАУ на каталитическую активность CYP2C9 *in vitro*. Их результаты показали, что все перечисленные каннабиноиды, но не ПАУ вызывают прямое, зависящее от концентрации ингибирование CYP2C9, опосредованное 7-гидроксидированием S-варфарина [79]. W. Yamreudeewong et al. [80] представили клинический случай 56-летнего мужчины с множественными коморбидными заболеваниями (ишемическая болезнь сердца с недавней установкой стента, механический протез клапана сердца, симптомный атеросклероз периферических артерий, эпилепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). Он получал терапию варфарином в течение 11 лет и одновременно лечился несколькими другими препаратами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, карбамазепин, фуросемид, метопролол, омега-3, хлорид калия, сертралин, трамадол, вальпроевая кислота). Лечащим врачом было зарегистрировано два эпизода внезапного увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациента до значений выше 10. Оба эпизода привели к развитию кровотечений, в обоих случаях МНО нормализовалось после введения витамина К. Было установлено, что пациент продолжал принимать все другие препараты в тех же дозах, без пропусков, не менял рацион питания и не принимал никаких новых, в т.ч. безрецептурных, ЛС, травяных сборов или БАДов перед развитием вышеописанных эпизодов кровотечения. Тем не менее он сообщил, что увеличил как частоту, так и количество выкуриваемой марихуаны с 1–2 косяков в неделю

(0,25–0,5 г/нед.) до 4–5 (2,0–2,5 г/нед.). После того как пациент бросил курить марихуану, в течение следующих 9 месяцев наблюдения никаких высоких значений МНО не зарегистрировано, кровотечений не было. В одном из исследований, в котором обследовали 18 лиц, регулярно курящих марихуану, обнаружено, что средняя концентрация дельта-9-тетрагидроканнабинола в плазме, измеренная в течение 24 часов после последнего рекреационного воздействия вдыхаемых каннабиноидов (т.е. курения «косяка»), составила 1,9 мкг/л (–6,04 мкмоль/л) в диапазоне от 0,5 до 9,0 мкг/л [81]. После 7 дней воздержания от употребления марихуаны дельта-9-тетрагидроканнабинол был обнаружен у 16 из 18 участников, его средняя концентрация в плазме составила 1,1 мкг/л (–3,5 мкмоль/л) [81]. Таким образом, у лиц, регулярно курящих марихуану, дельта-9-тетрагидроканнабинол присутствует в крови в достаточно высокой концентрации даже после 7 дней воздержания, что подтверждает высокую клиническую значимость взаимодействия между каннабисом и варфарином. В последние годы варфарин «уступил место» новым пероральным антикоагулянтам — прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК, дабигатран этексилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) являются препаратами первого выбора у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и венозной тромбоэмболией. Хотя ни один из ПОАК не метаболизируется через CYP2C9, все они служат субстратом Р-гликопротеина [82], который, как было установлено, ингибируют каннабиноиды [83]. Хотя потенциальное клиническое значение этого взаимодействия пока не задокументировано, тем не менее фармакокинетическое взаимодействие между каннабисом и ПОАК возможно, что диктует необходимость более тщательного мониторинга параметров безопасности фармакотерапии при назначении ПОАК пациентам, регулярно курящим марихуану, поскольку риск развития кровотечений у них может быть повышен.

Каннабиноиды являются мощными ингибиторами CYP3A4 [1]. Поскольку

CYP3A4 метаболизирует около четверти всех ЛС, при частом потреблении марихуаны может повышаться концентрация макролидов, блокаторов кальциевых каналов, бензодиазепинов, циклоспорина, силденафила (и других ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5), антигистаминных препаратов, галоперидола, антиретровирусных препаратов, некоторых статинов (аторвастатин и симвастатин, но не розувастатин) и других препаратов в сыворотке крови, что потенциально увеличивает риск развития НР и ЛИЗ, ассоциированных с применением таких ЛС.

Каннабиноиды также индуцируют CYP1A2 аналогично табаку [1]. Одновременное применение каннабиса и субстратов CYP1A2, таких как клозапин, оланзапин, галоперидол и тамоксифен, может потребовать назначения более высоких доз этих препаратов для обеспечения требуемого терапевтического эффекта [84]. Поэтому пациенты, которые получают эти препараты, подвергаются высокому риску передозировки и развития тяжелых НР и ЛИЗ после прекращения употребления каннабиса, поскольку они с большой долей вероятности применялись в более высоких дозах в то время, когда пациент употреблял марихуану.

Амфетамины — класс соединений, включающий собственно амфетамин и его производные [85]. Многие амфетамины обладают заметными психо-

активными свойствами и являются распространенными наркотиками. Пример производных амфетамина: метамфетамин, эфедрин, катинон, меткатинон, 3,4-метилendioксиамфетамин, 3,4-метилendioксиметамфетамин (Экстази), 2,5-диметокси-4-бромометамфетамин.

Амфетамины метаболизируются CYP2D6 и ингибируют активность этого цитохрома [1]. Поэтому одновременное применение препаратов, метаболизируемых CYP2D6, и амфетаминов увеличивает риск развития НР этих ЛС, следовательно, риск развития соответствующих ЛИЗ [85, 86]. CYP2D6 метаболизирует массу препаратов класса антидепрессантов, поэтому совместное употребление амфетаминов может повышать концентрацию в сыворотке селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклических антидепрессантов, антипсихотиков, β -адреноблокаторов и опиоидов (включая кодеин) [1].

Кроме того, амфетамины и кокаин (алкалоид тропанового ряда, метиловый сложный эфир бензоилэконгина, широко распространенный наркотик, наряду с другими алкалоидами содержится в растениях рода *Эритрохсилум*, лат.: *Erythroxylum*) блокируют обратный захват моноаминов (например, дофамина) и подавляют их метаболизм [1]. Когда амфетамины или кокаин используются одновременно с антидепрессантами, такими как СИОЗС

и трициклические антидепрессанты, в результате фармакодинамического взаимодействия повышается риск развития НР антидепрессантов со стороны сердечно-сосудистой системы, в т.ч. гипертонического криза, и со стороны ЦНС [86, 87].

Заключение

Некоторые распространенные заболевания могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС. Помимо этого существуют факторы риска, которые необходимо предупреждать. К таким факторам относятся курение, злоупотребление алкоголем, применение наркотических и психоактивных веществ.

Вклад авторов. Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова — концепция, дизайн исследования, редактирование. А.П. Переверзев, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, В.А. Дё — сбор и обработка материала. М.В. Клепикова — написание текста.

Contributions of authors. D.A. Sychev, O.D. Ostroumova — concept, research design, editing. A.P. Pereverzev, A.I. Kochetkov, E.Yu. Ebzeeva, V.A. De — collection and processing of material. M.V. Klepikova — writing the text.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tisdale J.E., Miller D.A. (ed.). *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. 1399 p.
2. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2(1):1–138. Doi: 10.1038/kisup.2012.1.
3. Клинические рекомендации: «Хроническая болезнь почек (ХБП)». 2021. ID: KP469 URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 29.09.2021), [Clinical guidelines: «Chronic kidney disease (CKD)». 2021. ID: KP469 URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (date of access: 09/29/2021).
4. Verbeeck R.K., Musumba F.T. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(8):757–73. Doi: 10.1007/s00228-009-0678-8.
5. Naud J., Nolin T.D., Leblond F.A., et al. Current understanding of drug disposition in kidney disease. *Clin Pharmacol.* 2012;52(Suppl. 1):S10–22. Doi: 10.1177/0091270011413588.
6. Chapin E., Zhan M., Hsu V.D., et al. Adverse safety events in chronic kidney disease: the frequency of "multiple hits." *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(1):95–101. Doi: 10.2215/CJN.06210909.
7. Ginsberg J.S., Zhan M., Diamantidis C.J., et al. Patient-reported and actionable safety events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(7):1564–73. Doi: 10.1681/ASN.2013090921.
8. Okabe H., Hashimoto Y., Inui K.L. Pharmacokinetics and bioavailability of tacrolimus in rats with experimental renal dysfunction. *J Pharm Pharmacol.* 2000;52(12):1467–72. Doi: 10.1211/0022357001777676.
9. Kanfer A., Stamatakis G., Torlotin J.C., et al. Changes in erythromycin pharmacokinetics induced by renal failure. *Clin Nephrol.* 1987;27(3):147–50.
10. Rowland M., Tozer T.N. *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1995:616.
11. Sanderink G.J., Guimart C.G., Ozoux M.L., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the

- prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res.* 2002;105(3):225–31. Doi: 10.1016/s0049-3848(02)00031-2.
12. Noris M., Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood.* 1999;94(8):2569–74. Doi: 10.1182/blood.V94.8.2569.420k13_2569_2574.
 13. Brophy D.F., Sica D.A. Use of enoxaparin in patients with chronic kidney disease: safety considerations. *Drug Saf.* 2007;30(11):991–94. doi: 10.2165/00002018-200730110-00001.
 14. Lee W.M., Squires R.H., Nyberg S.L., et al. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatol.* 2008;47(4):1401–15. Doi: 10.1002/hep.22177.
 15. Verbeeck R.K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(12):1147–61. Doi: 10.1007/s00228-008-0553-z.
 16. Power B.M., Forbes A.M., van Heerden P.V., Ilett K.F. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34(1):25–56. Doi: 10.2165/00003088-199834010-00002.
 17. Davis M. Cholestasis and endogenous opioids: liver disease and exogenous opioid pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(10):825–50. Doi: 10.2165/00003088-200746100-00002.
 18. Andreasen P.B., Hutter L. Paracetamol (acetaminophen) clearance in patients with cirrhosis of the liver. *Acta Med Scand. Suppl.* 1979;624:99–105. Doi: 10.1111/j.0954-6820.1979.tb00728.x.
 19. Dobre D., Borer J.S., Fox K., et al. Heart rate: a prognostic factor and therapeutic target in chronic heart failure. The distinct roles of drugs with heart rate-lowering properties. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):76–85.
 20. Htet H., Saint N.A., Lwin M.A., Kyan A. Pharmacokinetic Changes in Congestive Heart Failure. *JMSCR.* 2017;05(07):24727–34. Doi:10.18535/jmscr/v5i7.71.
 21. Schwartz J.B., Taylor A., Abernethy D., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enalapril in patients with congestive heart failure and patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7(4):767–76. Doi: 10.1097/00005344-198507000-00023.
 22. Giudicelli J.F., Richer C., Mattei A. Pharmacokinetics and biological effects of captopril and hydrochlorothiazide after acute and chronic administration either alone or in combination in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23(Suppl. 1):S51–63. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03122.x.
 23. Saito M., Kawana J., Ohno T. et al. Population pharmacokinetics of R- and S-carvedilol in Japanese patients with chronic heart failure. *Biol. Pharm. Bull.* 2010;33(8):1378–84. Doi: 10.1248/bpb.33.1378.
 24. Lipsic E., van Veldhuisen D.J. Nebivolol in chronic heart failure: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(6):983–92. Doi: 10.1517/14656561003694650.
 25. Lo M.W., Goldberg M.R., McCrea J.B., et al. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58(6):641–49. Doi: 10.1016/0009-9236(95)90020-9.
 26. Machida M., Komatsu T., Fujimoto T., et al. The effect of carvedilol on plasma digoxin concentration in patients with chronic heart failure. *Jpn J Ther Drug Monit.* 2007;24(4):155–61.
 27. Lesne M. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 1988;38(1A):160–63.
 28. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A., Forouzanfar M.H., et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13–27. Doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
 29. Knibbe C.A.J., Brill M.J.E., Van Rongen A., et al. Drug disposition in obesity: Toward evidence-based dosing. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:149–67. Doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124354.
 30. Teixeira T.F.S., Souza N.C.S., Chiarello P.G., et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. *Clin Nutr.* 2012;31(5):735–40. Doi: 10.1016/j.clnu.2012.02.009.
 31. Xing J., Chen J.D.Z. Alterations of gastrointestinal motility in obesity. *Obes Res.* 2004;12(11):1723–32. Doi: 10.1038/oby.2004.213.
 32. Lemmens H.J.M., Bernstein D.P., Brodsky J.B. Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2006;16(6):773–76. Doi: 10.1381/096089206777346673.
 33. Farrell G.C., Teoh N.C., McCuskey R.S. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. *Anat Rec Adv Integr Anat. Evol. Biol.* 2008;291(6):684–92. Doi: 10.1002/ar.20715.
 34. Cheymol G., Poirier J.M., Barre J., et al. Comparative pharmacokinetics of intravenous propranolol in obese and normal volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1987;27(11):874–79. Doi: 10.1002/j.1552-4604.1987.tb05582.x.
 35. Ribstein J., du Cailar G., Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension.* 1995;26(4):610–15. Doi: 10.1161/01.hyp.26.4.610.
 36. Kovesdy C.P., Furth S., Zoccali C., et al. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Indian J Nephrol.* 2017;27(2):85–92. Doi: 10.4103/ijn.IJN_61_17.
 37. Smit C., De Hoogd S., Brüggemann R.J.M., Knibbe C.A.J. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(3):275–85. Doi: 10.1080/17425255.2018.1440287.
 38. Sparreboom A., Wolff A.C., Mathijssen R.H., et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin. Oncol.* 2007;25(30):4707–13. Doi: 10.1200/JCO.2007.11.2938.
 39. Allard S., Kinzig M., Boivin G., et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54(4):368–73. Doi: 10.1038/clpt.1993.162.
 40. Chiny M.S., Schwarzenberg S.J., Johnson L.A. Altered xanthine oxidase and N-acetyl transferase activity in obese children. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(1):109–15. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03959.x.
 41. Nguyen L., Leger F., Lennon S., Puozzo C. Intravenous busulfan in adults prior to haematopoietic stem cell transplantation: a population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;57(2):191–98. Doi: 10.1007/s00280-005-0029-0.
 42. Martin J.H., Saleem M., Looke D. Therapeutic drug monitoring to adjust dosing in morbid obesity – a new use for an old methodology. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):685–90. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04159.x.
 43. Rodvold K.A., George J.M., Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(10):637–64. Doi: 10.2165/11594090-000000000-00000.
 44. Marchand S., Chauzy A., Dahyot-Fizelier C., et al. Microdialysis as a way to measure antibiotics concentration in tissues. *Pharmacol Res.* 2016;111:201–7. Doi: 10.1016/j.phrs.2016.06.001.
 45. May M., Engeli S. Characteristics of drug treatment of obese patients. *Internistische Praxis.* 2018;58:674–76.
 46. Smit C., De Hoogd S., Brüggemann R.J.M., et al. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(3):275–85. Doi: 10.1080/17425255.2018.1440287.
 47. Croxson M.S., Ibbertson H.K. Serum digoxin in patients with thyroid disease. *Br Med J.* 1975(5983);3:566–68. Doi: 10.1136/bmj.3.5983.566.

48. Rao M.P.R., Panduranga P., Sulaiman K., et al. Digoxin toxicity with normal digoxin and serum potassium levels: beware of magnesium, the hidden malefactor. *J Emerg Med*. 2013;45(2):e31–4. Doi: 10.1016/j.jemermed.2012.11.111.
49. Trocha M., Merwid-Lad A., Ksiadzyna D., Szandruk M. Impact of malnutrition on drugs' action. *Gastroenterol. Polska*. 2010;17(1):11–6.
50. Клинические рекомендации: «Хроническая сердечная недостаточность». 2020. ID: KP156. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 29.09.2021). [Clinical guidelines: «Chronic Heart Failure». 2020. ID: KP156. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (accessed on: 29/09/2021). (In Russ.)].
51. Клинические рекомендации: «Ожирение». 2020. ID: KP28. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 29.09.2021). [Clinical guidelines: «Obesity». 2020. ID: KP28. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (accessed on: 29/09/2021) (In Russ.)].
52. Клинические рекомендации: «Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста». 2021. ID: KP615. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 29.09.2021). [Clinical guidelines: «Nutrition failure (malnutrition) in elderly and senile patients.» 2021. ID: KP615. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (Accessed on 29/09/2021.)].
53. Тарловская Е.И., Козилова Н.А., Чесникова А.И. Влияние образа жизни на эффективность и безопасность лекарственных препаратов в кардиологической практике: что должен учитывать врач? *Российский кардиологический журнал*. 2016;(1):51–9. [Tarlovskaya E.I., Koziova N.A., Chesnikova A.I. The influence of lifestyle on the efficacy and safety of medications in cardiological practice: what shall physician be aware of? *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal=Rus J Cardiol*. 2016;(1):51–9. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-1-51-59.
54. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Курение как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Фарматека*. 2021;28(5):8–16. [Sychev D.A., Ostrumova O.D., Pereverzev A.P., et al. Smoking as a risk factor for the development of drug-induced diseases. *Farmateka*. 2021;28(5):8–16. (In Russ.)]. doi: 10.18565/farmateka.2021.5.8-16.
55. Kroon L.A. Drug interactions with smoking. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64(18):1917–21. Doi: 10.2146/ajhp060414.
56. Molden E., Spigset O. Tobacco smoking and drug interactions. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2009;129(7):632–33. Doi: 10.4045/tidsskr.08.0122.
57. Washio I., Maeda M., Sugiura C., et al. Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2011;39(1):1–3. Doi: 10.1124/dmd.110.034504.
58. Леонова М.В. Влияние курения на эффективность кардиоваскулярных препаратов. *Consilium medicum*. 2013;15(1):50–5. [Leonova M.V. The effect of Smoking on the effectiveness of cardiovascular drugs. *Consilium Medicum*. 2013;15(1):50–5. (In Russ.)].
59. Desai H.D., Seabolt J., Jann M.W. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*. 2001;15(6):469–94. Doi: 10.2165/00023210-200115060-00005.
60. Heishman S.J., Kleykamp B.A., Singleton E.G. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacol (Berl)*. 2010;210(4):453–46. Doi:10.1007/s00213-010-1848-1.
61. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Алкоголь как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):52–66. [Sychev D.A., Ostrumova O.D., Pereverzev A.P., et al. Alcohol as a risk factor for drug-induced diseases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clin. Pract*. 2021;(2):52–66. (In Russ.)]. Doi: 10.37489/2588-0519-2021-2-52-66.
62. Alcohol-related drug interactions Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter 2008241240106. URL: <http://hamsnetwork.org/meds/interactions.pdf> (Link is active on: 20.09.2021).
63. Зупанец И.А., Бездетко Н.В., Деримедведь Л.В. Фармацевтическая опека: клинико-фармацевтические аспекты применения алкоголя в медицине. *Провизор*. 2003;(4):12–7. [Zupanets I.A., Bezdetko N.V., Derimmedved L.V. Pharmaceutical care: clinical and pharmaceutical aspects of alcohol use in medicine. *Provizor* 2003;(4):12–7. (In Russ.)].
64. Fraser A.G. Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33(2):79–90. Doi: 10.2165/00003088-199733020-00001.
65. Kitto W. Antibiotics and ingestion of alcohol. *J Am Med Assoc*. 1965;193:411.
66. Knockaert L., Descatoire V., Vadrot N., et al. Mitochondrial CYP2E1 is sufficient to mediate oxidative stress and cytotoxicity induced by ethanol and acetaminophen. *Toxicol In Vitro*. 2011;25(2):475–84. Doi: 10.1016/j.tiv.2010.11.019.
67. Andersson T., Miners J.O., Veronese M.E., et al. Diazepam metabolism by human liver microsomes is mediated by both 5- mephenytoin hydroxylase and CYP3A isoforms. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38(2):131–37. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04336.x.
68. Tatsumi A., Ikegami Y., Morii R., et al. Effect of ethanol on S-warfarin and diclofenac metabolism by recombinant human CYP2C9.1. *Biol Pharm Bull*. 2009;32(3):517–19. Doi: 10.1248/bpb.32.517.
69. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J.L. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1633–52. Doi: 10.1016/S0735-1097(03)00416-9.
70. Johnson G.R., Wen S.F. Syndrome of flank pain and acute renal failure after binge drinking and nonsteroidal anti-inflammatory drug ingestion. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(9):1647–52. Doi: 10.1681/ASN.V591647.
71. Linnoila M., Mattila M.J., Kitchell B.S. Drug interactions with alcohol. *Drugs*. 1979;18(4):299–311. Doi: 10.2165/00003495-197918040-00003.
72. Bisaga A., Evans S.M. The acute effects of gabapentin in combination with alcohol in heavy drinkers. *Drug Alcohol Depend*. 2006;83(1):25–32. Doi: 10.1016/j.drugalcdep.2005.10.008.
73. Anderson L.A. Drug and Alcohol Interactions – What to Avoid. URL: <https://www.drugs.com/article/medications-and-alcohol.html> (Link is active on: 22.09.2021)
74. Наркология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. М., 2016. 944 p. [Narcology: National Guide. Ed. by N.N. Ivanets, I.P. Anokhina, M.A. Vinnikova. M., 2016. 944 p. (In Russ.)].
75. Guidance on the administration of medicines to inpatients believed to have consumed alcohol. URL: http://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/alcohol_consumption_guidance_on_admin_of_meds_0412_final_0.pdf (Link is active on: 22.09.2021).
76. Психоактивное вещество. URL: www.glossary.ru (ссылка активна на: 22.12.2021). [Psychoactive substance. URL: www.glossary.ru (link active on: 22.12.2021).
77. Radwan M.M., Elshohly M.A., Slade D., et al. Biologically active cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. *Nat Prod*. 2009;72(5):906–11. Doi: 10.1021/np900067k. (In Russ.)].
78. Zendulka O., Dovrtělová G., Nosková K., et al. Cannabinoids and Cytochrome P-450 Interactions. *Curr Drug Metab*. 2016;17(3):206–26. Doi: 10.2174/1389200217666151210142051.
79. Yamaori S., Koeda K., Kushiara M., et al. Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(3):294–300. Doi:

- 10.2133/dmpk.dmpk-11-rg-107.
80. Yamreudeewong W., Wong H.K., Brausch L.M., Pulley K.A. Probable interaction between warfarin and marijuana smoking. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1347–53. Doi: 10.1345/aph.1M064.
81. Karschner E.L., Schwilke E.W., Lowe R.H., et al. Implications of plasma Delta9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC concentrations in chronic cannabis smokers. *J Anal Toxicol*. 2009;33(8):469–77. Doi: 10.1093/jat/33.8.469.
82. Mega J.L., Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet Lond Engl*. 2015;386(9990):281–91. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00243-4.
83. Zhu H.-J., Wang J.-S., Markowitz J.S., et al. Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317(2):850–57. Doi: 10.1124/jpet.105.098541.
84. Watanabe K., Yamaori S., Funahashi T., et al. Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabidiol by human hepatic microsomes. *Life Sci*. 2007;80(15):1415–19. Doi: 10.1016/j.lfs.2006.12.032.
85. Rosenbaum Goldfrank, et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th Edition. McGraw Hill, 2006. 2170 p.
86. Dean A. Pharmacology of psychostimulants. In: A. Baker, N. Lee, L. Jenner eds. Models of intervention and care for psychostimulant users. 2nd ed. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing. 2004. P 35–50.
87. Brownlow H.A., Pappachan J. Pathophysiology of cocaine abuse. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19(6):395–414. Doi: 10.1017/S0265021502000650.

Поступила / Received: 05.10.2021

Принята в печать / Accepted: 15.11.2021

Автор для связи: Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия: ostroumova.olga@mail.ru
Corresponding author Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Therapy and Polymorbid Diseases n.a. Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

ORCID / eLibrary SPIN:

О.Д. Остроумова, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

Д.А. Сычев, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556

А.П. Перенгерев, <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>; eLibrary SPIN: 4842-3770

А.И. Кочетков, <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; eLibrary SPIN: 9212-6010

М.В. Клемикова, <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>; eLibrary SPIN: 1718-1030

Е.Ю. Эбзеева, <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>; eLibrary SPIN: 2011-6362

В.А. Дё, <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>

© М.Б. Анциферов, О.М. Котешкова, М.С. Новикова, Н.А. Демидов, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.53-59>**Возможности дапаглифлозина в кардио-рено-метаболической протекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него**М.Б. Анциферов¹, О.М. Котешкова¹, М.С. Новикова¹, Н.А. Демидов²¹ Эндокринологический диспансер ДЗМ, Россия² Больница города Московский ДЗМ, Россия**Possibilities of dapagliflozin in cardio-reno-metabolic protection in patients with and without type 2 diabetes mellitus**M.B. Antsiferov¹, O.M. Koteschkova¹, M.S. Novikova¹, N.A. Demidov²¹ Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Russia² Hospital in Moskovsky town of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, Russia

Препараты класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) в течение длительного времени применялись как сахароснижающие. В основе сахароснижающего эффекта данного класса препаратов лежит преимущественное селективное обратимое ингибирование НГЛТ-2, приводящее к снижению реабсорбции глюкозы и натрия из клубочкового фильтрата в почечных канальцах, выведению глюкозы и натрия с мочой и осмотическому диурезу. Дапаглифлозин, первый представитель класса иНГЛТ-2, который был зарегистрирован на территории РФ, подробно изучен на пациентах с СД 2 типа (СД2). Дальнейшее изучение эффектов иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 показало их дополнительное положительное влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы. По результатам мета-анализа трех крупных рандомизированных клинических исследований (DECLARE-TIMI-58 [дапаглифлозин], EMPA-REG OUTCOME [эмпаглифлозин] и CANVAS [канаглифлозин]) частоты сердечно-сосудистых и почечных исходов в объединенной популяции пациентов с СД2 (n=34322) установлено, что применение иНГЛТ-2 ассоциировано со снижением относительного риска значимых сердечно-сосудистых событий (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт, сердечно-сосудистая смерть) на 11%, госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 31% и прогрессирования почечной недостаточности на 45%. В конце апреля 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило дапаглифлозин для снижения риска почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), подверженных риску прогрессирования заболевания независимо от того, страдают ли они СД. Это делает дапаглифлозин первым иНГЛТ2, одобренным для лечения ХБП у взрослых пациентов независимо от диабетического статуса.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, дапаглифлозин, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Новикова М.С., Демидов Н.А. Возможности дапаглифлозина в кардио-рено-метаболической протекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него. Фарматека. 2021;28(12):53–59. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.53-59

The drugs of the class of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT-2) inhibitors have been used for a long time as hypoglycemic drugs. The hypoglycemic effect of this class of drugs is based on the predominant selective reversible inhibition of SGLT-2, which leads to a decrease in the reabsorption of glucose and sodium from the glomerular filtrate in the renal tubules, excretion of glucose and sodium in the urine and osmotic diuresis. Dapagliflozin, the first representative of the SGLT-2 inhibitors, which was registered on the territory of the Russian Federation, has been studied in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in detail. Further evaluation of the effects of SGLT-2 inhibitors in T2DM patients showed their additional beneficial effect on cardiovascular and renal outcomes. Meta-analysis of three large randomized clinical trials, DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin), EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), and CANVAS (canagliflozin), estimating the incidence of cardiovascular and renal outcomes in the pooled population of T2DM patients (n=34,322), has revealed that the use of SGLT-2 inhibitors is associated with a decrease in the relative risk of significant cardiovascular events (nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, cardiovascular death) by 11%, hospitalization for heart failure by 31% and the progression of renal failure by 45%. In late April 2021, the US Food and Drug Administration (FDA) approved dapagliflozin to reduce the risk of renal and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease (CKD) who are at risk of disease progression, regardless of the presence of T2DM. This makes dapagliflozin the first SGLT-2 inhibitor approved for the treatment of CKD in adult patients regardless of diabetic status.

Keywords: sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors, dapagliflozin, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, chronic kidney disease

For citations: Antsiferov M.B., Koteschkova O.M., Novikova M.S., Demidov N.A. Possibilities of dapagliflozin in cardio-reno-metabolic protection in patients with and without type 2 diabetes mellitus. Farmateka. 2021;28(12):53–59. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.53-59

Введение

Препараты класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера

2-го типа (иНГЛТ-2) в течение длительного времени применялись как сахароснижающие. Родоначальником

данного класса препаратов стал флоризин, который был выделен из коры яблони в 1835 г. и вначале применял-

ся для лечения лихорадки, малярии и других инфекционных заболеваний. Глюкозурический эффект препарата был выявлен много лет спустя [1].

В России для лечения пациентов с СД2 в 2014 г. были зарегистрированы дапаглифлозин и эмпаглифлозин, в 2015 г. — канаглифлозин, в 2019 г. — ипраглифлозин и эртуглифлозин. В основе сахароснижающего эффекта данного класса препаратов лежит преимущественное селективное обратимое ингибирование натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (НГЛТ-2), приводящее к снижению реабсорбции глюкозы и натрия из клубочкового фильтрата в почечных канальцах, выведению глюкозы и натрия с мочой и осмотическому диурезу [2, 3].

Как известно, в норме вся отфильтрованная в почечных клубочках глюкоза подвергается реабсорбции в почечных канальцах, поэтому глюкоза в моче не присутствует [5]. НГЛТ-2 расположен в начальном сегменте S1 проксимальных почечных канальцев и реабсорбирует порядка 80–90% отфильтрованной глюкозы. НГЛТ-1, расположенный в сегменте S2/S3 проксимального канальца, реабсорбирует оставшиеся 10–20% [6]. В α -клетках поджелудочной железы и в мозжечке был обнаружен НГЛТ-2, тогда как НГЛТ-1 более широко распространен в почках, кишечнике, сердце, легких и скелетных мышцах. При концентрации глюкозы в плазме выше порога глюкозурии 10 ммоль/л фильтрованная глюкоза начинает выводиться с мочой. У пациентов с СД наблюдается повышение порога глюкозурии и возрастание реабсорбции глюкозы в почках. Последняя связана с усилением экспрессии НГЛТ-2 с целью предотвращения потери глюкозы как энергетического субстрата и вносит свой вклад в многофункциональный патогенез гипергликемии при СД [6, 7]. Ингибирование НГЛТ-2 препаратами класса иНГЛТ-2 имеет инсулин-независимый характер и не связано с инсулин-секретирующей способностью β -клеток поджелудочной железы, что позволяет продолжать их применять в т.ч. и пациентам с истощенным инсулярным аппаратом после потери эффективности стимуляторов секреции инсулина — ингибиторов дипептидил-

пептидазы 4-го типа (иДПП4), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арПП-1), препаратов сульфонилмочевины и меглитинидов [5, 8].

Результаты клинических исследований иНГЛТ-2

Глюкозоснижающий эффект иНГЛТ-2 зависит от концентрации глюкозы в плазме, а также от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Поэтому эффективность индуцированной препаратом глюкозурии будет выше у лиц с высокой гипергликемией при относительно сохранной функции почек. Сахароснижающие эффекты иНГЛТ-2 уменьшаются у пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и почти отсутствуют при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² [4]. В связи с этим целесообразно добавление препаратов класса иНГЛТ-2 в схему сахароснижающей терапии СД2 на ранних стадиях заболевания, когда функция почек у пациентов еще сохранена и рСКФ имеет более высокие показатели [10].

По данным систематического обзора и мета-анализа, в который были включены 45 исследований сравнения иНГЛТ-2 с плацебо ($n=11\,232$) и 13 исследований сравнения иНГЛТ-2 с активными препаратами ($n=5175$), показано, что иНГЛТ-2 снижают уровень HbA_{1c} у пациентов с СД2 [11].

Дапаглифлозин, первый представитель класса иНГЛТ-2, который был зарегистрирован на территории РФ, подробно изучен у пациентов с СД2. Программа исследований дапаглифлозина позволила получить убедительные данные об эффективности и безопасности препарата для улучшения гликемического контроля как в качестве монотерапии, так и для комбинированного применения с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами, иДПП-4, арПП-1 (эксенатидом пролонгированного действия) и препаратами инсулина [9, 12].

Дальнейшее изучение эффектов иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 показало их дополнительное положительное влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы. По результатам мета-анализа трех крупных рандомизированных клинических исследований [DECLARE-TIMI-58 (дапа-

глифлозин), EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин) и CANVAS (канаглифлозин)] частоты сердечно-сосудистых и почечных исходов в объединенной популяции пациентов с СД2 ($n=34\,322$) установлено, что применение иНГЛТ-2 ассоциировано со снижением относительного риска значимых сердечно-сосудистых событий (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт, сердечно-сосудистая смерть) на 11%, госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) на 31% и прогрессирования почечной недостаточности на 45%. При этом снижение риска развития значимых сердечно-сосудистых событий (MACE) было достоверным только для пациентов с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ACC3). Влияние же иНГЛТ-2 на частоту госпитализаций по поводу СН не зависело от наличия у пациентов ACC3 или предшествовавшей СН. Аналогично замедление прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) не зависело от наличия у пациентов ACC3 и наблюдалось у пациентов с легким, умеренным и значительным снижением рСКФ [13].

Следует отметить, что в исследовании DECLARE-TIMI-58 ($n=17\,160$) в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо наблюдалось снижение частоты событий первичной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти и/или госпитализации по поводу СН (ОР=0,83; 95% ДИ: 0,73–0,95; $p=0,005$) (рис. 1).

В отношении второй первичной конечной точки (MACE) была установлена только тенденция к более низкой частоте сердечно-сосудистых событий в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо (ОР=0,93; 95% ДИ: 0,84–1,03; $p=0,17$), не имевшая статистической значимости. В исследовании DECLARE-TIMI-58 дапаглифлозин продемонстрировал значимое положительное влияние на прогрессирование ХБП у пациентов с СД2. Частота случаев вторичной почечной конечной точки (устойчивое снижение рСКФ на > 40%, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерти от почечной либо сердечно-сосудистой причины) в группе дапаглифлозина

были значимо меньше, чем в группе плацебо (ОР=0,76; 95% ДИ: 0,67–0,87), что соответствует снижению относительного риска на 24%.

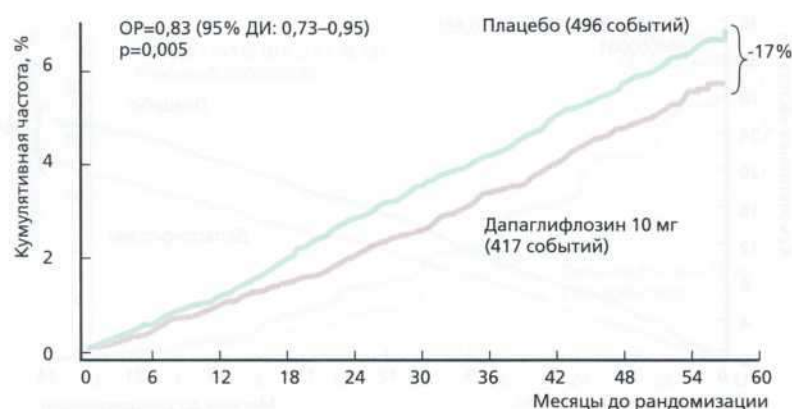
В данном исследовании был уточнен и подтвержден профиль безопасности дапаглифлозина. Так, была зарегистрирована достоверно меньшая частота серьезных нежелательных явлений по сравнению с плацебо (34,1 против 36,2%; ОР=0,91; 95% ДИ: 0,87–0,96; $p<0,001$) [14] (табл. 1).

По результатам исследования DECLARE-TIMI-58, в России в конце 2019 г. для дапаглифлозина было зарегистрировано новое показание в инструкции «сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом ССЗ или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу СН». К факторам риска относятся возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска (дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) [12].

Дальнейшее изучение эффективности иНГЛТ-2 лежало за рамками их сахароснижающего действия и включало исследования частоты сердечно-сосудистых и почечных исходов в популяции пациентов как с СД2, так и без него. Первым препаратом, в отношении которого были запланированы и выполнены такие исследования, стал дапаглифлозин.

В 2019 г. закончилось исследование III фазы DAPA-HF, посвященное изучению эффектов дапаглифлозина у пациентов с установленным диагнозом СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) вне зависимости от наличия СД2 ($n=4744$). В исследование включались лица с СНнФВ II–IV классов по NYHA (классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) и фракцией выброса $\leq 40\%$, имеющие повышенный уро-

Рис. 1. Частота событий первичной комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть и/или госпитализация по причине сердечной недостаточности в исследовании DECLARE-TIMI 58



вень N-концевого натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме. Пациентам назначался дапаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной рекомендованной терапии СН. Медиана наблюдения пациентов в исследовании составила 18,2 месяца.

Частота событий первичной комбинированной конечной точки, которая включала госпитализацию либо обращение за неотложной медицинской помощью по поводу СН, либо сердечно-сосудистую смерть, была на 26% ниже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,65–0,85; $p<0,001$) (рис. 2). Дапаглифлозин продемонстрировал преимущество в отношении каждого из трех компонентов первичной конечной точки. Число пациентов, которых нужно было пролечить дапаглифлозином для предотвращения одного события первичной конечной точки (NNT), составило 21 (95% ДИ: 15 – 38).

В группе дапаглифлозина также была ниже частота вторичной конечной точки, включившей госпитализации по поводу СН или сердечно-сосу-

дистой смерти, – 16,1% по сравнению с 20,9% случаев в группе плацебо (ОР=0,75; 95% ДИ: 0,65–0,85; $p<0,001$).

Также хочется подчеркнуть, что в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо было на 17% меньше случаев общей смертности (ОР=0,83; 95% ДИ: 0,71–0,97).

Эффект дапаглифлозина в отношении событий первичной конечной точки ухудшения течения СН или сердечно-сосудистой смерти в целом оставался неизменным во всех заранее предусмотренных подгруппах, включая наличие или отсутствие СД2, пол, возраст, фракцию выброса левого желудочка, NT-proBNP, заданное значение рСКФ и др. (т.е. не зависел от наличия указанных факторов) [18, 24].

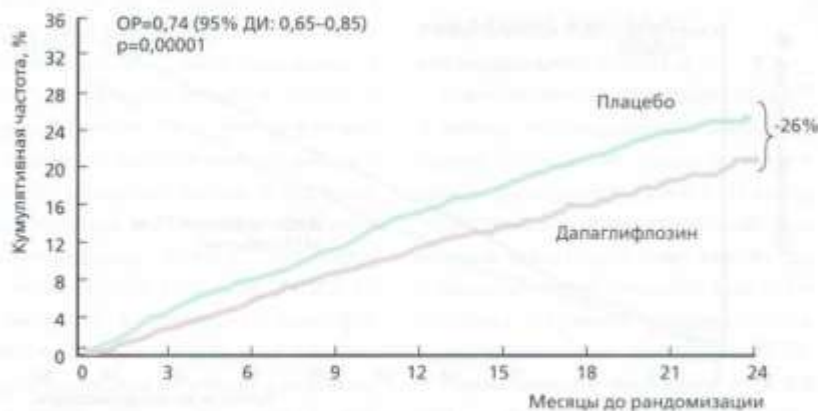
Была проанализирована частота серьезных нежелательных явлений. В целом их частота была ниже в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо независимо от фактора наличия или отсутствия СД2 (для взаимодействия $p=0,16$) [19].

Таким образом, в исследовании DAPA-HF были получены доказательства того, что у пациентов с СНнФВ

Таблица 1. Нежелательные явления особого интереса в исследовании DECLARE-TIMI-58

Нежелательные явления	Дапаглифлозин ($n=8574$), %	Плацебо ($n=8569$), %	ОР (95% ДИ, p-value)
Тяжелые гипогликемии	0,7	1,0	0,68; 95% ДИ: 0,49–0,95; $p=0,02$
Рак мочевого пузыря	0,3	0,5	0,57; 95% ДИ: 0,35–0,93; $p=0,02$
Переломы	5,3	5,1	1,04; 95% ДИ: 0,91–1,18; $p=0,59$
Ампутации	1,4	1,3	1,09; 95% ДИ: 0,84–1,40; $p=0,53$
Симптомы гиповолемии	2,5	2,4	1,00; 95% ДИ: 0,83–1,21; $p=0,99$
Генитальные инфекции	0,9	0,1	8,36; 95% ДИ: 4,19–16,68; $p<0,001$
Диабетический кетоацидоз	0,3	0,1	2,18; 95% ДИ: 1,10–4,30; $p=0,02$

Рис. 2. Частота событий первичной комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть и/или госпитализация или обращение за неотложной помощью по причине СН в исследовании DAPA-HF



дапаглифлозин снижал риск событий ухудшения течения СН либо смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также ослаблял симптомы СН. Влияние дапаглифлозина на достижение первичных и вторичных точек не зависело от наличия у пациентов СД2. В целом нежелательные явления встречались с сопоставимой частотой в группах дапаглифлозина и плацебо вне зависимости от наличия СД. В группе без СД2 не отмечалось случаев значимой гипогликемии или диабетического кетоацидоза [18, 19].

Мета-анализ двух крупных рандомизированных клинических исследований (DAPA-HF и EMPEROR-Reduced) продемонстрировал, что иНГЛТ-2 у пациентов с СНиФВ снижают смертность от всех причин на 13% (объединенное OR=0,87; 95% ДИ: 0,77–0,98; p=0,018) и уменьшают сердечно-сосудистую смертность на 14% (OR=0,86; 95% ДИ: 0,76–0,98; p=0,027). Применение иНГЛТ-2 также сопровождалось снижением на 26% относительного риска сердечно-сосудистой смерти и первой госпитализации по причине СН (OR=0,74; 95% ДИ: 0,68–0,82; p<0,0001), а также снижением на 25% совокупности повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (OR=0,75; 95% ДИ: 0,68–0,84; p<0,0001). Риск комбинированной почечной конечной точки также был снижен на 38% (OR=0,62; 95% ДИ: 0,43–0,90; p=0,013) [26].

По результатам исследования DAPA-HF для дапаглифлозина в 2020 г. в России было зарегистрировано показание, которое вывело данный препарат из разряда сахароснижающих и сделало его кардиопротективным средством для лечения пациентов с СНиФВ «Сердечная недостаточность (II–IV функциональные классы по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности». Дапаглифлозин включен в отечественные клинические рекомендации по лечению пациентов с СН [12, 20].

Результаты исследований иНГЛТ-2 легли в основу обновлений рекомендаций по лечению пациентов с СД2, выпущенных рядом ведущих медицинских сообществ.

Так, в разделе 9 «Фармакологические подходы к лечению гипергликемии: стандарты медицинской помощи при диабете-2021» рекомендаций Американской диабетической ассоциации (ADA) для пациентов с установленным АССЗ или признаками высокого риска АССЗ (лица >55 лет со стенозом коронарной артерии, сонной артерии или артерии нижних конечностей >50% или гипертрофией левого желудочка), а также СН или ХБП рекомендовано использовать иНГЛТ-2 или арГПП-1 (с доказанной эффективностью в отношении сердечно-сосудистых заболеваний) как часть

сахароснижающей терапии независимо от уровня HbA_{1c}, использования метформина и с учетом факторов, специфичных для пациента. При этом уточняется, что для пациентов с СН с фракцией выброса левого желудочка <45% рекомендован класс иНГЛТ-2; для пациентов с диабетической ХБП и альбуминурией предпочтительно применение иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами в отношении замедления прогрессирования ХБП либо иНГЛТ-2 с преимуществами для ХБП, доказанными в исследованиях сердечно-сосудистых исходов, либо арГПП-1 (при наличии противопоказаний к иНГЛТ-2 или их непереносимости) [15].

В рекомендациях по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям 2019 г., разработанных объединенной группой Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) «иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин), рекомендованы для снижения риска госпитализации по поводу СН у пациентов с СД (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – A)». Также иНГЛТ-2 выделены в разделе рекомендаций по профилактике и лечению ХБП у пациентов с СД: «лечение иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин) ассоциировано с более низким риском почечных исходов и рекомендовано при рСКФ от 30 до <90 мл/мин/1,73 м²» (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – B) [16].

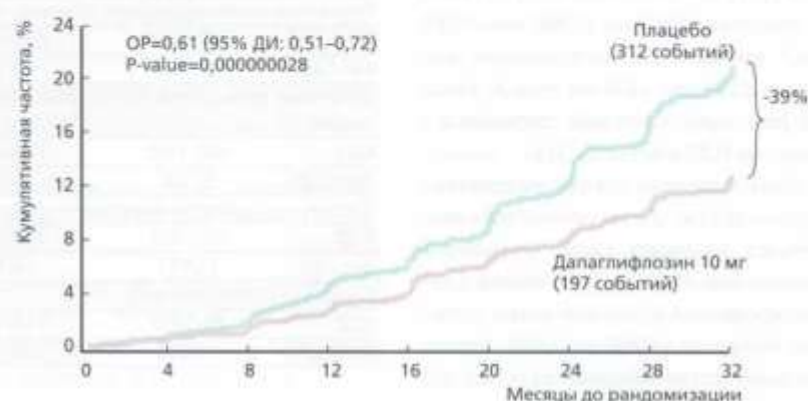
В 2020 г. выпущено Руководство по клинической практике по лечению диабета при хроническом заболевании почек KDIGO-2020. В этом документе описан новый комплексный патогенетический подход к лечению пациентов с СД2, имевших ХБП, для снижения риска прогрессирования заболевания почек и ССЗ. Медикаментозная сахароснижающая терапия пациентов с СД2 и ХБП в качестве препаратов первой линии должна включать метформин и иНГЛТ-2, а также дополнительные медикаментозные средства, необходимые для контроля гликемии. Метформин и иНГЛТ-2 рекомендуется использовать при ХБП-С1–С3б. «Пациентам с СД2 и ХБП, имеющим

рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², рекомендуется применение метформина (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – В)». «Рекомендуется применение ИГЛТ-2 пациентам с СД2 и ХБП, имеющим рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – А)». Считается возможным добавлять ИГЛТ-2 к другим сахароснижающим препаратам пациентам, не достигшим целевых значений гликемического контроля, а также в случаях, когда целевые показатели гликемии достигнуты, но могут быть безопасно снижены. Третьим классом сахароснижающих препаратов в иерархии патогенетической терапии СД2 и ХБП являются аргППП-1: «Пациентам с СД2 и ХБП, которые не достигли индивидуальных гликемических целей, несмотря на использование метформина и ИГЛТ-2, или которые не могут использовать эти препараты, рекомендуем аргППП-1 длительного действия (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – В)» [17].

В отечественных Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2021 г. (10-й выпуск) препараты классов ИГЛТ-2 и аргППП-1 выделены как приоритетные в сахароснижающей терапии пациентов с СД2 и указанием на высокий риск АССЗ, а также пациентов с ХБП (С1–С3а) для снижения риска ее прогрессирования. Больным хронической СН или с высоким риском ее развития рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии ИГЛТ-2. В частности, для пациентов с СД2 и ХБП сформулирована следующая рекомендация: «для пациентов с СД2 и ХБП-С1–3а рассмотреть возможность применения ИГЛТ-2 или аргППП-1, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития кардиоваскулярных событий» [8].

В рамках продолжения научно-исследовательской программы изучения эффектов дапаглифлозина было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы DAPA-CKD по оценке долгосрочной эффективности и безопасности дапаглифлозина у пациентов с ХБП (с СД2 и без него),

Рис. 3. Частота событий первичной комбинированной конечной точки: стойкое снижение рСКФ на $\geq 50\%$, терминальная стадия заболевания почек или смерть вследствие почечных или сердечно-сосудистых причин в исследовании DAPA-CKD



результаты которого были опубликованы в сентябре 2020 г. [21].

В исследование включались взрослые пациенты с СД2 или без него с рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² и соотношением альбумина к креатинину в моче от 200 до 5000 мг/г, получающие ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов в стабильной дозе не менее 4 недель до скрининга.

В исследование включены 4304 пациента (386 центров из 21 страны мира), которые были рандомизированы в группу дапаглифлозина 10 мг 1 раз в сутки либо плацебо в соотношении 1:1. Длительность наблюдения составила 2,4 года. Средний возраст пациентов составил 61,8 года, на долю лиц мужского пола приходилось 66,9%; среднее значение индекса массы тела составило 29,5 кг/м², среднее значение рСКФ — 43,1 мл/мин/1,73 м². При этом большинство пациентов имели ХБП-С3б 44,1% и -С3а — 30,9% и в большинстве относились к категории альбуминурии А3 — 89,7% [21, 22]. В популяции исследования 67,5% пациентов имели диагноз СД2.

Безусловно исходные характеристики пациентов с СД2 и без него имели некоторые отличия, включая средний возраст, уровень HbA_{1c}, распределение по группам рСКФ, а также этиологию ХБП. Среди пациентов с СД2 наиболее частой причиной ХБП звучала диабетическая нефропатия (86,4%), в группе пациентов без СД2 — хронический гло-

мерулонефрит (42,8%) и ишемическая/гипертоническая нефропатия (34,8%). Диагноз подтвержден биопсией почки у 12,8% пациентов с СД2 и 35,8% пациентов без диабета [22, 23].

Наиболее распространенные сопутствующие заболевания в общей популяции: артериальная гипертензия (95,7% пациентов), ожирение (44,5%) и ССЗ (37,4%), среди которых на долю СН приходилось 10,9%, инфарктов миокарда — 9,1%, инсультов — 6,9%. Пациенты с СД2 отличались более высокой распространенностью ожирения, артериальной гипертензии и ССЗ [22, 23].

В группе дапаглифлозина была ниже частота событий первичной комбинированной конечной точки (включившей стойкое снижение рСКФ на $\geq 50\%$, терминальную стадию заболевания почек или смерть вследствие почечных или сердечно-сосудистых причин), чем в группе плацебо — 9,2% по сравнению с 14,5% (OR=0,61; 95% ДИ: 0,51–0,72; $p<0,001$) (рис. 3). При этом превосходство дапаглифлозина распространялось на все компоненты первичной конечной точки. Число пациентов, которым было необходимо провести лечение за период исследования для предупреждения одного события первичной конечной точки (NNT), составило 19 (95% ДИ: 15–27) [21].

Положительный эффект дапаглифлозина в отношении более низкой частоты первичной конечной точки распространялся на все предварительно

заданные подгруппы пациентов (возраст старше или младше 65 лет, пол, раса, географический регион, величина рСКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² или <45 мл/мин/1,73 м², соотношение альбумина и креатинина в моче ≤ 1000 или >1000 мг/г, систолическое артериальное давление ≤ 130 или >130 мм рт.ст.). Также эффект дапаглифлозина сохранялся у больных СД2 и без него [21].

Дапаглифлозин продемонстрировал преимущество в отношении всех вторичных конечных точек. Отношение рисков для вторичной почечной комбинированной конечной точки (стойкое снижение рСКФ на $\geq 50\%$, терминальная стадия заболевания почек или почечной смерти вследствие почечных причин) составило 0,56 (95% ДИ: 0,45–0,68; $p < 0,001$); комбинированной вторичной конечной точки, включившей сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по поводу СН – 0,71 (95% ДИ: 0,55–0,92; $p = 0,009$); конечной точки смерти от любой причины – 0,69 (95% ДИ: 0,53–0,88; $p = 0,004$) [21].

Частота любых серьезных нежелательных явлений в исследовании DAPA-CKD в группе дапаглифлозина была существенно ниже (29,5% пациентов), чем в группе плацебо (33,9%; $p = 0,002$). Среди нежелательных явлений, представляющих особый интерес, в отношении числа ампутаций, переломов и поражений почек – различия между группами дапаглифлозина и плацебо отсутствовали. События значимой гипогликемии чаще встречались в группе плацебо (1,3 против 0,7%, $p = 0,04$). Ситуации гиповолемии чаще встречались в группе дапаглифлозина (5,9 по сравнению с 4,2% в группе плацебо; $p = 0,01$). Диабетический кетоацидоз не встречался в группе дапаглифлозина, в то время как в группе плацебо он был зафиксирован у 2 пациентов. У лиц без СД2 случаев диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии не отмечено. В группе плацебо документирован один подтвержденный случай гангрены Фурнье [21].

В предварительном запланированном подгрупповом анализе исследования DAPA-CKD проведена дополнительная оценка влияния диабетического статуса на эффект дапаглифлозина в достиже-

Таблица 2. Первичные и вторичные конечные точки в зависимости от наличия у пациентов СД2

	Дапаглифлозин	Плацебо	ОР (95% ДИ)	р взаимодействия
	число/общее количество	число/общее количество		
Первичная комбинированная конечная точка				
СД2	152/1455	229/1451	0,64 (0,52–0,79)	0,24
без СД2	45/697	83/701	0,50 (0,35–0,72)	
Сочетание снижения рСКФ на ≥50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти				
СД2	103/1455	173/1451	0,57 (0,45–0,73)	0,57
без СД2	39/697	70/701	0,51 (0,34–0,75)	
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН				
СД2	85/1455	119/1451	0,70 (0,53–0,92)	0,78
без СД2	15/697	19/701	0,79 (0,40–1,55)	
Смерть от любой причины				
СД2	84/1455	113/1451	0,74 (0,56–0,98)	0,25
без СД2	17/697	33/701	0,52 (0,29–0,93)	

нии первичных и вторичных конечных точек. Снижение относительного риска для первичной комбинированной почечной конечной точки при применении дапаглифлозина наблюдалось у пациентов как с СД2 (ОР=0,64, 95% ДИ: 0,52–0,79), так и без диабета (ОР=0,50, 95% ДИ: 0,35–0,72); значение p для взаимодействия составило 0,24. Аналогичные результаты были получены для всех вторичных конечных точек (табл. 2) [23].

Доли пациентов в группах дапаглифлозина и плацебо, у которых развились серьезные нежелательные явления или был прекращен прием исследуемого препарата из-за нежелательных явлений, не различались между группами с СД2 и без него [23].

Заключение

По данным представленного исследования, у пациентов с ХБП (включая лиц с низкими значениями рСКФ до 25 мл/мин/1,73 м²), получавших дапаглифлозин, зарегистрировано статистически значимое снижение риска событий комбинированной почечной конечной точки, включившей стойкое ухудшение расчетной СКФ по крайней мере на 50%, терминальную стадию заболевания почек или смерть вследствие почечных или сердечно-сосудистых причин, по сравнению с плацебо. Кроме того, у получавших дапаглифлозин пациентов наблюдался более низкий риск госпитализаций по поводу СН и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также более высокая выживаемость. Эффекты

дапаглифлозина не зависели от наличия у пациентов СД2, СС3, от уровня рСКФ, ОАКМ, а также от ряда других признаков. В исследовании подтвержден благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина.

В конце апреля 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило дапаглифлозин для снижения риска почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП, подверженных риску прогрессирования заболевания, независимо от того, страдают они СД или нет. Это делает дапаглифлозин первым инГЛТ2, одобренным для лечения ХБП у взрослых пациентов независимо от диабетического статуса. Дапаглифлозину присвоен статус Fast Track («ускоренная процедура рассмотрения» препаратов для лечения серьезных заболеваний и решения неудовлетворенных медицинских потребностей), Breakthrough Therapy («прорывная терапия» – препараты для лечения серьезного состояния) и Priority Review («приоритетный статус рассмотрения» применяется для препаратов, способных значительно улучшить безопасность или эффективность лечения) [25].

В России в конце 2020 г. производителем дапаглифлозина компанией АстраЗенека была подана заявка на регистрацию нового показания к лечению ХБП у взрослых пациентов независимо от наличия СД2, одобрение которой ожидается в ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tentolouris A., et al. SGLT2 inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16(16):2965. Doi: 10.3390/ijerph16162965.
2. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 11.05.2021). [Site of the State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (access date 05/11/2021). (In Russ.).]
3. Kala S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2014;5(2):355–66. Doi:10.1007/s13300-014-0089-4.
4. Himsworth H.P. The relation of glycosuria to glycaemia and the determination of the renal threshold for glucose. *Biochem J*. 1931;25:1128–46. Doi: 10.1042/bj0251128.
5. DeFronzo R.A., et al. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:11–26. Doi: 10.1038/nrneph.2016.170.
6. van Baar M.J.B., et al. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care*. 2018;41:543–56. Doi: 10.2337/dc18-0588.
7. Heerspink H.J., et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134:752–72. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2021. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th ed. M.: UP PRINT, 2021. (In Russ.).]
9. Tang H., et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):142–47. Doi: 10.1111/dom.12785.
10. Thomas M.C., Cherney D.Z. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61:2098–207. Doi: 10.1007/s00125-018-4669-0.
11. Vasilakou D., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262–74. Doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014. [Instructions for the medical use of the drug Forsiga (film-coated tablets, 5, 10 mg). Registration certificate LP-002596 dated 08.21.2014. (In Russ.).]
13. Фадеев В.В. Место ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглитфлозина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020;9(2):59–69. [Fadееv V.V. The place of the type 2 sodium glucose cotransporter dapagliflozin inhibitor in the prevention of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2020;9(2):59–69. (In Russ.).] Doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-59-69.
14. Wiviott S.D., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–57. Doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
15. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111–S124. Doi: 10.2337/dc21-S009.
16. Cosentino F., Johansson L., Melbin L.G., et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1–S115. Doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
18. McMurray J.J.V., et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. Doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
19. Petrie M.C., et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353–68. Doi: 10.1001/jama.2020.1906. Erratum in: *JAMA*. 2021;325(13):1335.
20. Терещенко С.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 г. Российский кардиологический журнал. 2020;25:4083. [Tereshchenko S.N., et al. Chronic heart failure. *Clinical guidelines*. 2020. *Russiski kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25:4083. (In Russ.).]
21. Heerspink H.J.L., et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46. Doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
22. Wheeler D.C., et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(10):1700–11. Doi: 10.1093/ndt/gfaa234.
23. Wheeler D.C., et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22–31. Doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
24. McMurray J.J.V., et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2021;143(5):438–48. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675.
25. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease> (access date 11.05.2021).
26. Zannad F., et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–29. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

Поступила / Received: 14.10.2021

Принята в печать / Accepted: 10.11.2021

Автор для связи: Николай Александрович Демидов, к.м.н., врач-эндокринолог, Городская больница г. Московский ДЗМ, Москва, Россия; nicolay13@mail.ru

Corresponding author: Nikolai A. Demidov, Cand. Sci. (Med.), endocrinologist, Moskovsky City Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; nicolay13@mail.ru

ORCID/eLibrary SPIN/Scopus Author ID:

М.Б. Амиферон, <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773

Н.А. Демидов, <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; eLibrary SPIN: 7715-4508; Scopus Author ID: 57207982218; ResearcherID: W 7335-2019

О.М. Котешкова, <https://orcid.org/0000-0001-8428-4116>; eLibrary SPIN: 6141-1224

© Н.А. Черникова, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.60-65>**Дисфункция β -клеток при сахарном диабете 2 типа: возможности современной сахароснижающей терапии**

Н.А. Черникова

Кафедра эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

 β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus: the possibilities of modern antihyperglycemic therapy

N.A. Chernikova

Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

В настоящем обзоре раскрываются современные представления о роли дисфункции β -клеток в возникновении и развитии сахарного диабета 2 типа (СД2). Описаны патологические процессы, которые лежат в основе нарушения секреции инсулина при СД2. Приводятся данные о влиянии современной сахароснижающей терапии на функциональное состояние β -клеток.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, β -клетки, ранняя инсулинотерапия, инкретиномиметики

Для цитирования: Черникова Н.А. Дисфункция β -клеток при сахарном диабете 2 типа: возможности современной сахароснижающей терапии. Фарматека. 2021;28(12):60–65. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.60-65

This review reveals the current understanding of the role of β -cell dysfunction in the onset and development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The pathological processes underlying the impaired insulin secretion in T2DM are described. The data on the influence of modern antihyperglycemic therapy on the functional state of β -cells are presented.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, β -cells, early insulin therapy, incretin mimetics

For citations: Chernikova N.A. β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus: the possibilities of modern antihyperglycemic therapy. Farmateka. 2021;28(12):60–65. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.60-65

Актуальность

Современная диабетология является одной из наиболее динамично развивающихся отраслей медицинской науки. Только за последние два десятилетия появилось множество новых сахароснижающих препаратов, обладающих позитивным влиянием на различные проявления сахарного диабета 2 типа (СД2) и способностью предупреждать его макро- и микрососудистые осложнения. Однако некоторые проблемы, в т.ч. о возможности восстановления функции β -клеток и достижения ремиссии СД, до сих пор остаются нерешенными.

Дисфункция β -клеток и инсулинорезистентность: что первично?

На сегодняшний день хорошо известно, что прогрессирующая утрата функции β -клеток является неотъемлемой составляющей возникновения СД2. Подтверждением служит тот факт, что у значительного числа людей, страдающих ожирением (и относительно инсулинорезистентных), СД не

развивается, т.к. снижение чувствительности к инсулину компенсируется увеличением секреции последнего [1, 2]. Переход от предиабета к СД2 происходит, когда недостаток секреторной функции β -клеток приводит к неспособности компенсировать инсулинорезистентность [3].

Интересно, что снижение функции β -клеток начинается за несколько лет до постановки диагноза СД2. Так, например, в исследовании Whitehall II показано, что постепенное повышение уровня гликемии натощак возникает и постепенно нарастает в течение 10–12 лет до постановки диагноза СД2, после чего примерно за 2 года до постановки диагноза происходит резкое ухудшение данного показателя, что, по всей видимости, отражает острую декомпенсацию β -клеток [4]. За ранней декомпенсацией, ведущей к быстрому повышению уровня глюкозы, следует стабильная фаза, в исходе которой развивается тяжелая β -клеточная недостаточность [5]. Важно отметить, что переход между стадиями нарушения функции β -клеток может происходить

в любом направлении, что указывает на возможность восстановления нормальной секреторной функции [6].

В будущем стратегии лечения СД2 должны быть ориентированы на сохранение β -клеток начиная с самых ранних стадий заболевания и по возможности на достижение ремиссии заболевания — поддержание стойкой нормогликемии без использования сахароснижающих препаратов

Механизмы, лежащие в основе дисфункции β -клеток при СД2

Поджелудочная железа содержит около 1 млн островков Лангерганса, каждый из которых содержит около 1000 β -клеток. Количество высвобождаемого инсулина зависит как от абсолютного количества β -клеток в островках Лангерганса (масса β -клеток), так и от продукции инсулина в каждой из этих клеток (функция β -клеток). [7]. Поскольку уровень инсулина в плазме пациентов с СД2 часто превышает норму: ранее считалось, что масса β -клеток при этом заболевании увеличивается или существенно не меняет-

ся. Однако в исследовании с использованием образцов поджелудочной железы, полученных при аутопсии, Butler et al. сообщали о снижении массы β -клеток на 41% у худых и на 63% у страдающих ожирением пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без диабета, сопоставимыми по возрасту и индексу массы тела [8]. Кроме того, сообщалось об отрицательной связи между массой β -клеток и продолжительностью СД2 [9]. Таким образом, масса β -клеток уменьшается по мере прогрессирования СД2.

Перечень механизмов, потенциально задействованных в развитии патологии β -клеток при СД2, поражает своим разнообразием. Наиболее часто в литературе упоминаются влияние хронической гипергликемии, токсическое действие высоких концентраций свободных жирных кислот, окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикула, отложения амилоида, а также хроническое воспаление.

Влияние хронической гипергликемии и высоких концентраций свободных жирных кислот

В течение многих десятилетий известно, что хроническое воздействие гипергликемии влияет на биосинтез инсулина и приводит к апоптозу β -клеток [20]. При этом последние наиболее уязвимы в период стойкой гипергликемии во время клинического начала диабета [21]. В итальянском многоцентровом проспективном исследовании BETADECLINE, проведенном для изучения клинических предикторов дисфункции β -клеток у 507 пациентов с СД2, риск β -клеточного стресса (оцениваемый по терциям отношения проинсулин/инсулин) был в 3,8 раза выше на каждый дополнительный 1% исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [22].

В другом недавнем исследовании с участием 818 впервые выявленных пациентов с СД2 индекс НОМА- β был снижен на 23,7% у пациентов с HbA_{1c} = 8–9% и на 62% у пациентов с HbA_{1c} $\geq$ 9% независимо от возраста, пола, индекса массы тела, липидов крови и уровней печеночных ферментов [23].

Интересно, что пагубное влияние данного фактора на β -клетки может быть устранено путем достижения нормогликемии, что показано в эксперименте на клеточной культуре [24].

Что касается избыточного содержания липидов, то, по всей видимости, в основе данного явления лежит увеличение периферической резистентности к инсулину под влиянием гипертриглицеридемии, что косвенно увеличивает нагрузку на β -клетки [25]. Клинических данных о прямом влиянии этого явления на секрецию инсулина практически нет, а имеющиеся подтверждения были в основном получены в исследованиях *in vitro* [26].

Стресс эндоплазматического ретикула и окислительный стресс

Стресс эндоплазматического ретикула возникает, когда значительно увеличенное производство инсулина, необходимое для удовлетворения метаболических потребностей организма, в сочетании с накоплением аномального проинсулина запускает сигнальный каскад развернутого белкового ответа. Вышеупомянутые изменения могут способствовать дисфункции β -клеток и, приобретя хронический характер, приводить к их апоптозу [10, 11]. Посмертные срезы поджелудочной железы пациентов с СД2 показывают повышенную экспрессию генов, связанных со стрессом эндоплазматического ретикула [12].

Кроме того, β -клетки обладают низкой внутренней антиоксидантной активностью, что делает их уязвимыми для окислительного стресса, который затем нарушает биосинтез и секрецию инсулина [13, 14]. В сыворотке крови и островках Лангерганса людей с СД2 отмечается повышение маркеров окислительного стресса, уровни которых обратно коррелируют с показателями секреции инсулина [15].

Хроническое воспаление

Островки поджелудочной железы пациентов с СД2 инфильтрированы иммунными клетками и содержат повышенные уровни провоспалительных цитокинов [17, 18]. Фактор транскрипции NF- κ B и провоспалитель-

ный цитокин интерлейкин-1 β активируются гипергликемией и гиперлипидемией. Накопление провоспалительных агентов тесно связано с нарушением функции β -клеток [19]. Также при хронической гипергликемии и гиперлипидемии увеличивается синтез островкового амилоидного полипептида, который индуцирует высвобождение интерлейкина-1 β , способствующего захвату макрофагов и усилению локального воспаления в островках [16].

Таким образом, нарушение функции β -клеток — это многофакторный процесс, в котором задействовано множество различных звеньев патогенеза СД2. Независимо от индивидуальных особенностей, обуславливающих первичное нарушение, возникает порочный круг, в который включаются все перечисленные патологические процессы.

Современная сахароснижающая терапия и функция β -клеток

Хорошо известно, что β -клетки подвергаются наибольшему метаболическому стрессу и уязвимы для апоптоза в период стойкой гипергликемии в момент клинического начала диабета. Восстановление нормогликемии на этой стадии может защитить функцию β -клеток на долгое время.

На сегодняшний день получено немало доказательств того, что уже имеющаяся дисфункция β -клеток может претерпевать обратное развитие. Недавно было показано, что раннее вмешательство с применением инсулиновой терапии при впервые диагностированном СД2 [27], а также терапия с использованием антагониста интерлейкина [19] и агонистов рецепторов (АР) глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) [29] обладают способностью временно уменьшать дисфункцию β -клеток.

Ниже мы рассмотрим влияние наиболее распространенных сахароснижающих препаратов на функцию β -клеток и их комбинации, оптимальных с точки зрения современных подходов к управлению заболеванием, но при этом способствующих замедлению естественного прогрессирования заболевания.

Препараты, улучшающие чувствительность к инсулину: метформин, тиазолидиндионы

Как уже было упомянуто, одной из основных причин дисфункции β -клеток является их неспособность противостоять выраженной инсулинорезистентности. Исходя из этого утверждения, препараты, влияющие на чувствительность к инсулину, снижают нагрузку на β -клетки и способствуют более стойкому гликемическому контролю, что нашло подтверждение в результатах исследования ADOPT, в котором монотерапия метформином или росиглитазоном приводила к более низкой частоте неудач лечения по сравнению с монотерапией производными сульфонилмочевины [34].

Кроме того, в исследованиях *in vitro* показано протективное действие метформина в отношении островковых клеток крысы и человека в условиях хронической гипергликемии и избыточного содержания липидов, а также его способность ослаблять стресс эндоплазматического ретикулума и передачу проапоптотических сигналов [35, 36]. Тиазолидиндионы также оказывают прямое действие на β -клетки. Инкубация островковых клеток человека с росиглитазоном предотвращала индуцированное свободными жирными кислотами подавление экспрессии мРНК инсулина и восстанавливала стимулированное глюкозой высвобождение инсулина [38].

Производные сульфонилмочевины

Препараты сульфонилмочевины до сих пор являются одним из наиболее часто назначаемых классов сахароснижающих препаратов во всем мире. Препараты первого поколения в настоящее время не применяются.

Благодаря тому что ПСМ повышают чувствительность β -клеток к глюкозозависимому инсулиноотропному пептиду (ГИП), стимуляция секреции инсулина происходит в соответствии с уровнем глюкозы, вследствие чего восстанавливается нормальная кривая инсулиновой секреции, в частности 1-я фаза, необходимая для снижения постпрандиальной гликемии [28], однако в исследованиях *in vitro* для-

тельное использование данного класса препаратов приводило к апоптозу и снижению массы β -клеток (риск дисфункции бета-клеток возрастал примерно в 4 раза) [39–42].

Ингибиторы НГЛТ-2

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа также продемонстрировали небольшой протективный эффект в отношении функции и массы β -клеток в экспериментальных моделях ожирения и СД2 [50, 51], что отчасти подтверждается и данными клинических исследований [52]. В основе данного явления, видимо, лежит уменьшение пагубного влияния хронической гипергликемии, т.к. основная мишень данной группы препаратов в β -клетках отсутствует [50, 51].

Инкретиномиметики

Наиболее важной характеристикой инкретиновых препаратов, вероятно, является усиление секреции инсулина глюкозозависимым образом. Итак, действие инкретиновых препаратов как стимуляторов секреции инсулина более физиологично, чем препаратов сульфонилмочевины. Многочисленные исследования подтверждают, что лечение АР ГПП-1 или ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в виде монотерапии или в комбинации с другими агентами восстанавливает первую фазу инсулинового ответа [46, 47].

ГПП-1 способствует экспрессии мРНК инсулина в β -клетках, что приводит к поддержанию внутриклеточных запасов инсулина и повышению секреторной способности β -клеток [43]. Исследования на моделях СД2 у животных и островковых клетках человека продемонстрировали способность АГ ГПП-1 увеличивать репликацию островковых клеток и ингибировать апоптоз, что приводит к увеличению массы β -клеток [44, 45].

Аналог ГПП-1 эксендин-4 в исследованиях показал способность предупреждать развитие дисфункции и апоптоза β -клеток. Эксендин-4 защищает β -клетки от пальмитата через индукцию шаперона ER BiP и антиапоптотического белка [48], а также снижает индуцированную пальмита-

том активацию проапоптотического стресса [49].

Ранняя инсулинотерапия

Ранее было показано, что снижение нагрузки на β -клетки с помощью краткосрочной инсулинотерапии улучшает их жизнеспособность и позволяет организму пополнять пул секретируемого инсулина [30, 27]. В исследованиях лечение с помощью непрерывной подкожной инфузии инсулина либо интенсивной инсулинотерапии в течение 2 недель позволяло достигать нормогликемии 95–97% пациентов с впервые диагностированным СД2 [27]. После этого нормогликемия сохранялась в течение года у 44–51% пациентов (несмотря на отсутствие дополнительной антидиабетической терапии) по сравнению с 27%, первоначально получившими пероральные сахароснижающие препараты [27]. Было показано, что данный эффект может сохраняться более 2 лет [32].

Очевидно, что устранение пагубного влияния хронической гипергликемии не единственная причина улучшения функции β -клеток на фоне инсулинотерапии. Антилипидотические, противовоспалительные и антиапоптотические свойства инсулина также могут этому способствовать [33].

Таким образом, наиболее перспективными в отношении сохранения функции β -клеток выглядят метформин, инкретиномиметики и ранняя инсулинотерапия.

Согласно современным представлениям, в большинстве случаев следует рассматривать возможность комбинированной терапии. В недавнем клиническом исследовании ранняя комбинированная терапия вилдаглиптином и метформином приводила к более длительному, чем монотерапия метформином, поддержанию целевых значений гликемии у пациентов с впервые диагностированным СД2 [53].

Фиксированная комбинация АР ГПП-1 и гларгина

Как минимум две из наиболее успешных опций для сохранения функции β -клеток могут быть объединены в одну: относительно недавно в арсенале практического врача появи-

лись фиксированные комбинации АР ГПП-1 и инсулина. В РФ наиболее распространена комбинация гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида.

Влияние свободной комбинации гларгина и ликсисенатида на функцию β -клеток СД2 было изучено в небольшом рандомизированном исследовании, которое показало, что данные компоненты обладают комплементарным действием на функцию β -клеток, способствуя увеличению секреции инсулина в первой фазе, а также концентрации инсулина и С-пептида, что, видимо, служит следствием взаимодополняющего действия компонентов комбинации на β -клетку [54].

Влияние фиксированной комбинации АР ГПП-1 и гларгина на функцию β -клеток в настоящее время активно изучается. Так, в июне 2021 г. на ежегодном заседании Американской диабетической ассоциации были представлены результаты многоцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования REMIT,

посвященного оценке вероятности достижения стойкой нормогликемии без сахароснижающей терапии после курсового лечения фиксированной комбинацией ликсисенатида и гларгина 100 ЕД/мл.

Пациенты с недавно диагностированным СД2 были рандомизированы в 2 группы: 12-недельный курс лечения фиксированной комбинацией ликсисенатида и гларгина в сочетании с метформином и изменением образа жизни сравнивался со стандартной терапией диабета в течение того же периода времени. Рецидив после периода нормогликемии определялся как возникновение потребности в сахароснижающей терапии, $\geq 50\%$ уровней капиллярной глюкозы ≥ 10 ммоль/л в течение недели или $HbA_{1c} \geq 6,5\%$.

Терапия фиксированной комбинацией ликсисенатида и гларгина 100 ЕД/мл в сочетании с метформином значительно снижала риск рецидива диабета. Доля участников с нормогликемией без потребности в сахаросни-

жающей терапии была значительно выше в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой через 24 или 36 недель [31].

Заключение

Несмотря на существенное расширение представлений о возможностях управления СД2, до сих пор нет четкого понимания: возможно ли восстановление функции β -клеток и достижима ли ремиссия заболевания? Но уже сегодня есть указания на то, что эффективная комбинация существующих препаратов в дополнение к изменению образа жизни, направленная на снижение рабочей нагрузки β -клеток, важна для сохранения или восстановления секреторной функции и достижения оптимального гликемического контроля на протяжении всей жизни пациентов с СД2.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ludvik B., Nolan J.J., Baloga J., Sacks D., Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetes*. 1995;44:1121–25. Doi: 10.2337/diab.44.9.1121.
- Polonsky K.S. Dynamics of insulin secretion in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(Suppl. 2):S29–S31. Doi: 10.1038/sj.ijo.0801273.
- Ferrannini E., Natali A., Bell P., et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). J Clin Invest*. 1997;100(5):1166–73. Doi: 10.1172/JCI119628.
- Tabak A.G., Jokela M., Akbaraly T.N., et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009;373:2215–21. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60619-X.
- Weir G.C., Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 3):S16–21. Doi: 10.2337/diab.53.suppl_3.s16.
- Brown R.J., Rother K.I. Effects of beta-cell rest on beta-cell function: a review of clinical and preclinical data. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(3 Pt 2):14–22. Doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00272.
- Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab*. 2010;11(5):349–52. Doi: 10.1016/j.cmet.2010.04.009.
- Butler A.E., Janso J., Bonner-Weir S., et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:102–10. Doi: 10.2337/diab.52.1.102.
- Rahier J., Guiot Y., Goebbels R.M., et al. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(Suppl. S4):32–42. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x.
- Halban P.A., Polonsky K.S., Bowden D.W., et al. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1983–92. Doi: 10.1210/jc.2014-1425.
- Eizirik D.L., Cardozo A.K., Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocrinol Rev*. 2008;29:42–61. Doi: 10.1210/er.2007-0015.
- Laybutt D.R., Preston A.M., Akerfeldt M.C., et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50:752–63. Doi: 10.1007/s00125-006-0590-z.
- Tiedge M., Lortz S., Drinkgern J., Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes*. 1997;46:1733–42. Doi: 10.2337/diab.46.11.1733.
- Kruit J.K., Wijesekera N., Fox J.E., et al. Islet cholesterol accumulation due to loss of ABCA1 leads to impaired exocytosis of insulin granules. *Diabetes*. 2011;60:3186–96. Doi: 10.2337/db11-0081.
- Del Guerra S., Lupi R., Marselli L., et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:727–35. Doi: 10.2337/diab.54.3.727.
- Masters S.L., Dunne A., Subramanian S.L., et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nat Immunol*. 2010;11:897–904. Doi: 10.1038/ni.1935.
- Richardson S.J., Wilcox A., Bone A.J., Foulis A.K., Morgan N.G. Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1686–88. Doi: 10.1007/s00125-009-1410-z.
- Boni-Schnetzler M., Thorne J., Parnaud G., et al. Increased interleukin (IL)-1 β messenger ribonucleic acid expression in beta-cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1 β in human islets by glucose and autostimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4065–74. Doi: 10.1210/jc.2008-0396.

19. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A., et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2007;356:1517–26. Doi: 10.1056/NEJMoa065213.
20. Robertson R.P., Harmon J., Tran P.O., Tanaka Y., Takahashi H. Glucose toxicity in β -cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes.* 2003;52:581. Doi: 10.2337/diabetes.52.3.581.
21. Tabak A.G., Jokela M., Akbaraly T.N., et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet.* 2009;373(9682):2215–21. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60619-X.
22. Russo G.T., Giorda C.B., Cercone S., et al. Beta cell stress in a 4-year follow-up of patients with type 2 diabetes: a longitudinal analysis of the BetaDecline Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(6):e3016. Doi: 10.1002/dmrr.3016.
23. Hou X., Liu J., Song J., et al. Relationship of Hemoglobin A1c with β Cell Function and Insulin Resistance in Newly Diagnosed and Drug Naïve Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res.* 2016;2016:8797316. Doi: 10.1155/2016/8797316.
24. Gleason C.E., Gonzalez M., Harmon J.S., Robertson R.P. Determinants of glucose toxicity and its reversibility in the pancreatic islet beta-cell line, HIT-T15. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279:E997–1002. Doi: 10.1152/ajpendo.2000.279.5.E997.
25. Poitout V., Amyot J., Semache M., et al. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801:289–98. Doi: 10.1016/j.bbailp.2009.08.006.
26. Cunha D.A., Hekerman., Cardozo A.K., Bellomo, E., et al. Initiation and execution of lipotoxic ER stress in pancreatic beta-cells. *J Cell Sci.* 2008;121:2308–18. Doi: 10.1242/jcs.026062.
27. Weng J., Li Y., Xu W., et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomized parallel-group trial. *Lancet.* 2008;371:1753–60. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X.
28. Ashcroft F.M., Gribble F.M. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia.* 1999;2(8):903–19. Doi: 10.1007/s001250051247.
29. Bunck M.C., Diamant M., Corner A., et al. One-year treatment with exenatide improves betacell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* 2009;32:762–68. Doi: 10.2337/dc08-1797.
30. Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R., et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319–28. Doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
31. McInnes N., Hall S., et al. 677-P: Remission of Type 2 Diabetes following Intensive Treatment with Insulin Glargine, Lixisenatide, Metformin, and Lifestyle Approaches: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Diabetes.* 2021;70(Supplement 1):677-P. Doi:10.2337/db21-677-P.
32. Xu W., Li Y.B., Deng W.P., Hao Y.T., Weng J.P. Remission of hyperglycemia following intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a long-term follow-up study. *Chinese Med J* 2009;122:2554–59.
33. Retnakaran R., Zinman B. Short-term intensified insulin treatment in type 2 diabetes: long-term effects on beta-cell function. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(Suppl 3):161–66. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01658.x.
34. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427–43. Doi: 10.1056/NEJMoa066224.
35. Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2000;49:735–40. Doi: 10.2337/diabetes.49.5.735.
36. Simon-Szabo L., Kokas M., Mandl J., et al. Metformin attenuates palmitate induced endoplasmic reticulum stress, serine phosphorylation of IRS-1 and apoptosis in rat insulinoma cells. *PLoS One.* 2014;9:e97868. Doi: 10.1371/journal.pone.0097868.
37. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364:1104–15. Doi: 10.1056/NEJMoa1010949.
38. Lupi R., Del Guerra S., Marselli L., et al. Rosiglitazone prevents the impairment of human islet function induced by fatty acids: evidence for a role of PPARgamma2 in the modulation of insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:E560–67. Doi: 10.1152/ajpendo.00561.2002.
39. Russo G.T., Giorda C.B., Cercone S., et al. Factors associated with beta-cell dysfunction in type 2 diabetes: the BETADECLINE study. *PLoS One.* 2014;9(10):e109702. Doi: 10.1371/journal.pone.0109702.
40. Maedler K., Carr R.D., Bosco D., et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:501–6. Doi: 10.1210/jc.2004-0699.
41. UK Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44:1249–58. Doi: 10.2337/diab.44.11.1249.
42. Kahn S.E., Lachin J.M., Zinman B., et al. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on beta-cell function and insulin sensitivity in ADOPT. *Diabetes.* 2011;60:1552–60. Doi: 10.2337/db10-1392.
43. Drucker D.J., Philippe J., Mojsov S., et al. Glucagon-like peptide 1 stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:3434–38. Doi: 10.1073/pnas.84.10.3434.
44. Xu G., Stoffers D.A., Habener J.F., Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes.* 1999;48:2270–76. Doi: 10.2337/diabetes.48.12.2270.
45. Farilla L., Bulotta A., Hirshberg B., et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology.* 2003;144:5149–58. Doi: 10.1210/en.2003-0323.
46. Derosa G., Carbone A., D'Angelo A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and beta-cell function. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:2433–42. Doi: 10.1517/14656566.2012.730519.
47. Ohkura T., Fujioka Y., Sumi K., et al. Sitagliptin improves the impaired acute insulin response during a meal tolerance test in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a small-scale real-world study. *Diabetes Ther.* 2014;5:285–97. Doi: 10.1007/s13300-014-0071-1.
48. Cunha D.A., Ladiere L., Ortis F., et al. Glucagon like peptide-1 agonists protect pancreatic beta-cells from lipotoxic endoplasmic reticulum stress through upregulation of BiP and JunB. *Diabetes.* 2009;58:2851–62. doi: 10.2337/db09-0685.
49. Natalicchio A., Labarbuta R., Tortosa F., et al. Exendin-4 protects pancreatic beta cells from palmitate-induced apoptosis by interfering with GPR40 and the MKK4/7 stress kinase signalling pathway. *Diabetologia.* 2013;56:2456–66. Doi: 10.1007/s00125-013-3028-4.
50. Shimo N., Matsuoka T.A., Miyatsuka T., et al. Short-term selective alleviation of glucotoxicity and lipotoxicity ameliorates the suppressed expression of key beta-cell factors under diabetic conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;467:948–54. Doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.038.
51. Okauchi S., Shimoda M., Obata A., et al. Protective effects of SGLT2 inhibitor luseogliflozin on pancreatic beta-cells in obese type 2 diabetic db/db mice. *Biochem Biophys Res*

Commun. 2016;470:772–82. Doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.109.

52. Rosenstock J., Aggarwal N., Polidori D., et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1232–38. Doi: 10.2337/dc11-1926.

53. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): A 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394:1519–29. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.

54. Meier J.J., Schenker N., Kahle M., et al. Impact of insulin glargine and lixisenatide on β -cell function in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized open-label study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1625–29. Doi: 10.1111/dom.12968.

Поступила / Received: 21.09.2021

Принята в печать / Accepted: 03.10.2021

Автор для связи: Наталья Альбертовна Черникова, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0562-8396>

Corresponding author: Natalia A. Chernikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0562-8396>

ТЕРАПИЯ + ФАРМАТЕКА

Уважаемые читатели! Предлагаем Вам оформить подписку на комплект журналов «Фарматека» и «Терапия» на специальных условиях, непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная, своевременная доставка на самых выгодных условиях.

СПЕЦИАЛЬНОЕ
ПРЕДЛОЖЕНИЕ!

Стоимость на 2022 год:

14 номеров журнала «Фарматека» +
10 номеров журнала «Терапия»

6 300
рублей за комплект

Стоимость подписки на первое полугодие 2022 года:

7 номеров журнала «Фарматека» +
5 номеров журнала «Терапия»

3 500
рублей за комплект

Оформить подписку Вы можете обратившись по телефону:
8(495) 786 25 41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru.

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.



16+ Реклама

bionika media

ФАРМАТЕКА
ТЕРАПИЯ

© Коллектив авторов, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.66-71>

Школа диабета: новый обучающий модуль по помповой инсулинотерапии для пациентов с сахарным диабетом 1 типа

А.В. Лискер, А.Р. Волкова, М.Е. Черная, В.С. Мозгунова, М.Б. Дурдыева
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Отдел эндокринологии НИИ ССЗ НКЦ, Санкт-Петербург, Россия

School of diabetes: new education module on insulin pump for patients with type 1 diabetes mellitus

A.V. Lisker, A.R. Volkova, M.E. Chernaya, V.S. Mozgunova, M.B. Durdyeva
Saint Petersburg State Pavlov Medical University, Department of Endocrinology, Research Institute of Cardiovascular Diseases, Scientific and Clinical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Обоснование. Актуальность исследования обусловлена низкой эффективностью лечения сахарного диабета 1 типа (СД1), несмотря на применение в терапии данного заболевания различных современных дорогостоящих технологий.

Цель исследования: изучить показатели вариабельности гликемии (ВГ) у пациентов с СД1 на помповой инсулинотерапии до и через 12 месяцев после прохождения обучения с применением нового обучающего модуля для повышения эффективности помповой инсулинотерапии.

Методы. Перед обучением (группа 1, n=18) и через 12 месяцев (группа 2, n=18) исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов и показатели ВГ; провели анкетирование.

Результаты. Пациенты в группе 1 хуже, чем в группе 2, использовали возможности инсулиновой помпы – 19,8±2,6 и 27,2±2,43 балла соответственно (p<0,001). До обучения пациенты испытывали значимо больший страх гипогликемии, чем после завершения обучения (71,9±10,5 и 62,4±7,75 балла соответственно, p=0,004). Уровень HbA_{1c} в группе 1 был значимо выше, чем в группе 2, и составил 7,38±1,12% и 6,71±0,54% соответственно, p=0,028. Индекс постприандиальной гликемии (MAGE) был значимо ниже после прохождения обучения – в группе 1 он составил 3,62 [2,65; 4,77], в группе 2 – 2,44 [2,2; 2,86] ммоль/л (p=0,006). Индекс лабильности гликемии (LI) также был значимо выше в группе 1, чем в группе 2, – 12,0 [8,35; 27,3] и 12,0 [8,35; 27,3] ммоль/л²/ч соответственно, p=0,041.

Выводы. Уровень HbA_{1c}, индекс постприандиальной гликемии MAGE и индекс лабильности гликемии LI у пациентов с СД1 на помповой инсулинотерапии были значимо ниже (p=0,028, p=0,006, p=0,041 соответственно) после обучения в школе диабета с использованием модуля по помповой инсулинотерапии. После прохождения обучения пациенты значимо лучше использовали возможности инсулиновой помпы (p<0,001) и испытывали значимо меньший страх гипогликемии по шкале HFS-II (p=0,004).

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, инсулиновая помпа, вариабельность гликемии, обучение пациентов

Для цитирования: Лискер А.В., Волкова А.Р., Черная М.Е., Мозгунова В.С., Дурдыева М.Б. Школа диабета: новый обучающий модуль по помповой инсулинотерапии для пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Фарматека. 2021;28(12):66–71. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.66-71

Background. The relevance of the study is determined by the low efficiency of treatment of type 1 diabetes mellitus (T1DM) despite the use of various modern expensive technologies.

Objective. Evaluation of the glycemic variability (GV) in T1DM patients on insulin pump therapy before and 12 months after training with the use of a new education module to increase the effectiveness of insulin pump therapy.

Methods. Patients before training (group 1, n=18) and 12 months after (group 2, n=18) underwent determination of the glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level, GV parameters, and questionnaire survey.

Results. Patients in group 1 used the capabilities of the insulin pump worse than in group 2 – 19.8±2.6 and 27.2±2.43 points, respectively (p<0.001). Before training, patients experienced a significantly greater fear of hypoglycemia than after completion of training (71.9±10.5 and 62.4±7.75 points, respectively, p=0.004). The HbA_{1c} level in group 1 was significantly higher than in group 2 and amounted to 7.38±1.12% and 6.71±0.54%, respectively, p=0.028. The postprandial glycemic index (MAGE) was significantly lower after training – in group 1 it was 3.62 [2.65; 4.77] mmol/L, in group 2 – 2.44 [2.2; 2.86] mmol/L (p=0.006). The glycemic lability index (LI) was also significantly higher in group 1 than in group 2 – 12.0 [8.35; 27.3] and 12.0 [8.35; 27.3] mmol/L²/h, respectively, p=0.041.

Conclusion. The HbA_{1c} level, the postprandial glycemic index (MAGE) and the glycemic lability index (LI) in T1DM patients on insulin pump therapy after enrolling in school of diabetes using education module on insulin pump therapy were significantly lower (p=0.028, p=0.006, p=0.041, respectively). After completing the training, patients used the capabilities of the insulin pump significantly better (p<0.001) and experienced significantly less fear of hypoglycemia according to the HFS-II scale (p=0.004).

Keywords: type 1 diabetes mellitus, insulin pump, glycemic variability, patients' education

For citations: Lisker A.V., Volkova A.R., Chernaya M.E., Mozgunova V.S., Durdyeva M.B. School of diabetes: new education module on insulin pump for patients with type 1 diabetes mellitus. Farmateka. 2021;28(12):66–71. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.66-71

Введение

Ключевой компонент в лечении сахарного диабета 1 типа (СД1) — инсулинотерапия, главной целью которой является имитация физиологического ритма секреции инсулина [1]. «Эпидемический» масштаб распространения СД, отсутствие долгосрочного достижения терапевтических целей, большие экономические затраты на его лечение диктуют необходимость разработки и внедрения новых подходов к управлению СД [2].

В настоящее время существуют различные технологии, способствующие повышению эффективности лечения СД1 — помповая инсулинотерапия (ПИТ), непрерывное мониторирование гликемии, современные препараты инсулина. Тем не менее, по данным Федерального регистра сахарного диабета, в России лишь 34% пациентов с СД1 достигли целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в 2017 г. [3]. В настоящее время в мире около 20% пациентов с СД1 используют ПИ [1]. К преимуществам постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) можно отнести улучшение гликемического контроля [4], уменьшение вариабельности гликемии (ВГ), снижение суточных доз инсулина и повышение качества жизни. В последние десятилетия активно исследуются различные показатели ВГ как критерий оценки эффективности гликемического контроля. В настоящее время целью для пациентов с СД1 является нахождение гликемии в целевом диапазоне значений (4,0–10,0 ммоль/л) более 70% времени. Однако в отсутствие необходимых знаний о работе инсулиновой помпы и правилах ее использования результаты лечения могут быть сопоставимыми или несколько хуже, чем при использовании шприц-ручек [5, 6, 7]. Согласно данным исследования ВГ в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова [8], ПИТ не имела значимых преимуществ в контроле гликемии по сравнению с множественными инъекциями инсулина с применением шприц-ручек (МИИ), вероятнее всего, из-за неполноценного использования пациентами возможностей ПИТ. Причины могут заключаться в недостаточном обучении пациентов, отсут-

ствии навыков применения многоволновых болюсов. Согласно данным J.C. Pickup [9], достижение оптимального гликемического контроля возможно при хорошем обучении пациентов. Неудовлетворительный уровень HbA_{1c} до ППИИ, редкие визиты к врачу, страх гипогликемических состояний служат предиктором недостижения пациентами гликемических целей [10, 11]. В настоящее время нет единого мнения относительно выбора метода введения инсулина (МИИ или ППИИ) для каждого пациента с СД1, т.к. большинство исследований, сравнивавших МИИ с ППИИ, были относительно непродолжительными [12].

Терапевтическое обучение больных остается важнейшим и обязательным элементом безопасного и эффективного лечения СД. По данным профессора А.Ю. Майорова и соавт., для повышения эффективности обучения возможно применение различных новых методов [13]. Структурированные образовательные и обучающие программы доказали свою эффективность в достижении хорошего гликемического контроля [2, 14–16]. Большая часть времени в процессе обучения должна быть посвящена практической отработке навыков, необходимых для управления гликемией [17]. В исследовании Z. Mouslech et al. [18] преимущества были у обучающих программ, в ходе которых пациент чаще обращался к врачу, в т.ч. посредством сети Интернета.

Таким образом, представляется актуальным оценить эффективность нового модуля по ПИТ в структуре обучающих программ для пациентов с СД1. Представляется крайне важной возможность двусторонней коммуникации между пациентом и врачом для повышения эффективности обучения ПИТ.

Цель исследования: изучить показатели ВГ у пациентов с СД1 на ПИТ до и через 12 месяцев после прохождения обучения в школе диабета с применением нового обучающего модуля с возможностью двусторонней коммуникации между врачом и пациентом для повышения эффективности ПИТ.

Методы

В исследование были включены 18 пациентов с СД1 на терапии методом ППИИ, из них 2 (11,1%) мужчин и 16 (88,9%) женщин — группа 1. В ходе госпитализации все пациенты прошли опрос по применению дополнительных возможностей инсулиновой помпы «Приверженность лечению у больных сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии». Анкета включает 11 вопросов, ответы оцениваются в баллах. Максимально в данной анкете возможно набрать 39 баллов, результаты опроса соответствуют одной из 3 градаций: 0–14 баллов — недостаточная мотивация или уровень знаний респондента в использовании инсулиновой помпы, 15–27 баллов — неполное использование возможностей инсулиновой помпы, 28–39 баллов — активное использование респондентом возможностей помповой инсулинотерапии.

Опрос по оценке уровня страха гипогликемии (Hypoglycemic Fear Scale-II, HFS-II) был переведен на русский язык и включил 2 шкалы: шкалу для оценки изменений поведения пациента для предотвращения гипогликемии (15 вопросов) и шкалу эмоциональной реакции на гипогликемию (18 вопросов). Ответ на каждый вопрос пациент дает в баллах (от 1 до 5) в зависимости от выраженности симптомов, максимальное количество баллов — 165. Анкеты были одобрены к применению на заседании Локального этического комитета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Все пациенты проходили обучение в школе диабета с применением нового обучающего модуля по ПИТ с возможностью двусторонней коммуникации между врачом и пациентом. Модуль включил два индивидуальных занятия по 60 минут и одно занятие в группе из 2–3 пациентов с врачом-эндокринологом. На занятиях обсуждались технические характеристики и принципы работы инсулиновой помпы, особенности базальной подачи инсулина, особенности применения многоволновых болюсов, сроки замены инфузионных систем, способы проверки коэффициентов и базальной скорости подачи инсулина, особенности перехода с инсулиновой помпы

Таблица 1. Результаты опроса «Приверженность лечению пациентов с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии» и опроса об уровне страха гипогликемии Hypoglycemia Fear Scale-II у пациентов до прохождения обучения ПИТ и через 12 месяцев после его завершения

Анкета	Группа 1 – до обучения (n=18)	Группа 2 – после обучения (n=18)	Значимость различий
Приверженность лечению пациентов с СД1 на ПИТ (баллов)	19,8 ± 2,6	27,2 ± 2,43	p<0,001
Опрос об уровне страха гипогликемии Hypoglycemia Fear Scale-II (баллов)	71,9 ± 10,5	62,4 ± 7,75	p=0,004

на терапию шприц-ручками в случае поломки устройства. Возможность двусторонней коммуникации с врачом посредством СМС-сообщений или сети Интернета была предоставлена всем пациентам как в ходе обучения, так и после его окончания.

Спустя 12 месяцев после завершения обучения пациенты были вызваны для повторной госпитализации и оценки показателей ВГ, повторного прохождения опросов и коррекции терапии. Таким образом, была сформирована группа 2, включившая 18 пациентов, которые спустя 12 месяцев прибыли для контрольного обследования. Изучаемые показатели анализировались исходно и спустя 12 месяцев после завершения обучения.

Исследовались уровень HbA_{1c} всех пациентов, а также показатели ВГ, кроме того, пациенты проходили повторное анкетирование. В исследовании учитывались наиболее часто используемые индексы ВГ: стандартное отклонение (standart deviation [SD]), индекс постпрандиальной гликемии (mean amplitude of glycemic excursions [MAGE]), индекс внутрисуточной лабильности гликемии (continuous overall net glycemic action [CONGA]), скорость изменения гликемии (mean absolute glucose [MAG]), индекс лабильности гликемии (lability index [LI]) и время нахождения гликемии в диапазоне целевых значений (time in range [TIR]).

Индексы ВГ рассчитывались по данным непрерывного мониторингирования

глюкозы с использованием системы iPro-2, Medtronic. Исследование уровня HbA_{1c} производилось иммунохимическим методом. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 13.3 for Windows, за критический уровень значимости был принят p<0,05.

Результаты

Группа 1 включала 2 (11,1%) мужчин и 16 (88,9%) женщин. Возраст пациентов был от 22 лет до 61 года и составил в среднем 31,4 ± 9,88 года. Длительность СД была от 1 до 26 лет и составила в среднем 14,2 ± 7,85 года. Уровень HbA_{1c} был от 5,4 до 10,1% и в среднем составил 7,38 ± 1,12%. Доля пациентов с целевым уровнем HbA_{1c} составила 33,3% (n=6). ВГ в данной группе была выше значений, рекомендованных для лиц без нарушения углеводного обмена (по литературным данным) [19–21].

Спустя 12 месяцев после завершения обучения пациенты были вызваны для повторной госпитализации. Таким образом, была сформирована группа 2, включившая 18 пациентов после прохождения обучения. Возраст пациентов был от 24 лет до 61 года и составил в среднем 32,6 ± 9,65 года. Длительность СД была от 3 до 27 лет и составила в среднем 15,4 ± 7,69 года. Уровень HbA_{1c} был от 5,0 до 7,4% и в среднем составил 6,71 ± 0,53%. Доля пациентов с целевым уровнем HbA_{1c} составила 61% (n=11). В ходе первичной госпи-

тализации и после выписки из стационара возможностью двусторонней коммуникации с врачом воспользовались четыре пациента. Результаты опроса «Приверженность лечению пациентов с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии» и опроса об уровне страха гипогликемии Hypoglycemia Fear Survey-II изложены в табл. 1.

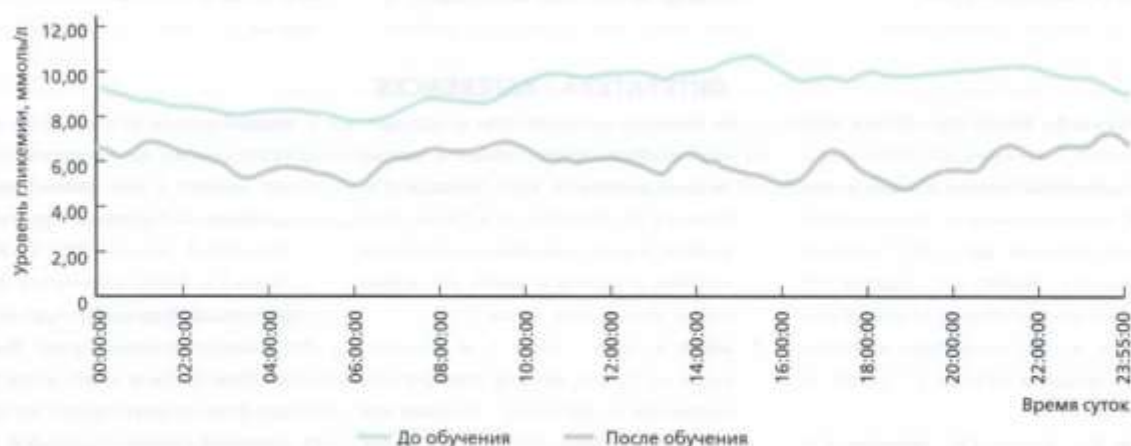
Как видно из представленных данных, после прохождения обучения ПИТ наблюдалась значимая положительная динамика в применении пациентами возможностей инсулиновой помпы. В группе 1 средний уровень приверженности лечению соответствовал градации «неполное применение возможностей инсулиновой помпы». В группе 2 средний уровень приверженности лечению соответствовал градации «активное использование возможностей ПИТ» (p<0,001). По результатам опроса об уровне страха гипогликемии Hypoglycemia Fear Survey-II уровень страха гипогликемических состояний после обучения составил в среднем 62,4 ± 7,75 балла – таким образом, наблюдалась значимая положительная динамика в виде уменьшения страха гипогликемических состояний (p=0,004). Результаты исследования показателей ВГ в исследуемых группах изложены ниже (табл. 2).

Как видно из представленных данных, по большинству показателей ВГ на фоне прохождения обучения отмечается положительная динамика и тенденция к улучшению. Показатели

Таблица 2. Показатели ВГ у пациентов до прохождения обучения ПИТ и через 12 месяцев после его завершения

Показатель	Группа 1 – до обучения (n=18)	Группа 2 – после обучения (n=18)	Значимость различий
SD (ммоль/л)	2,25 [1,65; 3,2]	1,8 [1,27; 2,35]	p=0,069
MAGE (ммоль/л)	3,62 [2,65; 4,77]	2,44 [2,2; 2,86]	p=0,006
CONGA (ммоль/л)	2,05 [1,53; 3,08]	1,59 [1,42; 2,46]	p=0,052
MAG ((ммоль/л)/ч)	1,2 [0,98; 1,89]	1,02 [0,93; 1,27]	p=0,620
LI ((ммоль/л) ² /ч)	12,0 [8,35; 27,3]	9,12 [8,11; 11,9]	p=0,041
TIR (%)	64,0 [50,0; 75,8]	73,5 [68,0; 86,0]	p=0,059
HbA _{1c} (%)	7,38 ± 1,12	6,71 ± 0,54	p=0,028

Рис. Средние уровни гликемии в течение суток у пациентов с СД1 на ПИТ до прохождения обучения (группа 1) и спустя 12 месяцев после завершения обучения (группа 2)



MAGE, который в большей степени характеризует уровень постпрандиальной гликемии, и индекс лабильности гликемии LI имели высокосignимые различия по сравнению с исходным уровнем (на фоне обучения значимо уменьшились; $p=0,006$ и $p=0,041$ соответственно). Была выявлена тенденция к увеличению времени в целевом диапазоне (TIR) после прохождения обучения, однако критический уровень значимости различий не был достигнут ($p=0,059$). Наблюдалось значимое уменьшение уровня HbA_{1c} — с $7,38 \pm 1,12\%$ среди пациентов в группе 1 до $6,71 \pm 0,54\%$ в группе 2, $p=0,028$. После завершения обучения 72% пациентов ($n=13$) имели целевой уровень TIR >70%.

Колебания уровней гликемии по данным непрерывного мониторингирования глюкозы системой iPro-2 до прохождения обучения в школе диабета и спустя 12 месяцев после его завершения представлены на рисунке.

Обсуждение результатов

Терапевтическое обучение пациентов с СД имеет доказанное положительное влияние на приверженность больных лечению и на уровень их гликемического контроля. Применение обучающего модуля по ПИТ как компонента школы диабета способствует повышению эффективности дорогостоящей ПИТ. Среди пациентов, прошедших обучение, наблюдалась значи-

мая положительная динамика уровня HbA_{1c} ($p=0,028$). Значимо уменьшился и показатель вариабельности гликемии MAGE, отражающий постпрандиальные уровни гликемии. Вероятно, положительная динамика показателей гликемического контроля связана с более высокой мотивацией пациентов, пониманием гликемических целей и способов их достижения. После прохождения обучения пациенты отмечали появление новых знаний, несмотря на то что уже неоднократно проходили обучение в школе диабета и имели определенный опыт применения ПИТ (в среднем 2,5 года).

Вероятно, обучающие мероприятия по ПИТ следует повторять каждые 2–3 года. Также вклад в улучшение гликемического контроля вносит полноценное использование пациентами различных видов болюсного введения инсулина, временной базальной скорости — опций, которые обеспечивают большую гибкость инсулинотерапии при применении инсулиновой помпы.

Согласно результатам опроса «Приверженность лечению пациентов с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии» спустя 12 месяцев после обучения уровень применения пациентами возможностей ПИТ был значимо выше, чем до обучения.

Представляется важной тенденция к уменьшению уровня страха гипогликемических состояний пациентов

(по шкале HFS-II) после прохождения обучения. Известно, что страх гипогликемии негативно влияет на гликемический контроль пациентов (высокий уровень страха ассоциирован с более высоким уровнем HbA_{1c} [22]). Страх гипогликемии лимитирует физическую активность пациентов, подавляет их эмоциональное состояние, по некоторым данным, он ассоциируется с употреблением более калорийной пищи [11]. Снижение уровня страха гипогликемии у больных СД1 в определенной степени способствует улучшению гликемического контроля пациентов.

Выводы

1. Уровень HbA_{1c} у пациентов с СД1 на ПИТ после обучения в школе диабета с использованием модуля по ПИТ был значимо ниже ($p=0,028$).
2. Показатель вариабельности гликемии MAGE, отражающий постпрандиальные пики гликемии и индекс лабильности гликемии LI были значимо ниже у пациентов с СД1 на ПИТ после прохождения обучения с использованием модуля по ПИТ ($p=0,006$ и $p=0,041$ соответственно).
3. После прохождения обучения в школе диабета пациенты значимо лучше использовали возможности инсулиновой помпы по результатам опроса «Приверженность лечению у пациентов с СД1 на помповой инсулинотерапии» ($p<0,001$).

4. После прохождения обучения в школе диабета уровень страха гипогликемии по шкале HFS-II был значимо ниже, чем до обучения ($p=0,004$).

Источник финансирования. Государственное бюджетное финансирование.

Funding. State budget financing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стотикова О.В., Малкох А.В., Логачев М.Ф. Клиническая и экономическая эффективность использования современных алгоритмов помповой инсулинотерапии в педиатрической практике. *Лечащий врач*. 2019;12:26–30. [Stotikova O.V., Malkoch A.V., Logachev M.F. Clinical and economic efficiency of using modern algorithms of pump insulin therapy in pediatric practice. *Lechashchii vrach*. 2019;12:26–30. (In Russ.)]
2. Аметов А.С., Валитов Б.И., Черникова Н.А. Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее. *Сахарный диабет*. 2012;1(15):71–77. [Ametov A.S., Valitov B.I., Chernikova N.A. Therapeutic training of patients: past, present, and future. *Sakharnyi diabet*. 2012;1(15):71–77. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/2072-0351-5982.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;3(21):144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal register of diabetes mellitus; status 2017. *Sakharnyi diabet*. 2018;3(21):144–59. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM9686.
4. Hermanides J., Nørgaard K., Bruttomesso D., et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA1c in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2011;28(10):1158–67. Doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03256.x.
5. Ибрагимова Л.И. Оценка эффективности программы обучения больных сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии. Дисс. канд. мед. наук (Автореферат). 2014. [Ibragimova L.I. Evaluation of the effectiveness of the training program for patients with type 1 diabetes on pump insulin therapy. Diss. Cand. of Med. Sciences (Abstract). 2014. (In Russ.)].
6. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. М., 2014. [Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Filippov Yu.V., et al. Federal clinical guidelines for pump insulin therapy and continuous monitoring of glycemia in patients with diabetes mellitus. Moscow, 2014. (In Russ.)].
7. Melmer A., Zuger T., Pottler T., et al. Glycemic Control and Glycemic Variability Before and After Hypoglycemia in Patients with T1D Treated with MDI or CSII. *Diabetes*. 2019;1(68):961–P. Doi: 10.2337/db19-961-P.
8. Волкова А.Р., Черная М.Е., Лискер А.В. и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 1 на разных видах инсулинотерапии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(3):38–43. Doi: 10.24411/2304-9529-2019-13004 [Volkova A.R., Chernaya M.E., Lisker A.V., et al. Variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus on different types of insulin therapy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2019;8(3):38–43. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2304-9529-2019-13004.
9. Pickup J.C. Is insulin pump therapy effective in Type 1 diabetes? *Diabet Med*. 2019;36(3):269–78. Doi: 10.1111/dme.13793.
10. Orr C.J., Hopman W., Yen J.L., Houlden R.L. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(1):49–54. Doi: 10.1089/dia.2014.0131.
11. Martyn-Nemeth P., Quinn L., Penckofer S., et al. Fear of hypoglycemia: Influence on glycemic variability and self-management behavior in young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31(4):735–41. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.12.015.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:1–193.
13. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Мотовилин О.Г. и др. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода. *Сахарный диабет*. 2011;1:46–50. [Mayorov A.Yu., Surkova E.V., Motovilin O.G., et al. Diabetes education: synthesis of evidence-based medicine and psychological approach. *Sakharnyi diabet*. 2011;1:46–50. (In Russ.)].
14. Мотовилин О.Г., Шлишкова Ю.А., Суркова Е.В. Рациональный и эмоциональный компоненты отношения к болезни пациентов с сахарным диабетом 1 типа: взаимосвязь с психологическим благополучием. *Сахарный диабет*. 2014;3:60–9. [Motovilin O.G., Shishkova Yu.A., Surkova E.V. Rational and emotional components of the attitude to the disease of patients with type 1 diabetes: the relationship with psychological well-being. *Sakharnyi diabet*. 2014;3:60–9. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM2014360-69.
15. Gazzaruso C., Fodaro M., Coppola A. Structured therapeutic education in diabetes: is it time to re-write the chapter on the prevention of diabetic complications? *Endocrine*. 2016;53(2):347–49. Doi: 10.1007/s12020-016-0947-0.
16. Greenwood D., Gee R., Fatkin K., Peeples M. A Systematic Review of Reviews Evaluating Technology-Enabled Diabetes Self-Management Education and Support. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(5):1015–27. Doi: 10.1177/1932296817713506.
17. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov, 9th issue (supplemented). M., 2019. (In Russ.)].
18. Mouslech Z., Somali M., Sarantis L., et al. Significant effect of group education in patients with diabetes type 1. 2018;17(3):397–403. Doi: 10.1007/s42000-018-0054-0.
19. Hill N., Oliver N., Choudhary P., et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;9(13):921–28. Doi: 10.1089/dia.2010.0247.
20. Mazze R., Strock E., Wesley D., et al. Characterizing Glucose Exposure for Individuals with Normal Glucose Tolerance Using Continuous Glucose Monitoring and Ambulatory Glucose Profile Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2008;3(10):149–59. Doi: 10.1089/dia.2007.0293.
21. Nomura K., Saitoh T., Kim G., Yamanouchi T. Glycemic Profiles of Healthy Individuals with Low Fasting Plasma Glucose and HbA1c. *ISRN*

Endocrinology. 2011;2011:435047. Doi: 10.5402/2011/435047.

22. Волкова А.Р., Черная М.Е., Мозгунова В.С. и др. Вклад вариабельности гликемии и страха гипогликемических состояний в контроль

сахарного диабета 1 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):324–28. [Volkova A.R., Chernaya M.E., Mozgunova V.S., et al. Contribution of glycemic variability and fear of hypoglycemic conditions to the control of type 1 diabetes. RMZh.

Meditsinskoe obozrenie. 2020;4(6):324–328. (In Russ.). Doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-324-328.

Поступила / Received: 24.05.2021

Принята в печать / Accepted: 30.06.2021

Автор для связи: Анна Ральфовна Волкова, д.м.н., профессор, рук. отдела эндокринологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; volkovaa@mail.ru

Corresponding author: Anna R. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Saint Petersburg State Pavlov Medical University, Saint Petersburg, Russia; volkovaa@mail.ru

ORCID:

Лискер А.В., <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>

Волкова А.Р., <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>

Черная М.Е., <https://orcid.org/0000-0001-6567-6990>

Мозгунова В.С., <https://orcid.org/0000-0002-0841-3438>

Дурдыева М.Б., <https://orcid.org/0000-0003-2944-1363>

ПОДПИСКА

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость
подписки на 2022 год:

1 200
рублей

Оформить подписку Вы можете на сайте **www.bionika-media.ru** или обратившись по телефону: **8(495) 786-25-41** и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК



Реклама

bionika media

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

© П.Б. Шорохова, В.Л. Баранов, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.72-79>

Дифференцированный подход к терапии метформином при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа с позиции фармакогенетики

П.Б. Шорохова, В.Л. Баранов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра эндокринологии
им. акад. В.Г. Баранова, Санкт-Петербург, Россия

Differentiated approach to metformin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus from the perspective of pharmacogenetics

P.B. Shorokhova, V.L. Baranov

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Department of Endocrinology n.a. Academician V.G. Baranov,
Saint Petersburg, Russia

Обоснование. Метформин остается препаратом первой линии терапии при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа (СД2). Было показано, что общие генетические варианты влияют на гликемический ответ при применении метформина, что объясняет до 34% вариабельности снижения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на фоне лечения данным препаратом. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить влияние вариантов *KCNJ11* rs5219 и *TCF7L2* rs7903146 на индивидуальный терапевтический эффект метформина и определить значение результатов генотипирования по данным полиморфизмам при разработке дифференцированного подхода к терапии пациентов с впервые выявленным СД2.

Цель исследования: изучить роль полиморфных вариантов rs5219 гена *KCNJ11* и rs7903146 гена *TCF7L2* в индивидуальном ответе пациентов с впервые выявленным СД2 на терапию метформином.

Методы. В проспективное когортное исследование были включены 77 больных с впервые выявленным СД2, получавших стартовую терапию метформином. Динамика основных показателей гликемического контроля и индекса массы тела (ИМТ) оценивалась на протяжении 6 месяцев лечения. Все пациенты были генотипированы по полиморфизмам rs5219 (C>T) гена *KCNJ11* и rs7903146 (C>T) гена *TCF7L2* с использованием методики полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. После 6 месяцев лечения метформином вариант *KCNJ11* rs5219 был связан со значительно большим снижением ИМТ, уровня глюкозы крови натощак и HbA_{1c} у лиц с впервые диагностированным СД2 ($p < 0.05$). Не установлено ассоциации между носительством полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* и индивидуальным ответом на метформин в исследуемой когорте пациентов.

Заключение. Наши результаты показывают, что пациенты с впервые выявленным СД2, имеющие полиморфизм rs5219 в гене *KCNJ11*, более восприимчивы к терапии метформином, чем носители дикого генотипа. Данных за влияние полиморфизма rs7903146 в гене *TCF7L2* на терапевтический эффект метформина у пациентов с впервые диагностированным СД2 не получено.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, генетические полиморфизмы, ген *KCNJ11*, ген *TCF7L2*, фармакологический ответ, персонализированная лекарственная терапия

Для цитирования: Шорохова П.Б., Баранов В.Л. Дифференцированный подход к терапии метформином при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа с позиции фармакогенетики. Фарматека. 2021;28(12):72–79. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.72-79

Background. Metformin remains the first-line drug for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). It has been shown that common genetic variants affect the glycemic response to metformin, which explains up to 34% of the variability in the decrease in glycated hemoglobin (HbA_{1c}) during treatment with this drug. Further studies are required to clarify the effect of the *KCNJ11* rs5219 and *TCF7L2* rs7903146 variants on the individual therapeutic effect of metformin and to determine the significance of genotyping results for these polymorphisms in the development of a differentiated approach to therapy in patients with newly diagnosed T2DM.

Objective. Evaluation of the role of *KCNJ11* rs5219 and *TCF7L2* rs7903146 polymorphisms in the formation of an individual response to metformin therapy in patients with newly diagnosed T2DM.

Methods. The prospective cohort study included 77 patients with newly diagnosed T2DM who received initial metformin therapy. The dynamics of the main indicators of glycemic control and body mass index (BMI) was assessed over 6 months of treatment. All patients were genotyped for the *KCNJ11* rs5219 (C>T) and *TCF7L2* rs7903146 (C>T) polymorphisms using the real-time polymerase chain reaction technique.

Results. After 6 months of metformin treatment, the *KCNJ11* rs5219 variant was associated with significantly greater reductions in BMI, fasting blood glucose, and HbA_{1c} in newly diagnosed T2DM ($P < 0.05$). No association was found between the carriage of the *TCF7L2* rs7903146 polymorphism and the individual response to metformin in the studied cohort of patients.

Conclusion. Our results show that patients with newly diagnosed T2DM with the *KCNJ11* rs5219 polymorphism are more susceptible to metformin therapy than carriers of the wild genotype. No data have been obtained on the effect of the *TCF7L2* rs7903146 polymorphism on the therapeutic effect of metformin in patients with newly diagnosed T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metformin, genetic polymorphisms, *KCNJ11* gene, *TCF7L2* gene, pharmacological response, personalized drug therapy

For citations: Shorokhova P.B., Baranov V.L. Differentiated approach to metformin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus from the perspective of pharmacogenetics. *Farmateka*. 2021;28(12):72–79. (In Russ.). doi: 10.18565/farmateka.2021.12.72-79

Введение

Одной из серьезнейших общемировых проблем современной медицины, актуальной для всех стран и социальных групп населения, по-прежнему остается сахарный диабет (СД) [1]. Стремительный рост заболеваемости СД определяется прежде всего увеличением числа пациентов с СД 2 типа (СД2). В последние годы отмечается повышение доли лиц с впервые диагностированным СД2 среди лиц молодого и среднего возраста, для которых максимально быстрое достижение компенсации углеводного обмена и поддержание стойкой нормогликемии на протяжении длительного времени имеет крайне высокую значимость в плане прогноза заболевания.

Спектр терапевтических опций при СД2 в последние годы существенно расширился за счет появления новых классов сахароснижающих препаратов и новых представителей внутри каждого класса. Однако, согласно национальным и международным клиническим рекомендациям, метформин остается препаратом выбора при инициации фармакотерапии у лиц с впервые диагностированным СД2 [2, 3]. Анализ структуры медикаментозной антидиабетической терапии в Российской Федерации позволяет говорить о том, что метформин является наиболее часто назначаемым в варианте монотерапии сахароснижающим препаратом (ССП), доля которого составляет 69,5% [4]. Несмотря на столь широкое применение данного лекарственного средства (ЛС), в реальной клинической практике наблюдается значительная вариабельность фармакологического эффекта метформина и с точки зрения его антигипергликемического действия, и при оценке частоты развития побочных эффектов терапии. Так, примерно трети пациентов исходно не удается достичь целевых показателей компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии метформином, а

у части больных с течением времени наблюдается потеря первично достигнутого гликемического контроля [5]. В то же время 5–10% пациентов требуется полная отмена препарата в связи с развитием выраженных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Причины наблюдаемой значительной вариабельности ответа на терапию метформином заключаются в сложном взаимодействии многих небιологических и биологических факторов [6]. Среди биологических факторов особый интерес представляют факторы генетические — точечные однонуклеотидные замены (ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы) в определенных генах, определяющие генетически обусловленный вклад в индивидуальный фармакологический ответ [7].

Первоначальные исследования в области фармакогенетики метформина были сфокусированы на генах-кандидатах, кодирующих молекулы белков-переносчиков, определяющих индивидуальную фармакокинетику препарата. В частности, при изучении полиморфизмов генов *SLC22A1* (rs622342) и *SLC47A1* (rs2289669), кодирующих соответственно транспортер органических катионов OCT1 и транспортер с множественной лекарственной и токсинной экструзией MATE1, были получены результаты, убедительно свидетельствующие о влиянии данных полиморфных вариантов на восприимчивость к терапии метформином в когортах пациентов с впервые выявленным СД2 [8, 9].

За последние 10 лет применение методологии полногеномного поиска ассоциаций (GWAS — Genome-Wide Association Studies) позволило выявить множественные регионы, ассоциированные с риском развития СД2, клиническими фенотипами и ответом на терапию различными ССП. Полиморфизмы генов *KCNJ11*

и *TCF7L2* привлекают особое внимание исследователей, поскольку было показано, что они имеют принципиальное значение в патогенезе СД2 и могут модифицировать эффекты многих антидиабетических лекарственных средств.

Ген *KCNJ11* локализуется на коротком плече 11-й хромосомы (11p15.1) и кодирует субъединицу Kir6.2 АТФ-зависимых калиевых каналов, опосредующих гомеостаз глюкозы [10]. Полиморфный маркер rs5219 в гене *KCNJ11* связан с риском развития СД2 во многих популяциях Европы и Восточной Азии [11]. Исследования в области влияния ОНП rs5219 (C>T) в гене *KCNJ11* на терапевтический эффект метформина долгое время были ограничены рамками работ, посвященных профилактике СД, в ходе которых были подтверждены гипотезы о нарушении секреции инсулина и сниженном профилактическом эффекте метформина при носительстве вариантного аллеля Т [12]. Позднее в исследовании И.А. Лапик и соавт., включившем 120 пациенток с СД2 и ожирением, была выявлена ассоциация между полиморфным генотипом ТТ по локусу rs5219 и достоверно более низким уровнем глюкозы крови, а также более выраженным снижением массы тела после применения 2000 мг метформина [13].

Ген *TCF7L2* локализован в регионе 10q25.3 и кодирует транскрипционный фактор 7, подобный второму фактору (ранее известному как Tcf4) сигнального пути Wnt, реализующего передачу сигнала с поверхности клетки в ядерную ДНК. Установлено, что эффекторы сигнального пути Wnt могут опосредовать функцию и экспрессию рецепторов инкретиновых гормонов, контролировать экспрессию гена проглюкагона, регулировать скорость превращения проинсулина в инсулин [14]. Полиморфный маркер

rs7903146 (C>T) в гене *TCF7L2* определяет нарушение глюкозо-стимулированной секреции инсулина и является самым сильным генетическим фактором риска, ассоциированным с СД2 в различных этнических группах [15]. Результаты масштабного исследования GoDARTS (2007) позволили установить, что полиморфный аллель T rs7903146 гена *TCF7L2* был связан с повышенным риском неэффективности лечения сульфонилмочевинной, но не оказывал влияния на терапевтический ответ пациентов, получавших метформин [16]. С другой стороны, в работе отечественных авторов анализ результатов терапии метформином 38 детей с метаболическим синдромом и ожирением показал более выраженное снижение массы тела и нормализацию углеводного обмена у пациентов с генотипом СТ по полиморфному локусу rs7903146 гена *TCF7L2* [17]. S. Srinivasan et al. в экспериментальном исследовании, посвященном изучению генетики острого ответа на метформин и глипизид у лиц без диабета, обнаружили, что вариант rs7903146 (C>T) в факторе транскрипции *TCF7L2* ассоциировался с большим снижением уровня глюкозы натощак после приема метформина [18]. Следующее исследование, предпринятое в 2019 г., выявило позитивное влияние носительства полиморфного варианта rs7903146 гена *TCF7L2* на маркеры инсулинорезистентности и гликемического ответа 86 пациентов с недавно диагностированным СД2 в течение первого года лечения метформином [19].

Таким образом, представленные в мировой научной литературе данные свидетельствуют о том, что имеется связь между восприимчивостью к метформину и ОНП генов, кодирующих структурные субъединицы калиевых каналов и транскрипционный фактор *TCF7L2*. При этом роль полиморфизмов rs5219 гена *KCNJ11* и rs7903146 гена *TCF7L2* в модуляции эффекта метформина до конца не определена. По всей видимости, дальнейшие исследования по изучению вклада данных генетических вариантов в формирование индивидуального фармакологического ответа на метформин будут способствовать развитию дифферен-

цированного подхода к его назначению при впервые выявленном СД2. Ввиду очевидной актуальности углубленного изучения вопросов фармакогенетики метформина нами было предпринято соответствующее исследование.

Цель исследования: изучить роль полиморфных вариантов rs5219 гена *KCNJ11* и rs7903146 гена *TCF7L2* в индивидуальном ответе пациентов с впервые выявленным СД2 на терапию метформином.

Методы

Исследование проводилось на базе кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ. В открытое проспективное когортное исследование были включены 77 пациентов (30 мужчин и 47 женщин) в возрасте от 33 до 69 лет с впервые выявленным СД2, имевших избыточную массу тела или ожирение. В исследование не включались больные, имевшие противопоказания к приему метформина, показания к инсулинотерапии, хронические заболевания в стадии обострения, психические заболевания или иные факторы, влияющие на приверженность терапии. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ. Перед началом любых процедур после разъяснения цели работы, применяемых методов и способов использования полученных данных каждый пациент подписал информированное добровольное согласие на участие в настоящем исследовании.

Для верификации диагноза использовались современные диагностические критерии СД. У всех пациентов — участников исследования до начала фармакотерапии производился тщательный сбор анамнеза и жалоб, антропометрическое обследование по общепринятым методикам с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Quetelet. Для проведения лабораторных исследований использовались образцы сыворотки, полученные при центрифугировании пробирок с цельной венозной кровью со скоростью 1,5 тыс. об/мин в течение 15 минут

при комнатной температуре. Наряду с общеклиническим обследованием у больных оценивали уровни глюкозы крови натощак (ГКН) и постпрандиально (ГКП) гексокиназным методом уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) иммунотурбидиметрическим методом.

После проведенного первичного обследования всем включенным в исследование пациентам с установленным диагнозом СД2 назначали диету № 9а и метформин в начальной дозе 1500 мг/сут. с последующим динамическим наблюдением. Показатели ИМТ, ГКН, ГКП и HbA_{1c} измеряли исходно, затем через 3 и 6 месяцев после начала лечения метформином. В случае сохраняющейся гипергликемии на фоне стартовой терапии метформином дозу препарата титровали или назначали комбинацию ССП. Результаты терапии оценивались в группах больных, получавших монотерапию метформином и комбинированную сахароснижающую терапию. Через 6 месяцев наблюдения также анализировали частоту и характер побочных эффектов, возникших на фоне приема препарата. При этом проводилось сопоставление полученных данных в группах пациентов с диким и полиморфными вариантами изучаемых генов.

Материалом для молекулярно-генетического тестирования послужила цельная венозная кровь, которую забирали однократно при включении пациента в исследование, замораживали и хранили при температуре -70°C до проведения анализа. Для выделения геномной ДНК применяли сорбентный метод с использованием набора реактивов «Проба-ГС-Генетика» (ДНК-Технология, Россия). Затем методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) выполняли генотипирование по полиморфизмам Glu23Lys (rs5219) гена *KCNJ11* и IVS3, C/T (rs7903146) гена *TCF7L2* с применением соответствующих наборов реагентов (Синтол, Россия). Регистрация флуоресценции по каналам FAM и HEX позволяла определить три варианта генотипа: гомозигота по основному аллелю, гетерозигота, гомозигота по минорному аллелю. Для детекции

продуктов амплификации в режиме реального времени использовали прибор DTLite (ДНК-Технология, Россия).

Анализ полученных данных с учетом небольшого размера выборки осуществлялся с применением методов непараметрической статистики: теста Манна–Уитни для оценки различий исследуемых показателей между двумя независимыми выборками, критерия Вилкоксона для сравнения связанных (зависимых) выборок, χ^2 -критерия, рассчитывали проценты от общего, точный критерий Фишера использовался для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту признака. Для оценки динамики клинико-лабораторных показателей: ИМТ, уровня ГКН и ГЛП введен показатель $\Delta\%$, который вычисляли по формуле $\Delta\% = (X_2 - X_1) / X_1 \cdot 100\%$, где X_1 — исходное значение показателя, X_2 — конечное значение показателя. Данный параметр позволяет оценивать динамику показателей независимо от исходного уровня и диапазона колебаний показателя для каждого конкретного пациента. В тексте статьи показатели представлены в виде медианы, нижних и верхних процентилей (Me [25 p; 75 p]). Уровнем статистической значимости различий было принято $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием прикладного пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты

В исследовании приняли участие 77 пациентов (39% мужчин, 61% женщин) с впервые установленным СД2, не получавших ранее какой-либо сахароснижающей терапии. Медиана возраста участников исследования составила 55 [50; 61] лет. По результатам первичного обследования все больные имели избыточную массу тела или ожирение — медиана ИМТ составила 32,7 (31,3; 35,2) $\text{кг}/\text{м}^2$. При оценке исходных лабораторных показателей углеводного метаболизма в исследуемой когорте медиана уровня ГЛП составила 9,5 (8,7; 10,3), медиана уровня ГЛП — 11,8 (10,6; 13,0) $\text{ммоль}/\text{л}$ и медиана уровня HbA_{1c} — 9,31 (8,21; 10,23)%. После проведенного обследования в качестве стартовой антидиабетической

терапии всем больным был назначен метформин в стандартной начальной дозе 1500 $\text{мг}/\text{сут}$.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение полугода с оценкой параметров углеводного статуса в контрольных точках 3 и 6 месяцев. На протяжении всего периода исследования в отсутствие стойкой нормогликемии осуществлялась титрация дозы метформина или назначалась комбинация ССП. Так, повышение суточной дозы более 2000 мг потребовалось в общей сложности 21 (27,3%) пациенту, а 20 (25,9%) больным в связи с сохраняющейся гипергликемией на максимальной переносимой дозе препарата к метформину были добавлены ССП из других групп. Через 6 месяцев терапии метформином у всех пациентов установлено достоверное статистически значимое ($p < 0,01$) снижение показателей ИМТ, ГЛН, ГЛП и HbA_{1c} по сравнению с исходными показателями. По итогам 6-месячного лечения в исследуемой выборке медиана ИМТ составила 31,2 (29,5; 33,9) $\text{кг}/\text{м}^2$; медиана уровня ГЛН — 5,9 (5,7; 6,3) $\text{ммоль}/\text{л}$, ГЛП — 7,3 (6,8; 7,6) $\text{ммоль}/\text{л}$, медиана HbA_{1c} — 6,70 (6,30; 6,89)%.

В целом проводимая фармакотерапия характеризовалась хорошей переносимостью. Основными побочными эффектами, зарегистрированными у пациентов с впервые выявленным СД2 при применении метформина, были побочные эффекты со стороны ЖКТ: у 10 (13%) пациентов наблюдалась диарея, у 9 (11,7%) отмечалась тошнота, у 6 (7,8%) — боли в животе, 8 (10,4%) пациентов предъявляли жалобы на снижение аппетита. Однако ни у одного из участников исследования данные побочные эффекты не послужили поводом для отмены лекарственного препарата.

По результатам генотипирования 77 пациентов с впервые выявленным СД2 по полиморфному маркеру rs5219 гена *KCNJ11* (C>T) установлено: носителями генотипа CC являлись 30 (38,9%) больных, генотипа CT — 37 (48,1%) и генотипа TT — 10 (13%) пациентов. Частота минорного аллеля T полиморфизма rs5219 составила 39%. Частоты генотипов по полиморфному варианту гена *TCF7L2* rs7903146 (C>T) в исследуемой

выборке распределились следующим образом: CC-генотип имели 44 (57,1%) пациента, CT-генотип — 28 (36,4%) и TT-генотип — 5 (6,5%) больных. Частота минорного аллеля T полиморфизма rs7903146 составила 26%. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *KCNJ11* и *TCF7L2* не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга при значении $p > 0,05$.

В зависимости от генотипа по каждому из изучаемых полиморфных маркеров было сформировано две группы пациентов: одну составили пациенты с диким типом гена, другую — носители полиморфного аллеля в гетеро- или гомозиготном состоянии. Таким образом, для полиморфного варианта *KCNJ11* rs5219 в первую группу вошли 30 пациентов с генотипом CC, вторую группу составили 47 носителей полиморфного аллеля T (генотипы CT и TT). Для полиморфного варианта *TCF7L2* rs7903146 первая группа включила 44 пациента с диким типом гена (CC генотип), вторую составили 33 носителя полиморфизма rs7903146 в гетеро- или гомозиготном состоянии (генотипы CT и TT). Сформированные группы пациентов были сопоставимыми по полу, возрасту, ИМТ, исходным уровням ГЛН, ГЛП и HbA_{1c} ($p > 0,05$).

Анализ результатов 6-месячной терапии метформином показал, что число пациентов с целевым уровнем (ЦУ) HbA_{1c} оказалось сопоставимым в группах пациентов с различными аллельными вариантами гена *KCNJ11*. Вместе с тем обращал на себя внимание тот факт, что доля носителей полиморфного варианта rs5219 гена *KCNJ11*, имевших ЦУ HbA_{1c} , оказалась больше относительно пациентов с диким генотипом изучаемого гена. Несмотря на то что различия между группами не достигли уровня статистической значимости, данная отчетливая тенденция сохранялась и при оценке результатов монотерапии метформином с учетом применяемой дозы препарата. Так, на фоне лечения метформином в дозе менее 2000 $\text{мг}/\text{сут}$ индивидуальных целей гликемического контроля достигли 90,9% пациентов в группе носителей полиморфного

Таблица 1. Динамика показателей углеводного метаболизма при применении метформина лицами с впервые выявленным СД2 в зависимости от генотипа *KCNJ11* rs5219 и дозы препарата (Ме [25 p; 75 p])

Параметры	Доза метформина ≤2000 мг/сут.		Доза метформина >2000 мг/сут.	
	генотип CC (rs5219)	генотипы CT+TT (rs5219)	генотип CC (rs5219)	генотипы CT+TT (rs5219)
Первые 3 месяца фармакотерапии метформином				
Δ% ИМТ	-2,6* [-4,1; -1,4]	-5,0* [-6,8; -3,1]	-3,9 [-5,4; -3,9]	-4,2 [-7,9; -1,4]
Δ% ГКН	-33,2 [-35,6; -26,1]	-30,4 [-35,8; -23,5]	-31,6 [-35,7; -28,7]	-30,1 [-33,1; -21,0]
Δ% ГЛП	-31,4 [-34,5; -23,7]	-33,5 [-40,7; -28,4]	-35,8 [-38,1; -32,5]	-35,1 [-49,0; -29,4]
Δ HbA _{1c}	-1,5** [-2,2; -0,7]	-2,3** [-3,1; -1,2]	-3,3 [-3,5; -2,6]	-2,3 [-2,6; -1,2]
Период с 3-го по 6-й месяц фармакотерапии метформином				
Δ% ИМТ	-1,8*** [-3,0; 0,0]	-2,9*** [-5,4; -1,4]	-0,2 [-1,3; 1,9]	-1,9 [-3,0; 1,2]
Δ% ГКН	-6,9 [-14,5; -3,9]	-8,7 [-15,5; -4,9]	-3,2* [-7,4; -3,0]	-10,3* [-13,5; -6,9]
Δ% ГЛП	-7,4 [-12,9; -2,6]	-9,9 [-16,7; -4,2]	-6,1 [-10,7; -2,5]	-7,7 [-14,9; -3,7]
Δ HbA _{1c}	-0,2 [-0,3; 0,0]	-0,3 [-0,5; -0,1]	-0,1** [-0,4; 0,1]	-1,0** [-1,3; -0,3]

* p=0,0062; ** p=0,041; *** p=0,04; * p=0,031; ** p=0,019.

маркера rs5219 и 85,7% пациентов с генотипом CC (p=0,63). При применении препарата в дозе более 2000 мг/сут ЦУ HbA_{1c} достигли 71,4% носителей минорного аллеля Т и 42,9% с диким типом гена *KCNJ11* (p=0,35).

С учетом возможной ассоциации восприимчивости к терапии метформином с носительством полиморфного варианта rs5219 гена *KCNJ11* был проведен углубленный анализ динамики показателей ИМТ, ГЛП, ГЛП и HbA_{1c} в выделенных группах больных. При оценке степени снижения изучаемых показателей в % от исходных значений (Δ%) установлены статистически достоверные различия между группами пациентов с диким и полиморфными генотипами *KCNJ11*, получавших сопоставимые дозы метформина (табл. 1).

Носительство полиморфизма rs7903146 в гене *TCF7L2* статистически значимо не сказалось на числе пациентов, достигших индивидуаль-

ных целевых показателей углеводного обмена через 6 месяцев монотерапии метформином. При применении метформина в дозе менее 2000 мг/сут доли носителей полиморфного варианта rs7903146 гена *TCF7L2* и пациентов с диким генотипом *TCF7L2*, имевших ЦУ HbA_{1c} по результатам исследования, составили 88,2 и 89,5% соответственно (p=0,99). На фоне лечения метформином в дозе более 2000 мг/сут ЦУ гликемического контроля достигли 60% носителей полиморфного маркера rs7903146 и 63,6% с генотипом CC (p=0,99).

Отсутствие ассоциации индивидуального ответа на метформин с полиморфным вариантом rs7903146 гена *TCF7L2* было подтверждено при детальной оценке динамики основных изучаемых клинико-лабораторных показателей – достоверных различий между группами пациентов с диким и полиморфными генотипами *TCF7L2*, получавших сопоставимые

дозы метформина, выявлено не было (табл. 2).

В ходе анализа результатов исследования проводилась оценка взаимосвязи побочных эффектов метформина с полиморфными вариантами *KCNJ11* rs5219 и *TCF7L2* rs7903146. При сопоставлении групп пациентов с диким генотипом CC и носителей минорного аллеля Т полиморфного маркера rs5219 гена *KCNJ11* по частоте и характеру побочных эффектов со стороны ЖКТ, возникших на фоне приема метформина, достоверных различий выявлено не было (p>0,05). Установлено, что встречаемость побочных эффектов при приеме метформина не зависела также и от носительства полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* (p>0,05) (табл. 3, 4).

Обсуждение результатов

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют: на фоне приема метформина удалось достичь

Таблица 2. Динамика показателей углеводного метаболизма при применении метформина у лиц с впервые выявленным СД2 в зависимости от генотипа *TCF7L2* rs7903146 и дозы препарата (Ме [25 p; 75 p])

Параметры	Доза метформина ≤2000 мг/сут.		Доза метформина >2000 мг/сут.	
	генотип CC (rs7903146)	генотипы CT+TT (rs7903146)	генотип CC (rs7903146)	генотипы CT+TT (rs7903146)
Первые 3 месяца фармакотерапии метформином				
Δ% ИМТ	-3,7 [-5,7; -2,3]	-4,3 [-6,3; -2,1]	-4,2 [-6,1; -3,9]	-1,9 [-8,6; -1,4]
Δ% ГЛП	-33,5 [-35,2; -28,2]	-30,4 [-36,7; -20,2]	-30,1 [-33,0; -28,6]	-33,1 [-37,0; -14,9]
Δ% ГЛП	-31,0 [-34,4; -25,3]	-34,1 [-40,0; -29,5]	-35,8 [-41,2; -29,4]	-35,1 [-49,0; -30,6]
Δ HbA _{1c}	-2,0 [-2,8; -1,2]	-1,7 [-2,9; -0,7]	-2,6 [-3,3; -2,4]	-1,9 [-3,1; -0,4]
Период с 3-го по 6-й месяц фармакотерапии метформином				
Δ% ИМТ	-2,7 [-5,3; -1,1]	-2,4 [-4,2; -1,3]	-1,0 [-3,0; 1,2]	-1,8 [-2,9; 0,0]
Δ% ГЛП	-6,3 [-15,8; -3,4]	-8,9 [-14,5; -6,5]	-3,2 [-9,2; -3,0]	-10,3 [-14,5; -6,6]
Δ% ГЛП	-10,1 [-12,0; -2,7]	-8,1 [-16,7; -2,5]	-4,4 [-10,7; -2,7]	-11,3 [-14,9; -5,1]
Δ HbA _{1c}	-0,2 [-0,5; 0,0]	-0,3 [-0,5; -0,1]	-0,3 [-0,7; 0,0]	-1,1 [-1,3; -0,3]

Примечание. Во всех случаях p>0,05.

Таблица 3. Побочные эффекты метформина в группах больных в зависимости от носительства полиморфного варианта *KCNJ11* rs5219

Параметры	KCNJ11 rs5219 (C>T)				p-value
	CC (n=30)		CT+TT (n=47)		
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	
Абдоминальная боль:					
- есть	3 (10,0)	3,5–25,6	3 (6,4)	2,2–17,2	0,67
- нет	27 (90,0)	74,4–96,5	44 (93,6)	82,8–97,8	
Диарея:					
- есть	3 (10,0)	3,5–25,6	7 (14,9)	7,4–27,7	0,73
- нет	27 (90,0)	74,4–96,5	40 (85,1)	72,3–92,6	
Тошнота:					
- есть	5 (16,7)	7,3–33,6	4 (8,5)	3,4–19,9	0,30
- нет	25 (83,3)	66,4–92,7	43 (91,5)	80,1–96,6	
Снижение аппетита:					
- есть	4 (13,3)	5,3–29,7	4 (8,5)	3,4–19,9	0,70
- нет	26 (86,7)	70,3–94,7	43 (91,5)	80,1–96,6	

Примечание. p – значимость точного критерия Фишера.

Таблица 4. Побочные эффекты метформина в группах больных в зависимости от носительства полиморфного варианта *TCF7L2* rs7903146

Параметры	TCF7L2 rs7903146 (C>T)				p-value
	CC (n=44)		CT+TT (n=33)		
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	
Абдоминальная боль:					
- есть	3 (6,8)	2,3–18,2	3 (9,1)	3,1–23,6	1,0
- нет	41 (93,2)	81,8–97,7	30 (90,9)	76,4–96,9	
Диарея:					
- есть	4 (9,1)	3,6–21,2	6 (18,2)	8,6–34,4	0,24
- нет	40 (90,9)	78,8–96,4	27 (81,8)	65,6–91,4	
Тошнота:					
- есть	6 (13,6)	6,4–26,7	3 (9,1)	3,1–23,6	0,72
- нет	38 (86,4)	73,3–93,6	30 (90,9)	76,4–96,9	
Снижение аппетита:					
- есть	4 (9,1)	3,6–21,2	4 (12,1)	4,8–27,3	0,47
- нет	40 (90,9)	78,8–96,4	29 (87,9)	72,7–95,2	

Примечание. p – значимость точного критерия Фишера.

выраженного статистически значимого улучшения клинико-лабораторных показателей у всех включенных в исследование пациентов с впервые выявленным СД2 вне зависимости от генотипов *KCNJ11* (rs5219) и *TCF7L2* (rs7903146). Суммируя результаты проведенного исследования, можно с уверенностью заключить, что носители полиморфизма rs5219 имеют более высокую восприимчивость к терапии метформином, чем пациенты с диким типом гена *KCNJ11*. По итогам углубленного анализа динамики показателей ИМТ, ГКН, ГПП и HbA_{1c} в группах носителей дикого гомозиготного генотипа CC и полиморфных генотипов CT+TT гена *KCNJ11* оказалось, что на фоне монотерапии метформином в сопоставимых дозах пациенты с полиморфным вариантом *KCNJ11* rs5219 имели статистически значимо более существенную динамику снижения

массы тела (Δ ИМТ), а также статистически значимо более выраженную динамику снижения уровней HbA_{1c} (Δ HbA_{1c}) и ГКН (Δ ГКН) по сравнению с носителями дикого генотипа CC. Причины выявленных в нашем исследовании различий до конца не ясны. В доступной мировой научной литературе на сегодняшний день отсутствуют публикации по изучению роли полиморфизмов гена *KCNJ11* в формировании индивидуального ответа больных СД2 на терапию метформином. Тем не менее имеющиеся сведения о структурно-функциональных особенностях АТФ-зависимых калиевых каналов с измененной аминокислотной последовательностью, позволяют предположить, что они более чувствительны в плане восстановления своей функциональной активности к устранению глюкозо- и липотоксичности при применении метформина по

сравнению с K⁺АТФ-каналами дикого типа [20].

В результате сравнительного анализа показателей в группах пациентов с диким и полиморфными генотипами *TCF7L2* было установлено, что наличие полиморфизма rs7903146 не оказывает значимого влияния на выраженность фармакологического ответа на метформин. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования GoDARTs, согласно которым полиморфизм rs7903146 гена *TCF7L2* вносит свой вклад в формирование индивидуального ответа на терапию препаратами сульфонилмочевины, но не метформином [16]. С другой стороны, в работе T. Dujic et al. (2019) было показано, что изучаемый ОНП ассоциируется с более низким уровнем ГКН и более низким показателем HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) на фоне лечения

метформином в течение 12 месяцев у гомозигот по аллелю риска T [19]. Однако прямое сопоставление полученных нами данных с результатами этого исследования вызывает определенные затруднения ввиду того, что T. Duijs et al. изучали ответ на терапию метформином отдельно в группе гомозигот по дикому аллелю C, в группе гетерозигот CT и в группе гомозигот по полиморфному аллелю T. Тогда как в нашем исследовании влияние полиморфизма rs7903146 на индивидуальный ответ при применении метформина оценивали в объединенной группе носителей минорного аллеля T в гетеро- и гомозиготном состоянии. Также необходимо принять во внимание, что в вышеупомянутой работе наблюдения за пациентами осуществлялось на протяжении более длительного времени, что, возможно, позволило выявить достоверные ассоциации носительства полиморфного варианта TCF7L2 с эффективностью применения метформина. Представляется, что разрешить подобные противоречия помогут более масштабные фармакогенетические исследования.

Известно, что риск развития побочных эффектов при применении лекарственных препаратов также может быть обусловлен индивидуальными генетическими особенностями пациента [21]. В связи с этим представляется

важным, что в нашем исследовании не было выявлено достоверной ассоциации полиморфных вариантов rs5219 гена KCNJ11 и rs7903146 гена TCF7L2 с повышенным риском развития побочных эффектов на фоне приема метформина. Следовательно, препарат может успешно применяться как пациентами с диким типом генов, так и носителями изучаемых генетических полиморфизмов.

Заключение

Использование в клинической практике результатов исследований в области фармакогенетики метформина представляется весьма важным с точки зрения повышения эффективности и безопасности применения этого препарата больными СД2. У пациентов с впервые выявленным СД2 носительство полиморфизма rs5219 гена KCNJ11 ассоциировано с высокой чувствительностью к терапии метформином. Таким образом, наличие ОНП rs5219 гена KCNJ11 может служить дополнительным предиктором предпочтительного назначения метформина в качестве стартовой антидиабетической монотерапии. Вместе с тем наличие полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 значимо не влияет на индивидуальный ответ больных с впервые диагностированным СД2 при применении метформина.

В связи с этим рутинное определение данного полиморфного варианта TCF7L2, по всей видимости, не имеет самостоятельного клинического значения при инициации терапии метформином, поскольку препарат одинаково эффективно нормализует гликемию как у пациентов с диким генотипом CC, так и у носителей минорного аллеля T. Важно отметить, что в ходе исследования не установлено ассоциации полиморфных вариантов rs5219 гена KCNJ11 и rs7903146 гена TCF7L2 с возникновением гастроинтестинальных побочных эффектов при применении метформина в изучаемой когорте пациентов.

Проведение дальнейших исследований, уточняющих роль полиморфизмов генов KCNJ11 и TCF7L2 в индивидуальном ответе на терапию метформином, а также изучение других генетических детерминант действия метформина в перспективе могут способствовать разработке персонализированных схем антидиабетической фармакотерапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The study was not sponsored.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020;23(25):4–102. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Sakharnyi diabet=Diabetes mellitus*. 2020;23(25):4–102. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM12507.
3. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S111–24. Doi: 10.2337/dc21-S009.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Вилкова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-ста-
5. тистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–21. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vilkova O.K., et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–21. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM12759.
6. Zetterlin R., Hirst K., et al.: TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2247–56. Doi: 10.1056/NEJMoa1109333.
7. Becker M.L., Pearson E.R., Tkáč J. Pharmacogenetics of oral antidiabetic drugs. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:686315. Doi: 10.1155/2013/686315.
8. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриганова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61–8. [Sychev D.A., Shuev G.N., Torbenkov E.S., Adriganova M.A. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61–8. (In Russ.)].
9. Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Абулупа М. и др. Клиническое значение полиморфизма rs622342 гена SLC22A1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при терапии метформином. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015;7(1):22–7. [Baranov V.L., Vorokhobina N.V., Abulupa M., et al. Clinical significance of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism in type 2 diabetes mellitus patients, taking metformin. *Vestnik Severo-Zapadnogo*

- gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2015;7(1):22–7. (In Russ.). Doi: 10.17816/mechnikov.20157122-27.
9. Tkáč I., Klimčáková L., Javorský M., et al. Pharmacogenomic association between a variant in *SLC47A1* gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes. *Diab Obes Metab.* 2013;15(2):189–91. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01691.x.
 10. Ashcroft F.M., Rorsman P. K(ATP) channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(11):660–69. Doi: 10.1038/nrendo.2013.166.
 11. Wang D.D., Chen X., Yang Y., Liu C.X. Association of *Kir6.2* gene rs5219 variation with type 2 diabetes: A meta-analysis of 21,464 individuals. *Prim Care Diab.* 2018;12(4):345–53. Doi: 10.1016/j.pcd.2018.03.004.
 12. Florez J.C., Jablonski K.A., Kahn S.E., et al. Type 2 diabetes-associated missense polymorphisms *KCNJ11* E23K and *ABCC8* A1369S influence progression to diabetes and response to interventions in the Diabetes Prevention Program. *Diab.* 2007;56(2):531–36. Doi: 10.2337/db06-0966.
 13. Лапик И.А., Гаппарова К.М., Шарафетдинов Х.Х. и др. Оценка эффективности персонализированной терапии больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа, назначенной на основе изучения полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11*. *Вопросы питания.* 2016;85(2):61–6. [Lapik I.A., Gapparova K.M., Sharafetdinov Kh.Kh., et al. Assessment of efficiency of the personalized therapy of patients with obesity and diabetes mellitus 2 types appointed on the basis of studying rs5219 polymorphism of *KCNJ11* gene. *Voprosy Pitaniya.* 2016;85(2):61–6. (In Russ.).]
 14. Chiang Y.T., Ip W., Jin T. The role of the Wnt signaling pathway in incretin hormone production and function. *Front Physiol.* 2012;3:273. Doi: 10.3389/fphys.2012.00273.
 15. Adams J.D., Vella A. What can diabetes-associated genetic variation in *TCF7L2* teach us about the pathogenesis of Type 2 diabetes? *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16:383–89. Doi: 10.1089/met.2018.0024.
 16. Pearson E.R., Donnelly L.A., Kimber C., et al. Variation in *TCF7L2* influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. *Diab.* 2007;56(8):2178–82. Doi: 10.2337/db07-0440.
 17. Махрова И.А., Готов О.С., Глебова М.А. и др. Эффективность применения метформина при ожирении и метаболическом синдроме у детей и подростков в зависимости от полиморфизма гена *TCF7L2*. *Медицинская генетика.* 2012;11(4):29–35. [Makchrova I.A., Gotov O.S., Glebova M.A., et al. Efficiency of metformin treatment for obesity and metabolic syndrome in children and adolescents depends of *TCF7L2* genotype. *Meditsinskaya Genetika.* 2012;11(4):29–35. (In Russ.).]
 18. Srinivasan S., Kaur V., Chamarthi B., et al. *TCF7L2* genetic variation augments incretin resistance and influences response to a sulfonylurea and metformin: The study to understand the genetics of the acute response to metformin and glipizide in humans (SUGAR-MGH) *Diab Care.* 2018;41(3):554–61. doi: 10.2337/dc17-1386.
 19. Dujic T., Bego T., Malenica M., et al. Effects of *TCF7L2* rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019;19(4):368–74. Doi: 10.17305/bjbm.2019.4181.
 20. Wan J., Jiang X., Bai J., et al. The effects of E23K polymorphism in *Kir6.2* subunit on insulin sensitivity in skeletal muscle cells by long-chain fatty acyl-CoA. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;381(4):496–501. Doi: 10.1016/j.bbrc.2009.02.070.
 21. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Аль-Ахмед Фейсал, Дмитриев В.А. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций. *Вестник Росздравнадзора.* 2011;6:59–63. [Kukes V.G., Sychev D.A., Al'-Akhmed Feisal, Dmitriev V.A. The influence of individual characteristics of patients on the risk of adverse drug reactions. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2011;6:59–63. (In Russ.).]

Поступила / Received: 06.10.2021

Принята в печать / Accepted: 08.11.2021

Автор для связи: Полина Борисовна Шорохова, врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; poliamina@gmail.com

Corresponding author: Polina B. Shorokhova, Endocrinologist, Postgraduate Student, Department of Endocrinology n.a. Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; poliamina@gmail.com

ORCID ID:

Шорохова П.Б., <https://orcid.org/0000-0001-7765-2048>

Баранов В.Л., <https://orcid.org/0000-0001-7826-7184>

© А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.80-87>

Минеральная плотность костной ткани и андрогенный статус у мужчин при ревматоидном артрите

А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Bone mineral density and androgenic status in men with rheumatoid arthritis

A.A. Kondrashov, N.A. Shostak

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Обоснование. Развитие остеопороза (ОП) является одним из наиболее частых и серьезных осложнений ревматоидного артрита (РА), во многом определяет его неблагоприятное течение и прогноз, ассоциированные с высокой частотой остеопоротических переломов и летальным исходом после их развития. Данные о состоянии минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у мужчин при РА все еще малочисленны и весьма противоречивы.

Цель исследования: оценить состояние МПКТ и показатели андрогенного статуса больных РА мужского пола старше 50 лет.

Методы. Обследованы 96 пациентов мужского пола в возрасте 59 [54; 64,75] лет с достоверным диагнозом РА и длительностью заболевания более года. Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту ($p > 0,05$). Оценка андрогенного статуса включила определение в сыворотке крови общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с последующим расчетом индекса андрогенной активности свободного и биодоступного тестостерона. МПКТ поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра в целом оценивалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA; денситометр Stratos dR DMS, Франция). Все включенные в исследование пациенты дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Результаты. У больных РА мужского пола выявлено статистически значимое увеличение содержания ГСПГ, снижение свободного и биодоступного тестостерона. У 49,2% мужчин с РА повышение ГСПГ было выше нормальных значений. У пациентов с серонегативным РА чаще выявлялось снижение уровня общего тестостерона. Андрогенный дефицит верифицирован у 50,8% обследованных основной группы, у 71,9% пациентов с РА диагностирован остеопенический синдром: в 11,5% случаев снижение МПКТ хотя бы в одной области исследования соответствовало ОП и в 60,4% случаев – остеопении. Андрогенный дефицит был выявлен у 70% пациентов с ОП, у 50% пациентов с остеопенией и у 33,3% мужчин с нормальной МПКТ. У пациентов с андрогенным дефицитом МПКТ поясничного отдела была статистически значимо ниже, чем у больных с нормальными показателями андрогенного статуса ($0,85 [0,80; 0,96]$ г/см² и $0,94 [0,84; 1,08]$ г/см² соответственно, $p=0,036$).

Заключение. Таким образом, снижение МПКТ у больных РА мужского пола имеет высокую распространенность и требует своевременной диагностики с целью определения тактики лечения и профилактики низкоэнергетических переломов. Андрогенный дефицит является дополнительным фактором риска костных потерь у мужчин с РА, что позволяет рассматривать оценку андрогенного статуса как дополнительное важное обследование.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, мужской пол, андрогенный статус, тестостерон, минеральная плотность костной ткани, остеопенический синдром, костный метаболизм

Для цитирования: Кондрашов А.А., Шостак Н.А. Минеральная плотность костной ткани и андрогенный статус у мужчин при ревматоидном артрите. Фарматека. 2021;28(12):80–87. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.80-87

Background. The development of osteoporosis (OP) is one of the most frequent and serious complications of rheumatoid arthritis (RA) and largely determines its unfavorable course and prognosis associated with a high incidence of osteoporotic fractures and death after their development. Data on the state of bone mineral density (BMD) in men with RA are still scarce and highly controversial.

Objective. Assessment of the state of BMD and indicators of androgenic status in male patients with RA over 50 years of age.

Methods. 96 male patients aged 59 [54; 64.75] years with a reliable diagnosis of RA and a disease duration of more than one year were examined. The control group consisted of 30 apparently healthy men of comparable age ($p > 0.05$). Assessment of the androgenic status included the determination of blood serum total testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) levels, followed by the calculation of the androgenic activity index, free and bioavailable testosterone levels. BMD at the lumbar spine, femoral neck and proximal femur as a whole was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Stratos dR DMS densitometer, France). All patients included in the study have given written informed consent for participation.

Results. Male RA patients showed a statistically significant increase in SHBG level and a decrease in free and bioavailable testosterone levels. In 49.2% of men with RA, the increase in SHBG was higher than normal values. Patients with seronegative RA were more likely to have a decrease in total testosterone levels. Androgen deficiency was verified in 50.8% of patients of the study group. Osteopenic syndrome was diagnosed in 71.9% of patients with RA: in 11.5% of cases, the decrease in BMD in at least one area corresponded to OP

and in 60.4% of cases – to osteopenia. Androgen deficiency was detected in 70% of patients with OP, in 50% of patients with osteopenia, and in 33.3% of men with normal BMD. In patients with androgenic deficiency, the BMD of the lumbar spine was statistically significantly lower than in patients with normal indicators of androgenic status (0.85 [0.80; 0.96] g/cm² and 0.94 [0.84; 1.08] g/cm², respectively, $p=0.036$).

Conclusion. Thus, a decrease in BMD in male patients with RA has a high prevalence and requires timely diagnosis in order to determine the tactics of treatment and prevention of low-energy fractures. Androgen deficiency is an additional risk factor for bone mass loss in men with RA, which makes the assessment of androgenic status an additional important examination.

Keywords: rheumatoid arthritis, male gender, androgenic status, testosterone, bone mineral density, osteopenic syndrome, bone metabolism

For citations: Kondrashov A.A., Shostak N.A. Bone mineral density and androgenic status in men with rheumatoid arthritis. *Farmateka. 2021;28(12):80–87. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2021.12.80-87*

Введение

Развитие остеопороза (ОП) является одним из наиболее частых и серьезных осложнений ревматоидного артрита (РА) [1–4], во многом определяет его неблагоприятное течение и прогноз, ассоциированные с высокой частотой остеопоротических переломов [5–7] и летальным исходом после их развития [8, 9].

ОП при РА относится к иммуноопосредованным вторичным остеопатиям, при которых нарушение костного ремоделирования с преобладанием процессов резорбции костной ткани ассоциировано с наличием системного воспаления, циркулирующими аутоантителами и секрецией провоспалительных цитокинов [10]. Несмотря на многочисленные исследования, в которых оценивалась роль как общих факторов риска ОП (пол, возраст, генетическая предрасположенность, гипогонадизм, курение и др.), так и факторов, связанных с самим РА (длительность и активность заболевания, тяжесть функциональных нарушений, терапия глюкокортикоидами [ГК], прием синтетических базисных противовоспалительных препаратов [сБПВП] и др.), роль каждого из этих факторов в нарушении костного метаболизма до конца не изучена [11].

Большинство имеющихся данных об ОП, ассоциированном с РА, как и в общей популяции, получены в исследованиях с участием женщин. Данные об особенностях костного ремоделирования у мужчин при РА все еще мало численны и весьма противоречивы. Однако по данным некоторых авторов, показано, что частота ОП при РА у мужчин сопоставима с распространен-

ностью его среди женщин с РА [12, 13]. В то же время остеопоротические переломы у мужчин в общей популяции случаются на 4 года раньше, чем у женщин, а смертность после них в течение первого года значительно выше (37,1% у мужчин против 26,4% у женщин) [14]. Кроме того, у пациентов с РА низкоэнергетические переломы могут развиваться при более высокой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по сравнению с пациентами без РА [15].

Цель исследования: оценить состояние МПКТ и показатели андрогенного статуса у больных РА мужского пола старше 50 лет.

Методы

В исследование были включены 96 мужчин в возрасте от 50 до 70 лет (медиана возраста 59 [54; 64,75] лет) с достоверным диагнозом РА, установленным на основании критериев ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010), с длительностью заболевания не менее года и не получавших ранее генноинженерных биологических препаратов. В исследование не включались лица, имевшие тяжелые сопутствовавшие соматические заболевания с выраженной органной недостаточностью и принимавшие лекарственные средства, оказывавшие существенное влияние на процессы костного ремоделирования, за исключением ГК. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России до начала набора материала. Все пациенты, вошедшие в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Выполнялась оценка антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии и бедер), суставного статуса (число болезненных и припухших суставов из 28), активности заболевания по индексу DAS28-СОЭ, функциональных нарушений по опроснику состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire). Стандартное лабораторное обследование включало определение СОЭ (по методу Вестергрена) и СРБ.

Характеристика больных РА, составивших основную группу, представлена в *табл. 1*. Среди обследованных преобладали пациенты с развернутой стадией (84,4%), умеренной и высокой активностью заболевания (84,4%), наличием эрозий по данным рентгенографии суставов кистей и стоп (64,6%), позитивные по ревматоидному фактору (РФ) (78,1%); внесуставные проявления выявлены в 47,9% случаев и преимущественно представлены ревматоидными узелками. 44,8% пациентов с РА принимали ГК на протяжении 3 и более месяцев в средней суточной дозе 5 [5; 7,5] мг. Все пациенты получали базисную терапию синтетическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами.

В группу контроля вошли 30 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту (медиана возраста – 61,0 [56,75; 64,5] лет, $p>0,05$).

Лабораторная оценка андрогенного статуса включала определение уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), иммунохимическим методом на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе ARCHITECT i2000

Таблица 1. Клиническая характеристика мужчин с РА (n=96). Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3] или n (%)

Параметры	Значения	
	Ме [Q1; Q3]	n (%)
Возраст, лет	59 [54; 64,75]	
Рост, см	175,5 [172; 180]	
Рост в возрасте 25 лет, см	177 [173; 181]	
Масса тела, кг	79,0 [73,0; 90,0]	
ИМТ, кг/м ²	25,93 [23,96; 29,4]	
ОТ/ОБ	0,96 [0,92; 1,06]	
Курение в настоящий момент		56 (61,5)
Индекс курильщика (ИК), пачка/лет	25,0 [17,75; 33,75]	
Продолжительность РА, месяцы	59,5 [25,25; 89,5]	
Число болезненных суставов (ЧБС)	9 [5; 12]	
Число припухших суставов (ЧПС)	3 [1; 7]	
Число пациентов с внесуставными проявлениями РА		46 (47,9)
Клиническая стадия:		
- развернутая		81 (84,4)
- поздняя		15 (15,6)
РФ-позитивные		75 (78,1)
АЦЦП-позитивные (АЦЦП определялись у 65 пациентов)		42 из 64 (64,6)
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	24 [13,25; 33]	
СОЭ >20 мм/ч		58 (60,4)
СРБ, мг/л	13,2 [6,28; 19,4]	
СРБ >5 мг/л		77 (80,2)
DAS28-СОЭ, баллы	4,94 [4,14; 5,79]	
Активность заболевания по DAS28-СОЭ:		
- ремиссия/низкая		15 (15,6)
- умеренная/высокая		81 (84,4)
Рентгенологическая стадия:		
- неэрозивный		34 (35,4)
- эрозивный		62 (64,6)
Прием ГК		43 (44,8)
Доза ГК на момент включения в пересчете на преднизолон, мг/сут.	5 [5; 7,5]	
Оценка состояния здоровья по HAQ, баллы	1,125 [0,53; 1,7]	

SR (Abbott). Содержание свободного и биодоступного тестостерона определялось расчетным методом с использованием электронного калькулятора (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Также дополнительно был рассчитан индекс андрогенной активности, представляющий собой отношение общего тестостерона к ГСПГ (выраженное в %). Андрогенный статус был определен у 59 мужчин с РА и у 30 – контрольной группы. Андрогенный дефицит устанавливался при значении общего тестостерона менее 12 нмоль/л и/

или свободного тестостерона менее 225 пмоль/л [16, 17].

Всем пациентам основной группы и мужчинам группы контроля проведено определение МПКТ поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра в целом методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате Stratos dR (DMS, Франция). Полученные результаты оценивались в абсолютных значениях (г/см²) и по Т-критерию в величинах стандартного отклонения (SD) от нормальной пико-

вой костной массы. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1994) диагноз ОП устанавливался мужчинам старше 50 при значении Т-критерия $\leq -2,5$ SD, при значении Т-критерия в диапазоне от -1,0 до -2,5 SD снижение МПКТ соответствовало остеопении, а при Т-критерии от +2,5 до -1,0 SD показатели МПКТ были в пределах нормы [18].

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics. 26. Поскольку большинство полученных данных имело неправильное распределение, были использованы методы непараметрического анализа. Количественные переменные описывались числом пациентов, медианой (Ме) и 25-м и 75-м процентилями (Ме [Q1; Q3]). Сравнение двух групп по количественным признакам осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмана. Различия по частоте качественных признаков проверялись с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты оценки андрогенного статуса у мужчин с РА и контрольной группы представлены в табл. 2. Как видно из данных таблицы, больные РА имели статистически значимо более высокие показатели ГСПГ, чем пациенты контрольной группы. При этом у 29 (49,2%) мужчин с РА уровень ГСПГ оказался выше верхней границы нормы (60 нмоль/л), в то время как в группе контроля ни у одного из мужчин отклонений от референсных значений выявлено не было.

Таблица 2. Андрогенный статус у больных РА мужского пола и у мужчин контрольной группы, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Больные с РА (n=59)	Контрольная группа (n=30)	p
ГСПГ, нмоль/л	57,9 [50; 76,1]*	38,1 [29,85; 40,7]	<0,001
Тестостерон общий, нмоль/л	14,94 [13,04; 20,49]	18,6 [14,81; 20,4]	0,154
Индекс андрогенной активности, %	27,5 [22,7; 33,0]*	50,9 [36,7; 63,6]	<0,001
Тестостерон свободный, пмоль/л	227 [193; 293]*	375 [272; 44]	<0,001
Тестостерон биодоступный, нмоль	5,16 [4,0; 6,47]*	8,99 [6,25; 10,6]	<0,001

* Различия с группой контроля значимы при $p < 0,05$.

Таблица 3. Оценка МПКТ различной локализации у обследованных пациентов, Ме [Q1; Q3]

Показатели	Основная группа (n=96)	Контрольная группа (n=30)	p
Поясничный отдел позвоночника			
МПКТ, г/см ²	0,942 [0,839; 1,078]*	1,128 [1,009; 1,241]	<0,001
T-критерий, SD	-1,2 [-1,9; -0,2]*	0,5 [-0,9; 0,95]	<0,001
Шейка бедра			
МПКТ, г/см ²	0,821 [0,736; 0,952]*	1,023 [0,988; 1,056]	<0,001
T-критерий, SD	-1,3 [-1,9; -0,5]*	0,0 [-0,3; 0,7]	<0,001
Бедро в целом			
МПКТ, г/см ²	1,002 [0,918; 1,098]*	1,124 [1,107; 1,225]	<0,001
T-критерий, SD	-0,6 [-1,2; -0,1]*	0,05 [-0,1-0,7]	<0,001

* Различия с группой контроля значимы при $p < 0,05$.

Уровень ГСПГ статистически значимо не различался у больных РА в зависимости от длительности и активности заболевания, позитивности по РФ и АЦП, наличия внесуставных проявлений, а также от длительности приема и кумулятивной дозы ГК. Однако нами была установлена умеренная отрицательная корреляция ГСПГ с суточной дозой ГК ($r = -0,431$, $p = 0,036$) и слабая положительная корреляционная связь с концентрацией СРБ ($r = 0,312$, $p = 0,016$). Также уровень ГСПГ у пациентов с эрозивным течением РА был статистически значимо выше, чем у больных без эрозий по данным рентгенографии (62,0 [52,4; 78,1] нмоль/л против 50,9 [48,8; 62,6] нмоль/л, $p = 0,023$) и у больных на поздней клинической стадии заболевания, чем на развернутой (71,0 [62,2; 92,9] нмоль/л против 55,0 [49,3; 69,9] нмоль/л, $p = 0,023$).

Нами была установлена статистически значимая положительная корреляционная связь слабой силы ухудшения качества жизни по опроснику HAQ с более высоким уровнем ГСПГ ($r = 0,27$, $p = 0,039$).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между мужчинами с РА и без РА по уровню общего тестостерона, в основной группе статистически значимо чаще выявлено его снижение менее 15 нмоль/л ($p = 0,059$), а у 13,6% больных РА снижение уровня общего тестостерона было менее 12 нмоль/л, при этом в группе контроля данное снижение выявлено только

у одного пациента. Уровень общего тестостерона имел сильную отрицательную корреляционную связь с ИМТ ($r = -0,512$, $p < 0,001$). Прием ГК не оказывал больным РА статистически значимого влияния на концентрацию общего тестостерона ($p = 0,192$). Нами определена тенденция к более высокому уровню общего тестостерона у больных с серопозитивным РА, чем при серонегативном течении (15,49 [13,46; 21,41] нмоль/л и 13,07 [12,81; 14,9] нмоль/л соответственно, $p = 0,051$).

При расчете индекса андрогенной активности, уровни свободного и биодоступного тестостерона установлены статистически значимые различия между группами. Свободный тестостерон ниже 225 пмоль/л определялся у 29 (49,2%) больных РА и лишь у 2 мужчин контрольной группы. Корреляции уровня свободного тестостерона с уровнем ГСПГ в основной группе нами не выявлено, при этом в группе контроля получена достоверная ассоциация показателей свободного тестостерона с уровнем ГСПГ ($r = -0,569$, $p = 0,007$).

Выявлена обратная корреляционная связь индекса андрогенной активности, концентрации свободного и биодоступного тестостерона с суточной дозой ГК ($r = -0,46$, $r = -0,471$ и $r = -0,483$ соответственно), а также концентрации свободного и биодоступного тестостерона со значениями ИМТ ($r = -0,298$ и $r = -0,274$ соответственно) у мужчин с РА (во всех случаях $p < 0,05$). Различий в показателях свободного и

биодоступного тестостерона в зависимости от длительности РА, его активности и наличия внесуставных проявлений не выявлено.

Андрогенный дефицит на основании лабораторных показателей был выявлен у 30 (50,8%) пациентов.

Выявлено статистически значимое снижение МПКТ по данным DXA во всех отделах исследования пациентов с РА по сравнению с показателями МПКТ лиц контрольной группы (табл. 3). Наиболее значимое снижение МПКТ в основной группе отмечено в шейке бедренной кости как в абсолютных значениях, так и по T-критерию, составив соответственно 0,821 [0,736; 0,952] г/см² и -1,3 [-1,9; -0,5] SD.

Частота снижения МПКТ в различных областях измерения представлена в табл. 4. Остеопенический синдром на основании оценки T-критерия определен у 69 (71,9%) мужчин с РА: в 11 (11,5%) случаях снижение МПКТ хотя бы в одной области соответствовало ОП и в 58 (60,4%) случаях — остеопении.

У 6 больных РА снижение МПКТ до уровня ОП выявлено только в поясничном отделе позвоночника, у 3 — в шейке бедра, у 2 пациентов определено снижение в двух областях (поясничный отдел позвоночника и шейка бедра). Нормальные показатели МПКТ во всех трех отделах исследования имели 27 (28,1%) мужчин основной группы.

В контрольной группе остеопенический синдром верифицирован в

Таблица 4. Частота встречаемости остеопении и ОП в различных отделах скелета у мужчин с РА (n=96)

Область исследования/ Состояние МПКТ	Поясничный отдел позвоночника	Шейка бедра	Бедро в целом
Нормальная МПКТ, n (%)	39 (40,6)	35 (36,3)	62 (64,6)
Остеопения, n (%)	49 (51,1)	56 (58,3)	34 (35,4)
ОП, n (%)	8 (8,3)	5 (5,2)	0 (0)

20% случаев: у пяти мужчин снижение МПКТ до остеопении выявлено в поясничном отделе позвоночника и у одного — в шейке бедра.

Поскольку практически половина всех мужчин с РА (44,8%) принимали ГК, нами был проведен сравнительный анализ денситометрических показателей в зависимости от данного фактора риска развития ОП. Так, у пациентов с РА и находившихся на терапии ГК МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра в целом была статистически значимо ниже, чем у больных без глюкокортикоидной терапии, — 0,875 [0,817; 0,942] против 0,999 [0,901; 1,109] г/см² ($p < 0,001$) и 0,975 [0,882; 1,065] против 1,038 [0,942; 1,158] г/см² ($p = 0,036$) соответственно. Влияния ГК на МПКТ шейки бедра в исследуемой когорте больных нами выявлено не было ($p = 0,227$). Необходимо отметить, что у 27 (46,6%) пациентов с остеопенией и принимавших ГК выявлено снижение Т-критерия $\leq -1,5$ SD.

У пациентов с остеопеническим синдромом активность заболевания по DAS28-СОЭ была статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальными показателями МПКТ (5,37 [4,52; 5,86] против 4,67 [3,50; 5,25], $p = 0,032$). Также остеопенический синдром выявлялся статистически значимо чаще у пациентов, позитивных по РФ, чем у серонегативных ($p = 0,032$). Качество жизни по опроснику HAQ не различалось у лиц основной группы в зависимости от наличия или отсутствия остеопенического синдрома (1,32 [0,62; 1,62] и 0,88 [0,31; 1,55] соответственно, $p = 0,097$).

Результаты анализа МПКТ различных локализаций в зависимости от наличия внесуставных проявлений и эрозий, а также от рентгенологической стадии РА не показали статистически значимых различий. Однако у пациентов на развернутой клинической стадии заболевания МПКТ поясничного отдела позвоночника была статистиче-

ски значимо ниже, чем у пациентов на поздней стадии ($p = 0,046$).

Установлено, что у позитивных по АЦПП пациентов отмечалось значимое снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника ($p < 0,001$) и тенденция к снижению денситометрических показателей в шейке бедра и бедра в целом.

Была продемонстрирована тенденция к уменьшению частоты выявления остеопенического синдрома у пациентов с более высоким ИМТ, однако разница в частоте не достигала статистической значимости ($p = 0,065$). Слабая положительная корреляционная связь установлена между ИМТ и МПКТ шейки бедра ($r = 0,256$, $p = 0,012$), а также между ИМТ и МПКТ проксимального отдела бедра в целом ($r = 0,265$, $p = 0,009$).

Среди 59 мужчин с РА, которым проведено лабораторное определение андрогенного статуса, 10 пациентов имели ОП, 40 — остеопению и 9 пациентов — нормальные показатели МПКТ. Значимое снижение общего тестостерона (менее 12 нмоль/л) и/или свободного тестостерона (менее 225 пмоль/л) выявлено у 7 (70%) пациентов с ОП, у 20 (50%) с остеопенией и только у 3 (33,3%) мужчин с РА и нормальной МПКТ (табл. 5).

Нами был проведен анализ МПКТ различных локализаций в зависимости от андрогенного дефицита, который выявил существенные различия только в МПКТ поясничного отдела позвоночника. Так, у пациентов с андрогенным дефицитом МПКТ поясничного отдела составила 0,85 [0,80; 0,96] против 0,94 [0,84; 1,08] г/см² у больных с нормальными показателями андрогенного статуса ($p = 0,036$).

Обсуждение

Начиная с конца 1980-х гг. стали появляться единичные работы, посвященные изучению роли изменений андрогенного статуса в развитии и течении РА у мужчин. Показано, что

более высокий уровень тестостерона у молодых мужчин может иметь протективную роль в развитии РА [19], а гипоандрогенемия, по данным ряда авторов, наоборот, способствует возникновению РА и/или развивается как следствие хронического воспалительного процесса. Так, T.D. Spector et al. при обследовании 87 мужчин с РА выявили достоверно более низкий уровень общего тестостерона и более высокие показатели ГСПГ по сравнению с контрольной группой [20]. Схожие данные в отношении общего тестостерона были получены B. Tengstrand et al. при изучении андрогенного статуса у мужчин с РА и без РА только в возрастной группе 50–59 лет (14,9+5,1 против 18,6+6,0, $p < 0,01$), в то время как у мужчин с РА в возрасте 60–69 лет статистически значимых различий с сопоставимой по возрасту группой контроля не установлено (14,1+4,9 против 16,6+5,6 нмоль/л, $p > 0,05$). [21]. В исследовании M. Lashkari et al., включившем 29 пациентов с РА мужского пола и 24 контрольной группы, было показано, что достоверных различий в уровне общего тестостерона между группами нет ($p = 0,923$) [22], что также согласуется с полученными в нашей работе данными ($p = 0,154$). Кроме того, авторы выявили достоверное снижение уровня дигидроэпиандростерона сульфата у мужчин с РА по сравнению со здоровыми лицами, однако в нашем исследовании изучение данного гормона не проводилось.

Нами выявлена статистически значимо более высокая сывороточная концентрация ГСПГ у мужчин с РА по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,001$), а у 49,2% больных его содержание оказалось выше нормальных значений. Схожие данные продемонстрированы в недавно опубликованной работе Z. Qu et al. (2020) при анализе большой когорты больных РА (1259 мужчин и 2758 женщин) [23], что указывает на возможную роль

Таблица 5. Ассоциация андрогенного статуса и значений МПКТ различной локализации (n=56)

Андрогенный статус/Состояние МПКТ	Наличие андрогенного дефицита	Отсутствие андрогенного дефицита
Нормальная МПКТ, n (%)	3 (33,3)	6 (66,7)
Остеопения, n (%)	20 (50)	20 (50)
ОП, n (%)	7 (70)	3 (30)

ГСПГ в развитии РА независимо от гендерной принадлежности. В исследовании B. Tengstrand et al. [21] статистически значимых различий в концентрации ГСПГ между пациентами с РА и здоровыми мужчинами не было определено ни в группе наблюдения 50–59 лет, ни в группе наблюдения 60–69 лет. При наблюдении 38 мужчин с РА в течение 2 лет отмечалось увеличение уровня ГСПГ по сравнению с исходными показателями пациентов как с положительной динамикой на фоне терапии РА ($n=22$), так и с ухудшением показателя активности заболевания ($n=16$) [24]. A.L. Mirone et al., наоборот, выявили у больных РА значительно более низкие уровни ГСПГ по сравнению с группой контроля [25]. По данным M. Pikwer et al. [26] уровень ГСПГ был выше у пациентов, позитивных по РФ, чем у серонегативных, но, по данным нашего анализа, подобных различий между подгруппами пациентов не получено.

Данные о влиянии глюкокортикоидной терапии на уровень андрогенов в сыворотке крови весьма противоречивы. По данным B. Lunenfeld et al., у пациентов, длительно принимающих ГК, может развиваться гипогонадизм [16]. Нами не было выявлено статистически значимых различий в содержании общего тестостерона в зависимости от приема больными РА глюкокортикоидных препаратов, однако уровень свободного и биодоступного тестостерона имел отрицательную корреляционную связь с более высокой суточной дозой ГК. B. Tengstrand et al. [21] и L. Mateo et al. [27] не обнаружили никакой корреляции между кумулятивной дозой ГК и уровнем свободного тестостерона.

В настоящей работе установлено: уровень ГСПГ имел отрицательную корреляционную связь с суточной дозой ГК независимо от продолжительности глюкокортикоидной терапии. M. Navarro et al. также показали, что более низкие концентрации ГСПГ в сыворотке наблюдались в группе пациентов с РА, получавших лечение ГК [28], на основании чего ими сделано предположение, согласно которому уровень ГСПГ положительно связан с тяжестью РА. Нами установлено, что ГСПГ был выше

у пациентов с эрозивным течением РА и с поздней клинической стадией.

M. Pikwer et al. [26] продемонстрировали, что у серопозитивных пациентов мужского пола уровень как общего, так и свободного тестостерона был статистически значимо выше, чем у серонегативных пациентов. Схожая тенденция была получена нами только между общим тестостероном и позитивным по РФ течением РА ($p=0,051$).

Продemonстрированное нами отсутствие различий в уровне свободного и биодоступного тестостерона в зависимости от продолжительности и активности РА, а также наличия внесуставных проявлений согласуется с данными B. Tengstrand et al. [29].

В настоящей работе выявлено, что, по данным DXA, МПКТ любой локализации у мужчин с РА была статистически значимо ниже по сравнению с таковой, согласно данным, полученным в группе контроля. Схожие результаты определены в работах Т.А. Раскиной и соавт. [30], B. Hauser et al. [4]. Однако в одномоментном поперечном исследовании, выполненном S.M. Kweon et al., показано, что достоверные различия в МПКТ у мужчин с и без РА определены только на уровне проксимального отдела бедра в целом, без статистически значимых различий в других отделах скелета [12]. Сопоставимые показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника у мужчин с РА и у здоровых мужчин продемонстрированы Z. Zhu et al. (2021) [31]. В то же время Z. Hu et al. [32] показали, что у пациентов с РА мужского пола в возрасте 50 лет и старше частота остеопении и ОП в поясничном отделе позвоночника выше в 1,3 раза, чем в общей популяции.

Снижение МПКТ до уровня остеопенического синдрома (Т-критерий $<-1,0$ SD) нами выявлено у 69 (71,9%) больных основной группы, среди которых преобладали пациенты с остеопенией (60,4%). Частота остеопении в исследованиях других авторов была в 1,5–2 раза меньше [33, 34], чем по нашим данным.

В настоящем исследовании ОП среди больных РА выявлен в 11,5% случаев и наиболее часто отмечался на уровне поясничного отдела позвоночника

(8,3%), реже — в шейке бедра (5,2%). Сопоставимую частоту ОП установили M. Güler-Yüksel et al., анализируя данные DXA 109 мужчин с недавно установленным диагнозом РА (менее двух лет): снижение МПКТ до уровня ОП в поясничном отделе позвоночника было в 9,3% случаев, в проксимальном отделе бедра в целом в 3,3%, а любой локализации (поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел бедра) в 11% случаев [34]. Еще более низкая частота ОП определена M.C. Lodder et al.: ОП поясничного отдела позвоночника и шейки бедра выявлены в 8 и 3,5% случаев соответственно [35]. В то же время, по данным других авторов, частота ОП среди больных РА мужчин составляет 21–23% [12, 13, 36].

L. Stafford et al. [37] выявили снижение уровня тестостерона у 46% больных, но дефицит андрогенов, по их данным, не ассоциировался со снижением МПКТ и переломами. И хотя, по нашим данным, у 70% больных РА и ОП выявлен андрогенный дефицит, достоверные различия в МПКТ в зависимости от андрогенного статуса определены только в поясничном отделе позвоночника.

В ранее проведенных исследованиях выявлены ассоциации структурных изменений в суставах, активности заболевания и функциональных нарушений со снижением МПКТ у мужчин с РА [3, 29, 35]. В нашем исследовании частота остеопенического синдрома положительно ассоциировалась с высокой активностью заболевания, но не зависела от функциональных нарушений и рентгенологической стадии. Хотя снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника было более выраженным у пациентов на поздней стадии заболевания. У пациентов, позитивных по РФ и АЦЦП, остеопенический синдром в нашей работе выявлялся статистически значимо чаще, что подтверждает данные одних авторов [34, 38] и противоречит другим [39].

Заключение

Таким образом, снижение МПКТ у больных РА мужского пола имеет высокую распространенность и требует своевременной диагностики, осо-

бенно у пациентов с высокой активностью заболевания, поздней стадией, позитивных по РФ и АЦП и находящихся на терапии ГК. Выявленные высокая частота повышения ГСПГ и снижения свободного (и биодоступного) тестостерона у мужчин с РА служат дополнительным фактором риска снижения МПКТ, что диктует необходимость включения в рутинное обследование таких пациентов

определения андрогенного статуса. Возможность использования заместительной андрогенной терапии в коррекции нарушений костного метаболизма с точки зрения эффективности и безопасности еще предстоит определить в будущих клинических исследованиях.

Дополнительная информация
Исследование не имело спонсор-

ской поддержки. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Choi S.T., Kwon S.R., Jung J.Y. et al. Prevalence and fracture risk of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter comparative study of the FRAX and WHO Criteria. *J Clin Med*. 2018;7(12):507. Doi: 10.3390/jcm7120507.
- El Maghraoui A., Sadni S., Rezqi A., et al. Does rheumatoid cachexia predispose patients with rheumatoid arthritis to osteoporosis and vertebral fractures? *J Rheumatol*. 2015;42(9):1556–62. Doi: 10.3899/jrheum.141629.
- Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A., et al. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(12):2776–84. Doi: 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2776::AID-ANR18>3.0.CO;2-N.
- Hauser B., Riches P.L., Wilson J.F., et al. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1759–66. Doi: 10.1093/rheumatology/keu162.
- Hong W.J., Chen W., Yeo K.J., et al. Increased risk of osteoporotic vertebral fracture in rheumatoid arthritis patients with new-onset cardiovascular diseases: a retrospective nationwide cohort study in Taiwan. *Osteoporosis Int*. 2019;30(8):1617–25. Doi: 10.1007/s00198-019-04966-z.
- Phuan-Udom R., Lektrakul N., Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2018;37(10):2603–10. Doi: 10.1007/s10067-018-4218-8.
- Xue A.L., Wu S.Y., Jiang L., et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(36):e6983. Doi: 10.1097/MD.0000000000006983.
- Abrahamsen B., Van Staa T., Ariely R., et al. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporosis Int*. 2009;20(10):1633–50. Doi: 10.1007/s00198-009-0920-3.
- Sattui S.E., Saag K.G. Fracture mortality: associations with epidemiology and osteoporosis treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(10):592–602. Doi: 10.1038/nrendo.2014.125.
- Adami G., Saag K.G. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(7):34. Doi: 10.1007/s11926-019-0836-7.
- Llorente I., García-Castañeda N., Valero C., et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: dangerous liaisons. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:601618. Doi: 10.3389/fmed.2020.601618.
- Kweon S.M., Sohn D.H., Park J.H., et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: frequency and risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e11122. Doi: 10.1097/MD.0000000000001122.
- Nolla J.M., Roig-Vilaseca D., Gomez-Vaquero C., et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1472–75. PMID: 16881105.
- Kannegaard P.N., van der Mark S., Eiken P., et al. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comorbidities, comorbidity and survival. *Age Ageing*. 2010;39(2):203–9. Doi: 10.1093/ageing/afp221.
- Rateman H.G., Lems W.F. Pharmacological management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: a review of the literature and practical guide. *Drugs Aging*. 2019;36(12):1061–72. Doi: 10.1007/s40266-019-00714-4.
- Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M., et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18(1):5–15. Doi: 10.3109/13685538.2015.1004049.
- Каприн А.Д., Костин А.А., Иваненко К.В., и др. Современные подходы к диагностике и лечению возрастного андрогенного дефицита у мужчин. *Лечебное дело*. 2017;3:6–10. [Каприн А.Д., Костин А.А., Иваненко К.В., et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of age-related androgen deficiency in men. *Лечебное дело*. 2017;3:6–10. (In Russ.)].
- Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929–36. Doi: 10.1016/S0140-6736(02)08761-5.
- Kasper Dennis L. Harrison's principles of internal medicine. 19th edition. 2015. P. 2136–49.
- Spector T.D., Ollier W., Perry L.A., et al. Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol*. 1989;8(1):37–41. Doi: 10.1007/BF02031066.
- Tengstrand B., Carlström K., Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis – high frequency of hypogonadism. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(3):285–89. Doi: 10.1093/rheumatology/41.3.285.
- Lashkari M., Noori A., Oveis S., et al. Association of serum testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with rheumatoid arthritis: a case control study. *Electron Physician*. 2018;10(3):6500–505. Doi: 10.19082/6500.
- Qu Z., Huang J., Yang F., et al. Sex hormone-binding globulin and arthritis: a Mendelian randomization study. *Arthritis Research & Therapy*. 2020;22(118):1–7. Doi: 10.1186/s13075-020-02202-2.
- Tengstrand B., Carlström K., Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis. – from onset through 2 years. *J Rheumatol*. 2009;36(5):887–92. Doi: 10.3899/jrheum.080558.
- Mirone L., Altomonte L., D'agostino P., et al. A study of serum androgen and cortisol levels in female patients with rheumatoid arthritis. Correlation with disease activity. *Clin Rheumatol*. 1996;15(1):15–9. Doi: 10.1007/BF02231678.
- Pikwer M., Giwercman A., Bergström U., et al.

- Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):573–79. Doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202781.
27. Mateo L., Nolla J.M., Bonnin M.R., et al. Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:1455–60. PMID: 7473465.
28. Navarro M., Nolla J., Machuca M., et al. Salivary testosterone in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25(6):1059–62.
29. Tengstrand B., Hafström I. Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2299–305. PMID: 12415584.
30. Раскина Т.А., Летаева М.В. Минеральная плотность костной ткани у мужчин при различных клинических вариантах ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):21–4. [Raskina T.A., Letayeva M.V. Bone mineral density in males with different clinical types of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011;49(2):21–4. (In Russ.).] Doi: 10.14412/1995-4484-2011-598.
31. Zhu Z., Hu G., Jin F., et al. Correlation of osteoarthritis or rheumatoid arthritis with bone mineral density in adults aged 20–59 years. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):190. Doi: 10.1186/s13018-021-02338-0.
32. Hu Z., Zhang L., Lin Z., et al. Prevalence and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis patients from South China: modeled by three methods. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):534. Doi: 10.1186/s12891-021-04403-5.
33. Hafez E.A., Mansour H.E., Hamza S.H., et al. Bone mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:87–94. Doi: 10.4137/CMAMD.S7773.
34. Güler-Yüksel M., Bijsterbosch J., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1508–12. Doi: 10.1136/ard.2007.070839.
35. Lodder M.C., de Jong Z., Kostense P.J., et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1576–80. Doi: 10.1136/ard.2003.016253.
36. Haugeberg G., Ørstavik R.E., Uhlig T., et al. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(12):1085–89. Doi: 10.1136/ard.61.12.1085.
37. Stafford L., Bleasel J., Giles A., et al. Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2786–90. PMID: 11128664.
38. Güler H., Turhanoglu A.D., Ozer B., et al. The relationship between anti-cyclic citrullinated peptide and bone mineral density and radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(5):337–42. Doi: 10.1080/03009740801998812.
39. Wysham K.D., Shoback D.M., Imboden Jr J.B., et al. Association of high anti-cyclic citrullinated peptide seropositivity and lean mass index with low bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(7):961–69. Doi: 10.1002/acr.23440.

Поступила / Received: 11.10.2021

Принята в печать / Accepted: 15.11.2021

Автор для связи: Артём А. Кондрашов, ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ЛФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; kaartem@gmail.com

Corresponding author: Artem A. Kondrashov, Teaching Assistant at the Department of Faculty Therapy n.a. Academician A.I. Nesterov, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; kaartem@gmail.com

ORCID:

Кондрашов А.А., <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Шостак Н.А., <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

© М.А. Словак, А.В. Кияев, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.88-91>

Современные подходы к установлению этиологических форм врожденного гипотиреоза у детей

М.А. Словак¹, А.В. Кияев^{1, 2}¹ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Modern approaches to the determination of etiological forms of congenital hypothyroidism in children

M.A. Slovak¹, A.V. Kiyaev^{1, 2}¹ Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Обоснование. В статье представлены современные подходы к диагностике и определению терапевтической тактики при врожденном гипотиреозе (ВГ) у детей.

Цель исследования: совершенствовать подходы к установлению этиологических форм ВГ у детей для оптимизации терапевтической тактики и диспансерного наблюдения.

Методы. На первом этапе была проанализирована база данных лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ СО «КДЦ ОЗМиР», в которой имелась информация по результатам ретестирования 276 детей с ВГ, рожденных с 2004 по 2021 г.

Результаты. При анализе данных из медицинской информационной системы Областного центра детской эндокринологии (ОЦДЭ) выявлено, что 115 детей состоят под диспансерным наблюдением в центре. Из них у 99 детей определен тип ВГ: 1-я группа ВГ – 67 детей; 2-я группа ВГ – 32 ребенка. Тип гипотиреоза устанавливался на основании данных ретеста при проведении неонатального скрининга. При установлении типа гипотиреоза ВГ или врожденного субклинического гипотиреоза (ВСГ), а также его формы открываются перспективы для совершенствования терапевтической тактики при ВГ.

Заключение. Осведомленность врачей неонатологов, педиатров, детских эндокринологов о современных подходах к этиологической диагностике ВГ позволит сделать правильный выбор метода терапии в части случаев, отказавшись от заместительной гормональной терапии левотироксином.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, врожденный субклинический гипотиреоз.

Для цитирования: Словак М.А., Кияев А.В. Современные подходы к установлению этиологических форм врожденного гипотиреоза у детей. Фарматека. 2021;28(12):88–91. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.88-91

Background. The article presents modern approaches to the diagnosis and choice of management tactics for congenital hypothyroidism (CH) in children.

Objective. Improvement of the approaches to the determination of etiological forms of CH in children in order to optimize management tactics and follow-up care.

Methods. At the first stage, the database of the neonatal screening laboratory of the State Clinical Diagnostic Center for Maternal and Child Health, which contained information on the results of re-testing of 276 children with CH born from 2004 to 2021 was analyzed.

Results. Analysis of the data from the medical information system of the Regional Center for Pediatric Endocrinology (RCPE) revealed that 115 children are followed-up at the RCPE. Of these, CH type was determined in 99 children: 1st group – 67 children with CH; 2nd group – 32 children with congenital subclinical hypothyroidism (CSH). The type of hypothyroidism was determined based on retesting data during neonatal screening. Determining the type of CH or CSH as well as its form opens up the prospects for improving management tactics in CH.

Conclusion. Awareness of neonatologists, pediatricians, pediatric endocrinologists about modern approaches to the etiological diagnosis of CH will let to make the right choice of the method of therapy, and in some cases abandoning hormone replacement therapy with levothyroxine.

Keywords: congenital hypothyroidism, congenital subclinical hypothyroidism

For citations: Slovak M.A., Kiyaev A.V. Modern approaches to the determination of etiological forms of congenital hypothyroidism in children. Farmateka. 2021;28(12):88–91. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.88-91

Введение

Известно, что врожденный гипотиреоз (ВГ) – этиологически гетерогенное заболевание. Так, в 70–85% случаев причиной ВГ служат врожденные

пороки развития щитовидной железы (ЩЖ), а именно агенезия, дисплазия и гипоплазия. Реже в основе заболевания лежат наследственные ферментопатии (15–20%), приводящие к нару-

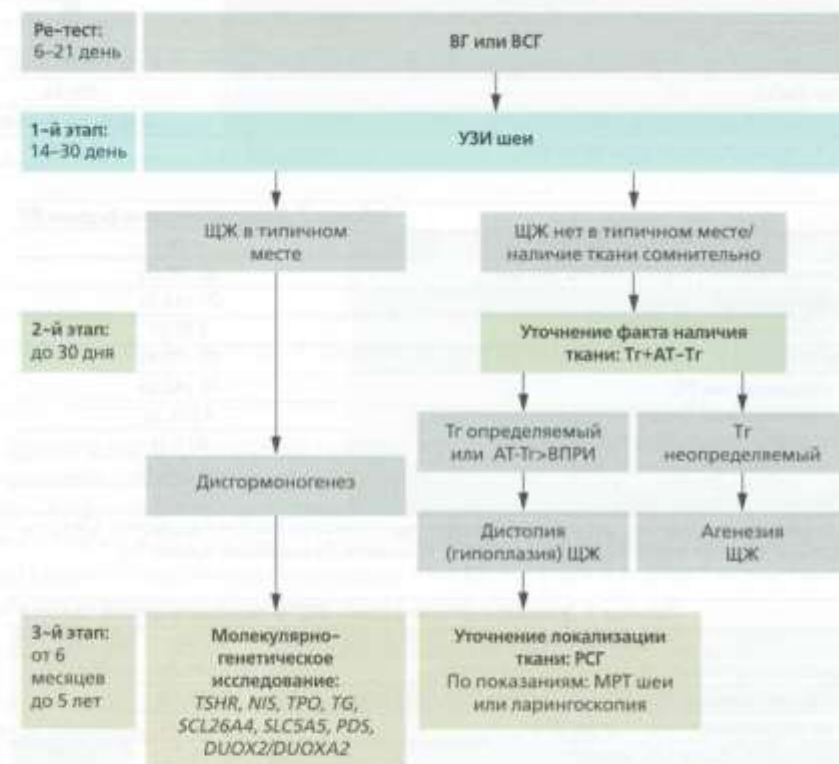
шению синтеза тиреоидных гормонов на разных уровнях (дисгормоногенез). В единичных случаях (1–5%) ВГ является центральным и обусловлен генетическими дефектами выработки

тиролиберина и тиреотропного гормона (ТТГ) [1]. Установление этиологической формы и типа ВГ имеет принципиальное значение в определении дальнейшей тактики лечения и диспансерного наблюдения.

Частота ВГ в доскрининговую эру составляла 1:6700–7500 новорожденных детей. После внедрения неонатального скрининга на ВГ по уровню тиреотропного (ТТГ) частота выявленных случаев ВГ у детей в мире увеличилась в 2–3 раза: 1:2000–4000 новорожденных [1, 2]. Поскольку заболеваемость ВГ носит спорадический характер, сложно предположить истинные причины такого лавинообразного роста частоты ВГ. В связи с этим назрела необходимость в уточнении этиологической структуры ВГ с последовательным применением современных методов обследования. Кроме того, необходимо пересмотреть показания к выбору препарата при лечении т.н. врожденного субклинического гипотиреоза (ВСГ).

По сути своей ВСГ является неким лабораторным феноменом, при котором уровень тиреоидных гормонов, определяющих развитие всех тканей человека, находится в пределах нормальных значений на фоне повышенного уровня ТТГ, изолированное повышение которого может быть связано с рядом генетических дефектов на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы [3–8]. Нами разработан алгоритм этиологической диагностики ВГ на основании последовательного применения следующих методов диагностики: 1) ультразвуковое исследование (УЗИ) области шеи; 2) в отсутствие ЩЖ в типичном месте определение уровня тиреоглобулина (Тг) в крови как лабораторного маркера наличия тиреоидной ткани в организме; 3) в случаях определяемого уровня Тг необходимо проведение радионуклидной сцинтиграфии шеи с радиофармпрепаратом $Tc-99m$ с целью уточнения локализации ткани; 4) при наличии ЩЖ в типичном месте необходимо проведение молекулярно-генетического исследования на панель генов, ответственных за выработку ферментов в процессе синтеза тиреоидных гормонов. При установлении типа гипотиреоза ВГ или

Рис. Алгоритм этиологической диагностики врожденного гипотиреоза



Примечание. ВГ – врожденный гипотиреоз; ТТГ – тиреотропный гормон; Т4 – тироксин; ВПРИ – верхний предел референсного интервала; ВПРИ – верхний предел референсного интервала; НПРИ – нижний предел референсного интервала; Тг – тиреоглобулин; АТ-Тг – антитела к тиреоглобулину; Тг неопределяемый: Тг < 2 нг/мл и АТ-Тг в ПРИ или Тг < 1 нг/мл по стандарту CRM-457; Тг определяемый: Тг ≥ 2 нг/мл и АТ-Тг в ПРИ или Тг ≥ 1 нг/мл по стандарту CRM-457; РСГ – радионуклидная сцинтиграфия шеи с $Tc-99m$.

Источник: Словак М.А., Киев А.В., 2021.

ВСГ, а также его формы открываются перспективы для совершенствования терапевтической тактики при ВГ.

До 2017 г. у нас еще не сформировалось убеждение в необходимости установления этиологических форм ВГ для всех детей с ВГ. С 2017 г. мы начали применять алгоритм этиологической диагностики практически у всех детей с ВГ, обратившихся в ГАУЗ СО ОДКБ, поскольку появилось понимание взаимосвязи формы и типа ВГ с определением дальнейшей терапевтической тактики.

Цель исследования: совершенствовать подходы к установлению этиологических форм ВГ у детей для оптимизации терапевтической тактики и диспансерного наблюдения.

Методы

Было проведено ретроспективное одномоментное поперечное исследование.

На первом этапе проанализирована база данных лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ СО КДЦ ОЗМнР, в которой имелась информация по результатам ретестирования 276 детей с ВГ, рожденных с 2004 по 2021 г. При анализе данных из медицинской информационной системы Областного центра детской эндокринологии (ОЦДЭ) выявлено, что 115 детей состоят под диспансерным наблюдением в центре. Из них у 99 детей определен тип ВГ: 1-я группа ВГ – 67 детей; 2-я группа ВГ – 32 ребенка. Тип гипотиреоза устанавливался на основании данных ретеста при проведении неонатального скрининга: ВГ – уровень ТТГ повышен, сТ4 – снижен; ВСГ – уровень ТТГ повышен, сТ4 – выше нижнего предела референсных значений (9,8 пмоль/л для РИ лаборатории неонатального скрининга). Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Типы ВГ по результатам неонатального скрининга

Параметры	Типы гипотиреоза	
	ВГ	ВСГ
Число детей, n (%)	67 (67,7)	32 (32,3)
Возраст на момент последнего осмотра, лет, Me (Min–Max)	9,1 (0,5–17,5)	5,6 (0,6–16,7)
Пол (м/ж)	26/41	13/19
ТТГ, мМЕ/л, ретест (Me; Min–Max)	343,6 (47,7–1440)	58,2 (13,9–250,9)
сТ4, пмоль/л, ретест (Me; Min–Max)	3,3 (0–9,7)	15,2 (9,8–22,4)

Таблица 2. Этиологические формы ВГ

Формы ВГ (n=67)	n (%)
Дисгенезия ЩЖ (из 67) из них формы:	58 (86,6)
- агенезия ЩЖ (из 58)	26 (44,8)
- гипоплазия ЩЖ (из 58)	4 (6,8)
Дистопия ЩЖ (из 58):	28 (48,4)
- срединная (из 28)	12 (42,9)
- в корень языка (из 28)	4 (14,3)
- подъязычная (из 28)	2 (7,1)
- дистопия неуточненной локализации* (из 28)	10 (35,7)
Дисгормоногенез (из 67)	9 (13,4)

* Планируется проведение сцинтиграфии без анестезиологического пособия в возрасте 4–5 лет (при УЗИ шейная ткань ЩЖ отсутствует в типичном месте, но имеется определяемый уровень Тг).

Таблица 3. Этиологические формы ВСГ и терапевтическая тактика

Формы ВСГ (n=32)	n (%)	ЗГТ
Дисгормоногенез ЩЖ (из 32), из них формы:	26 (81,3)	0 из 26
- подтвержденные при МГИ (выявлены мутации генов, из 26)	10 (38,5)	
- не подтвержденные МГИ (из 26)	16 (61,5)	
Дистопия ЩЖ (из 32), из них:	6 (18,7)	6 из 6
- дистопия срединная (из 6)	3 (50,0)	
- дистопия в корень языка (из 6)	1 (16,7)	
- подъязычная дистопия (из 6)	2 (33,3)	

Примечание. ЗГТ – заместительная гормональная терапия левотироксинем натрия; МГИ – молекулярно-генетическое исследование.

На основании алгоритма этиологической диагностики, представленного на рисунке, проведена этиологическая диагностика типов гипотиреоза, представленная в табл. 2 и 3.

Результаты

Установленная нами структура ВГ несколько отличается от данных, изложенных в литературе [1, 2], поскольку в нашей группе детей преобладают формы дисгенезии ЩЖ (86,6%). По нашему мнению, основным моментом в разграничении форм ВГ является именно экспертное УЗИ шеи в максимально ранние сроки после диагностики ВГ с четким разграничением: тиреоидная или нетиреоидная ткань находится в типичном месте расположения ЩЖ с последующим определением уровня Тг.

В случаях установления ВСГ по результатам неонатального ретеста начиная с 2017 г. ЗГТ стартово не назначается. Ребенок в 1-й месяц жизни направляется в ОЦДЭ, где проводится обследование, согласно представленному алгоритму этиологической диагностики (см. рисунок). В случае установления факта дистопии ЩЖ (УЗИ – ткани нет в типичном месте, но имеется определяемый уровень Тг) сразу назначается ЗГТ. В случаях наличия тиреоидной ткани в типичном месте назначаются препараты калия йодида с ежемесячным мониторингом ТТГ и сТ4, а также планируется проведение МГИ на панель генов «врожденный гипотиреоз» методом секвенирования нового поколения в лаборатории молекулярно-генетической диагностики

кулярно-генетической диагностики Института персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. Все исследования проводятся для детей бесплатно в рамках Программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо», реализуемой Фондом поддержки и развития филантропии «КАФ». В нашей группе пациентов из 26 пациентов с врожденным субклиническим гипотиреозом на фоне дисгормоногенеза у 10 детей выявлены гетерозиготные мутации в генах *TPO*, *DUOX2*, *RTSH*, *Tg*, *GLIS3*, *PAX8*; у 12 – мутаций не обнаружено; у 4 детей – МГИ в плане. Все пациенты с ВСГ в настоящее время получают препараты калия йодида в возрастных дозах. У 8 пациентов с ВСГ, которые принимали ЗГТ, назначенную ранее 2017 г., проведена пробная отмена левотироксина под динамическим контролем гормонального профиля и произведен пересмотр диагноза с ВГ на ВСГ. В настоящее время все они находятся под динамическим контролем и принимают препараты йода.

Заключение

Осведомленность врачей разных специальностей (неонатологов, педиатров, детских эндокринологов) в современных подходах к этиологической диагностике ВГ позволит сделать правильный выбор метода терапии, в ряде случаев отказавшись от ЗГТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокрин-

ными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М., 2014. [Federal clinical

guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. Ed. by: I.I. Dedov,

- V.A. Peterkova. M., 2014. [In Russ.]]
2. Tsunekawa K., Yanagiwa Y., Aoki T., et al. Frequency and clinical implication of the R450H mutation in the thyrotropin receptor gene in the Japanese population detected by Smart Amplification Process. *BioMed Res Intern.* 2014;2014:1–7. Doi: 10.1155/2014/964635.
 3. Lazarus J., Brown R.S., Daumene C., et al. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76–94. Doi: 10.1159/000362597.
 4. Hebrant A., van Staveren W.C.G., Maenhaut C., et al. Genetic hyperthyroidism: hyperthyroidism due to activating TSHR mutations. *Eur J Endocrinol.* 2010;164(1):1–9. Doi: 10.1530/eje-10-0775.
 5. Lüblinghoff J., Nebel I.T., Huth S., et al. The Leipzig Thyrotropin Receptor Mutation Database: Update 2012. *Eur Thyroid J.* 2012;1(3):209–10. Doi: 10.1159/000342918.
 6. Alberti L., Proverbio M.C., Costagliola S., et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2549–55. Doi: 10.1210/jeem.87.6.8536.
 7. Abramowicz M.L., Duprez L., Parma J., et al. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest.* 1997;99(12):3018–24. Doi: 10.1172/jci119497.
 8. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Пер. с англ. Под ред. Г.А. Мельниченко и В.В. Фадеева. 9-е изд. М., 2011. С. 356–57. [Gardner D., Shoback D. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology: Ninth Edition. Translation from English.* Ed. by G.A. Melnichenko, V.V. Fadeev. M., 2011. С. 356–67. (In Russ.).]

Поступила / Received: 11.10.2021

Принята в печать / Accepted: 15.11.2021

Автор для связи: Алексей Васильевич Кияев, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Уральский государственный медицинский университет, зав. Областным центром детской эндокринологии, Областная детская клиническая больница (Екатеринбург), главный внештатный детский специалист-эндокринолог Минздрава РФ по Уральскому Федеральному Округу, Екатеринбург, Россия; thyroend@mail.ru

Corresponding author: Aleksey V. Kiyaev, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Ural State Medical University, Head of the Regional Center for Pediatric Endocrinology, Regional Children's Clinical Hospital (Yekaterinburg), Chief External Expert in Pediatric Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation for the Ural Federal District, Yekaterinburg, Russia; thyroend@mail.ru

ORCID / eLibrary SPIN:

A.V. Кияев, <https://orcid.org/0000-0002-5578-5242>; eLibrary SPIN: 7092-7894M.A. Словик, <https://orcid.org/0000-0003-3652-9531>; eLibrary SPIN: 7293-7774



**РОССИЙСКАЯ
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK**

Сектор здравоохранения и медицинской политики Министерства здравоохранения РФ

6-10 декабря 2021



За здоровую жизнь

XIII Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний
и формированию здорового образа жизни

Здравоохранение

30-я юбилейная международная выставка «Медицинская
техника, изделия медицинского назначения
и расходные материалы»

Здоровый образ жизни

14-я международная выставка «Средства реабилитации
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика
и товары для здорового образа жизни»

6-9 декабря 2021



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры
4-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



12+



Реклама

12+

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

Под патронажем: ТПП РФ

ЭКСПОЦЕНТР

Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

www.zdravo-expo.ru

© А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих, Н.И. Вербовая, Т.В. Ломонова, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.92-99>

Ожирение: незаметное заболевание

А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих, Н.И. Вербовая, Т.В. Ломонова
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Obesity: an invisible disease

A.F. Verbovoy, Yu.A. Dolgikh, N.I. Verbovaya, T.V. Lomonova
Samara State Medical University, Samara, Russia

Современным медицинским сообществом ожирение признано глобальной медико-социальной и экономической проблемой. В первую очередь подобное отношение обусловлено его значительной распространенностью, масштабы которой сопоставимы с таковыми эпидемии. На сегодняшний день эта проблема касается не только взрослой популяции: прогрессивно увеличивается число детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела. Более чем у половины взрослых людей, страдающих ожирением, набор массы тела начинался еще в детском и подростковом периодах. При этом частота сопутствующей патологии при ожирении, дебютировавшем в детстве, значительно выше, чем при ожирении, развившемся в старшем возрасте. Также важным вопросом остается адекватная диагностика ожирения и определение типа распределения жировой ткани. Известно, что абдоминальное ожирение имеет более высокую распространенность в общей популяции. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, частота абдоминального ожирения, диагностированного по величине окружности талии, значительно выше, чем распространенность ожирения, определяемого по индексу массы тела. Численность лиц с абдоминальным ожирением увеличивается с возрастом как среди мужчин, так и среди женщин. Актуальность и значимость данного вопроса во многом обусловлены тем, что ожирение – один из главных модифицируемых факторов риска развития ряда хронических неинфекционных заболеваний, являющихся основной причиной инвалидизации и смертности населения. Это в первую очередь такие заболевания, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, и многие другие. Для решения этой проблемы должна значительно возрасти роль не только медицинского сообщества, но и государства. Активная профилактика и своевременное лечение ожирения позволят сохранить трудоспособность населения, увеличить продолжительность жизни и снизить экономические затраты на здравоохранение.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, гипертрофия миокарда

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И., Ломонова Т.В. Ожирение: незаметное заболевание. Фарматека. 2021;28(12):92–99. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.92-99

Obesity is recognized by the modern medical community as a global medical, social and economic problem. First of all, this attitude is due to its significant prevalence, the scale of which is comparable to that of the epidemic. Today, this problem concerns not only the adult population: the number of obese and overweight children and adolescents is progressively increasing. More than half of obese adults begin to gain weight in childhood and adolescence. At the same time, the incidence of concomitant pathology in obesity that debuted in childhood is significantly higher than in obesity that developed in older age. Adequate diagnosis of obesity and determination of the type of distribution of adipose tissue is also an important issue. It is known that abdominal obesity has a higher prevalence in the general population. According to the ESSE-RF epidemiological study, the incidence of abdominal obesity, diagnosed by the size of the waist circumference, is significantly higher than the prevalence of obesity determined by the body mass index. The number of persons with abdominal obesity increases with age, both among men and women. The relevance and significance of this issue is largely due to the fact that obesity is one of the main modifiable risk factors for the development of a number of chronic non-communicable diseases, which are the main cause of disability and mortality in the population. They include type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, coronary artery disease and many others. To solve this problem, the role of not only the medical community, but also the state should significantly increase. Active prevention and timely treatment of obesity will preserve the population's ability to work, increase life expectancy and reduce the economic costs of health care.

Keywords: obesity, overweight, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, myocardial hypertrophy

For citations: Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Verbovaya N.I., Lomonova T.V. Obesity: an invisible disease. Farmateka. 2021;28(12):92–99. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.92-99

Введение

Современным медицинским сообществом ожирение признано серьезной медико-социальной и экономической проблемой. В первую очередь

подобное отношение обусловлено его значительной распространенностью, которая по масштабам на сегодняшний день сравнима с таковыми эпидемии. По данным ВОЗ, в 2016 г. в мире

насчитывалось около 650 млн человек, страдавших ожирением [1]. При этом прогнозы на ближайшее время также неутешительны. Так, по экспертным оценкам, к 2030 г. на пла-

нете будет проживать более 1,1 млрд людей с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ [2].

Ожирение: эпидемиология, распространенность, факторы риска

Ожирение — это хроническое рецидивирующее гетерогенное заболевание, развивающееся под влиянием генетических, физиологических факторов, факторов внешней среды и характеризующееся избыточным накоплением в организме жировой ткани, дисфункция которой приводит к многочисленным негативным последствиям [3]. Почти 95% всех случаев ожирения приходится на первичное, или алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное) ожирение, и лишь около 5% пациентов страдают вторичным ожирением, обусловленным церебральной, эндокринной патологией, наличием генетических нарушений либо ятрогений.

В РФ число лиц с ожирением также прогрессивно увеличивается. По данным С.А. Шальной (2008), стандартизованная по возрасту распространенность ожирения в нашей стране составила 8,7% для мужчин и 23,2% для женщин. При этом распространенность ожирения среди женщин практически во всех возрастных группах более чем в 2,5 раза превысила таковую среди мужчин, максимум этого показателя которых составил менее 15% [4]. Эпидемиология ожирения как значимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний изучена в многоцентровом наблюдательном исследовании ЭССЕ-РФ. В рамках этого наблюдения по единому протоколу обследованы 18 305 мужчин и женщин в возрасте от 25 до 64 лет, проживающих в 11 регионах РФ. В результате распространенность ожирения среди обследованных лиц составила 29,7%. При этом среди женщин ожирение встречалось достоверно чаще: в 30,8% случаев против 26,6% у мужчин [5].

Результаты различных исследований показывают, что у 60% взрослых людей, страдающих ожирением, набор массы тела начинался еще в детском и подростковом возрасте. При этом частота сопутствующей патологии при

ожирении, дебютировавшем в детстве, значительно выше, чем при ожирении, развившемся во взрослом периоде [6]. В связи с этим проблема ожирения и избыточной массы тела сегодня актуальна не только для взрослой популяции. По данным ВОЗ, распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет с 1975 по 2016 г. увеличилась с 4 до 18% [1].

В РФ за последние несколько десятилетий число детей и подростков с данной патологией также резко возросло. Частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения у детей в нашей стране была изучена в многоцентровом исследовании, охватившем более 5000 детей и подростков в возрасте 5, 10 и 15 лет, проживающих в различных регионах РФ. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди обследованных составила 19,9 и 5,6% соответственно и при этом не зависела от региона их проживания [7]. Ситуация с распространением детского и подросткового ожирения в Самаре в целом сопоставима с общероссийскими показателями. По данным А.В. Куляшовой и соавт. (2009), 13,5% самарских подростков имеют избыточную массу тела либо ожирение, при этом у мальчиков они встречаются чаще, чем у девочек [8].

Рост ожирения среди детей и подростков в настоящее время в первую очередь связывают с нездоровым питанием и малоподвижным образом жизни [9]. Но также большое значение имеет и наследственность. На сегодняшний день выявлена и подтверждена роль генетической предрасположенности в развитии ожирения. Известны формы ожирения, обусловленные дефектом единственного гена.

Однако на их долю приходится не более 5% всех случаев ожирения. В большинстве случаев реализуется полигенный механизм развития данной патологии, при котором гены лишь определяют предрасположенность к избыточному накоплению жировой ткани, реализующуюся впоследствии под действием различных факторов окружающей среды [10]. Вероятность развития избыточной массы тела при

наличии ожирения у родителей составляет порядка 70–80%.

За последние десятилетия в экономически развитых странах отчетливо прослеживается тенденция к увеличению возраста деторождения, в т.ч. значительно увеличилось число женщин, впервые рожавших после 30 лет. Ряд исследователей в своих работах показали наличие ассоциации между возрастом матери и величиной ИМТ ребенка. Обследование большой когорты лиц в Великобритании показало, что матери полных детей рожали их в среднем на 3,5 года позже, чем женщины, имевшие детей с нормальной массой тела [11]. Обследование более 2400 девочек 9–10 лет также показало, что на каждые 5 лет увеличения возраста деторождения риск развития ожирения у ребенка увеличивается на 14% [12]. Еще одним фактором риска развития ожирения и избыточной массы тела у детей является раннее искусственное вскармливание. К дополнительным факторам риска можно отнести следующие: избыточная масса тела у матери, наличие у родителей заболеваний, связанных с избыточной массой тела, неполная семья, отсутствие регулярных физических нагрузок или занятий в спортивных секциях, кормление по требованию на первом году жизни [13].

Избыточная масса тела в детстве значительно повышает вероятность развития последующего ожирения во взрослом возрасте. 50% детей, имевших избыточный вес в 6 лет, становятся тучными во взрослом возрасте, а при избыточной массе тела в подростковом возрасте эта вероятность увеличивается до 80% [14]. Ожирение в молодом возрасте неизбежно ведет к раннему развитию нежелательных патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Особенно неблагоприятно повышение веса для лиц, имеющих семейную предрасположенность к артериальной гипертензии (АГ) или сахарному диабету 2 типа (СД2) [15].

Ожирение как фактор риска развития многих социально значимых заболеваний

Избыточный вес представляет собой проблему не только косметическую

или психологическую. Более важен тот факт, что ожирение — это значимый модифицируемый фактор риска развития ряда хронических неинфекционных заболеваний, которые в настоящее время являются одной из основных причин смертности среди населения. К ассоциированным с ожирением заболеваниям относят более 10 нозологий, среди них СД2, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ во сне, неалкогольная жировая болезнь печени, заболевания опорно-двигательного аппарата и др. Но все же лидирующее положение занимают заболевания сердечно-сосудистой системы и СД2 [16]. Большинство заболеваний, ассоциированных с ожирением и избыточной массой тела, приводят к сокращению ожидаемой продолжительности жизни и неблагоприятно влияют на качество жизни пациентов.

При этом значение имеет не только избыточное накопление жировой ткани в организме, но и характер ее распределения, что необходимо принимать во внимание при обследовании пациентов с ожирением. На сегодняшний день точно установлено, что жировая ткань неоднородна: морфологически и функционально ее можно разделить на подкожную и висцеральную (абдоминальную). Причем именно висцеральная жировая ткань оказывает наиболее неблагоприятное воздействие на организм, способствуя развитию фатальных проявлений и осложнений ожирения [17]. Поэтому все чаще в качестве индикатора риска развития и прогрессирования патологии, ассоциированной с ожирением, используется такой показатель, как окружность талии (ОТ), который отражает преимущественное накопление жира в абдоминальной области. Важным показателем служит также отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Если указанное соотношение превышает у мужчин 0,95, а у женщин — 0,85, можно говорить о патологическом отложении жира в области живота [18].

Абдоминальное ожирение имеет более высокую распространенность в общей популяции, превосходя

при этом распространенность ожирения в целом [19]. Так, по данным Д.П. Цыганковой и соавт. (2019), у пациентов с ИМТ менее 25 кг/м² частота диагностики ожирения при использовании показателя ОТ/ОБ составила 38,5%, по ОТ — 15,0%, по уровню висцерального жира — 1,6%, по индексу висцерального ожирения — 15,0% [20]. Распространенность абдоминального ожирения, диагностированного по величине ОТ в РФ, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, составляет 55% (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин). Данный показатель значительно выше, чем распространенность ожирения, определяемого по ИМТ. Численность лиц с абдоминальным ожирением с возрастом увеличивается как среди мужчин, так и среди женщин [21].

Абдоминальное отложение жира прямо коррелирует с неблагоприятными метаболическими отклонениями в организме, такими как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и уменьшение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. При этом степень выраженности данных отклонений напрямую связана с таковой абдоминального ожирения [22]. Данный тип ожирения — самый неблагоприятный в отношении сердечно-сосудистого риска и риска развития СД2.

Социальная значимость проблемы ожирения сегодня определяется снижением общей продолжительности жизни и высокой частотой инвалидизации пациентов трудоспособного возраста, обусловленной развитием тяжелых сопутствующих заболеваний, прежде всего таких, как СД2, АГ, дислипидемия, атеросклероз и ассоциированные с ним заболевания [15, 23].

Ожирение — один из основных факторов риска развития как ранних нарушений углеводного обмена, так и СД2. В рамках национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, которое проводилось на территории РФ с сентября 2013 по февраль 2015 г., получены данные, свидетельствующие о значительном увеличении частоты нарушений

углеводного обмена у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела ($p < 0,001$). Число пациентов с преддиабетом и СД2 увеличивалось по мере возрастания индекса массы тела: при наличии ожирения по сравнению с лицами с нормальной массой тела доля преддиабета возрастала в 4,5, доля СД2 — в 11 раз [24]. В других исследованиях показано, что повышение ИМТ на 1 кг/м² увеличивает риск развития СД2 на 12,1% [25].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, составляющие патогенетическую основу нарушений углеводного обмена, а также дислипидемия в свою очередь служат фактором риска быстрого развития и прогрессирования атеросклероза у лиц с избыточной массой тела и ожирением, особенно абдоминальным. Атеросклеротические изменения при этом прогрессируют по мере нарастания величины ИМТ, у мужчин они начинаются в более раннем возрасте (30–39 лет), нежели у женщин, и более выражены [26].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что ранним маркером системного атеросклероза является изменение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии [27]. По данным О.Д. Беляевой и соавт. (2008), у 66% больных абдоминальным ожирением, не имевших клинических признаков атеросклероза, при дуплексном сканировании сонных артерий выявлено увеличение толщины комплекса интима-медиа, у 35% пациентов обнаружены атеросклеротические бляшки. То есть более чем у половины обследованных лиц выявлены признаки атеросклеротического поражения сосудов [28].

Наиболее часто встречающейся патологией сердечно-сосудистой системы, сопровождающей ожирение, является АГ. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением независимо от типа распределения жировой ткани АГ встречается в 3 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела. Это касается и лиц подросткового возраста. Увеличение массы тела на 5% повышает риск развития АГ в течение 4 лет на 30% [29]. По данным В.В. Бекезина и соавт. (2020), индекс жировой массы тела более 27,32 кг/м² служит фак-

тором риска развития АГ у подростков с нормальными значениями ИМТ и артериального давления (АД) [30]. Ожирение является независимым фактором, сопряженным с развитием гипертрофии левого желудочка [31]. Увеличение массы миокарда левого желудочка при ожирении наблюдается независимо от уровня АД. При этом сочетание АГ и ожирения оказывает более выраженное отрицательное воздействие на структуру и функцию миокарда левого желудочка, чем каждое заболевание в отдельности.

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что изменение структуры левого желудочка является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и маркером летальности [32]. У пациентов с абдоминальным ожирением в сочетании с АГ чаще развивается нарушение геометрии левого желудочка по типу концентрической гипертрофии [33]. В то же время стойкое достижение целевого уровня АД больных АГ с абдоминальным ожирением не приводит к регрессу гипертрофии левого желудочка и не улучшает нарушенную диастолическую функцию левого желудочка. Можно предположить, что у больных АГ с абдоминальным ожирением происходит более выраженное и быстрое развитие фиброза миокарда, особенно в условиях выраженной концентрической гипертрофии левого желудочка. Фиброз приводит к развитию диастолической дисфункции сердца [34].

Гипертрофия миокарда левого желудочка с последующим нарушением геометрии полостей сердца в свою очередь является независимым фактором риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной смерти [35]. Симптомы ХСН при ожирении становятся клинически значимыми, когда ИМТ превышает 40 кг/м^2 . В этих условиях повышенное давление крови в легочной артерии увеличивает нагрузку на правый желудочек, развивается гипертрофия его стенок. Как следствие — появляется и быстро нарастает вторичная легочная гипертензия, которая приводит к ухудшению сократитель-

ной способности правого желудочка и декомпенсации его деятельности: развивается правожелудочковая сердечная недостаточность [36]. По данным, представленным Е.С. Енисевой и соавт. (2011), наличие абдоминального ожирения увеличивает риск развития ишемической болезни сердца у женщин в 2,86 раза, а инфаркт миокарда у женщин с абдоминальным ожирением встречался в 3,1 раза чаще по сравнению с женщинами с нормальным значением ОТ [37].

Для лиц с ожирением по сравнению с таковыми с нормальной массой тела также характерна более высокая частота патологии гепатобилиарной системы. Дислипидемия и гипергликемия у лиц с ожирением способствуют формированию такого заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени. Распространенность неалкогольного стеатогепатита при ожирении варьируется от 22 до 37,5%, у 9–10% пациентов с ожирением диагностируется уже цирроз печени [38]. По результатам исследования аутопсий пациентов с СД2, протекавшего на фоне выраженного ожирения, распространенность неалкогольной жировой болезни печени составила 70–93%, в то время как частота аналогичной патологии во взрослой популяции достигает порядка 20–35%.

Также в настоящее время отмечается прогрессирующий рост числа пациентов с различными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, приводящими к инвалидизации в т.ч. и трудоспособного населения. В последнее время во многих исследованиях показана роль ожирения в возникновении и прогрессировании наиболее распространенных заболеваний костно-суставной системы, таких как деформирующий остеоартроз, воспалительные заболевания суставов и позвоночника, приводящих к снижению физической активности и потере трудоспособности [39]. Так, величина ИМТ более 25 кг/м^2 ассоциирована с повышением частоты развития остеоартроза коленных суставов, при ИМТ более $27,5 \text{ кг/м}^2$ отмечается его рентгенологическое прогрессирование, а при величине ИМТ более 35 кг/м^2 частота развития данной патологии

увеличивается в 4 раза по сравнению с лицами с нормальной массой тела [40]. Для лиц с морбидным ожирением (ИМТ более 40 кг/м^2) в большинстве случаев (83,3%) характерны уже далеко зашедшие (III–IV) рентгенологические стадии остеоартроза [41]. На сегодняшний день четко прослеживается связь между ожирением и увеличением частоты протезирования коленных и тазобедренных суставов. Кроме того, важно, что у больных ожирением, перенесших артропластику, в послеоперационном периоде наблюдаются большая частота осложнений, замедленное и неполноценное восстановление функции суставов и более интенсивный показатель боли.

Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что ожирение представляет собой многогранное патологическое состояние, являющееся значимым фактором риска развития и прогрессирования различных других заболеваний. В первую очередь это касается таких социально значимых патологий, как СД2 и АГ. Поэтому профилактику и лечение ожирения сегодня совершенно точно можно рассматривать как важнейший компонент в профилактике данных заболеваний. Так, при снижении массы тела на 10 кг от исходной существенно улучшается состояние и функции многих систем организма.

Трудности лечения и профилактики ожирения

Устранение избыточного веса — это не только и не столько улучшение внешнего вида пациента. Оно непосредственно способствует улучшению самочувствия и уменьшению выраженности неблагоприятных для здоровья факторов риска и увеличивает продолжительность жизни. Даже при потере всего 5% избыточного веса наблюдается значимое снижение затрат на медицинское обеспечение пациентов, обусловленное улучшением течения патологии, ассоциированной с ожирением. Более того, доказано, что при уменьшении массы тела на 10% общая смертность снижается на 20%, смертность, обусловленная СД, — на 30%, смертность от онкологических заболеваний, также часто сопутствующих ожирению, — на 40%

[42]. Своевременная терапия ожирения позволяет замедлить прогрессирование нарушений углеводного обмена [43], соответственно, отсрочить и даже предотвратить развитие СД2. В свою очередь снижение массы тела на 1 кг у пациентов, страдающих СД2, сопровождается уменьшением гликированного гемоглобина на 0,1% [44]. Снижение массы тела на 10% сокращает риск развития СД2 в будущем на 80% [45].

В настоящее время большинство врачей различных специальностей в своей повседневной практике регулярно сталкиваются с пациентами, имеющими избыточную массу тела либо ожирение. И несомненно каждый такой пациент нуждается в рекомендациях по коррекции данных состояний, несмотря на то что многие из них не считают себя больными и рассматривают лишний вес лишь как косметическую проблему. Лечение ожирения — процесс длительный, требующий от пациента мотивации, заинтересованности, выполнения всех рекомендаций врача, а также иногда и материальных затрат. Поскольку результаты заставляют себя ждать и требуют значительных усилий, приверженность лечению у пациентов с ожирением остается низкой. Хотя большинство из них признают те недостатки в своем пищевом поведении и образе жизни, которые привели к избытку массы тела, но при этом проявляют пассивность в работе над собой и коррекции вредных привычек (недостаточное занятие спортом, отсутствие домашнего контроля массы тела, курение, переедание и др.).

Большинство пациентов, имеющих ожирение (особенно молодого возраста), отмечают значимое ограничение мобильности и психологические проблемы, связанные с избыточной массой тела. Несмотря на то что о желании похудеть заявляют достаточное количество пациентов, реальная готовность к снижению массы тела, в т.ч. медикаментозной, остается низкой [46]. Это может свидетельствовать о недостаточной информированности о доступных и относительно безопасных препаратах для похудения, а в более тяжелых случаях — о возможностях бариатрической хирургии, относительно распространенной в настоящее время.

Хирургическое лечение ожирения сегодня является одним из наиболее действенных способов снижения и удержания массы тела. При этом помимо снижения веса целью бариатрических оперативных вмешательств является также метаболический контроль и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний [47]. Ряд авторов отмечают положительную динамику показателей углеводного и липидного обмена у пациентов, перенесших некоторые бариатрические хирургические вмешательства, такие как лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка, лапароскопическая продольная резекция желудка, лапароскопическое желудочное шунтирование [48, 49].

Наиболее эффективным следует считать комплексный подход к терапии ожирения. Это прежде всего участие пациента в различных программах и «школах» по изменению образа жизни. При этом длительность участия должна составлять по меньшей мере 6 месяцев, иначе эффективность снижения веса минимальна. Такие долгосрочные комплексные программы могут включать поощрение высокого уровня физической активности (от 200 до 300 минут в неделю), рекомендации по питанию и контроль приверженности низкокалорийной диете (поддержание сниженной массы тела), работу с психологом либо психотерапевтом, консультирование различными врачами-специалистами, а также использование при необходимости медикаментозных средств и методов бариатрической хирургии [50, 51]. Согласно клиническим исследованиям, большинству пациентов с ожирением за год удается достигнуть снижения массы тела на 7–10% от первоначальных значений. Но в реальной практике результаты лечения этого заболевания не столь успешны. На сегодняшний день сохраняются выраженная клиническая инертность врачей в назначении лечения, особенно медикаментозного, а также недостаточное информирование пациентов об опасности и многогранных проявлениях ожирения, необходимости его предупреждения и лечения, доказанном положительном влиянии лекарственных препаратов на достижение и удержание результата.

Большинство специалистов начинают медикаментозное лечение ожирения при ИМТ, превышающем 40 кг/м², продлевая его не менее чем на полгода [52]. Результаты социологического опроса 404 врачей (терапевтов, эндокринологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов и ряда других терапевтических специальностей) продемонстрировали, что препараты для лечения ожирения назначают преимущественно эндокринологи, а врачи других специальностей ничего не назначают либо для снижения массы тела рекомендуют своим пациентам различные биологически активные пищевые добавки [53].

Успех в предотвращении эпидемии ожирения в первую очередь определяется системностью мер воздействия, в основу которых должно быть положено изменение образа жизни населения, переход к здоровому сбалансированному питанию и регулярным физическим нагрузкам. В данной ситуации должна значительно возрасти роль не только медицинского сообщества, но и государства. Мероприятия по профилактике ожирения следует проводить уже на государственном уровне. Это может быть внедрение различных государственных программ по повышению физической активности как взрослого, так и детского населения, по изменению окружающей среды и городской инфраструктуры с целью увеличения двигательной активности населения, а также программ контроля качества продуктов питания. Со стороны медицинского обеспечения населения необходимо активное выявление и диспансерное наблюдение пациентов с избыточной массой тела и ожирением. С учетом частого наличия у данных пациентов ассоциированных с ожирением заболеваний в процесс наблюдения и лечения необходимо своевременно привлекать профильных специалистов.

Заключение

Ожирение сегодня признано глобальной проблемой, на решение которой в большинстве развитых стран мира направлены многочисленные национальные программы, включающие как коррекцию образа жизни, так

и медикаментозное и даже хирургическое лечение. Активная профилактика и своевременное лечение ожирения могут предотвратить развитие более тяжелых заболеваний, что позволит

сохранить трудоспособность населения, увеличить продолжительность и качество жизни людей, а также значительно снизить экономические затраты на здравоохранение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization. Obesity and Overweight. Factsheet, WHO Media Centre. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- World Health Organization: Fact Sheet No.311 (May 2012). URL: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. Ожирение и метаболизм. 2020;17(1):48–55. [Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Ozhirenie i metabolism.* 2020;17(1):48–55. (In Russ.).] Doi: 10.14341/omet9759.
- Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6):60–4. [Shalnova S.A., Deev A.D. Body mass in men and women: the Russian national representative sample data. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2008;7(6):60–3. (In Russ.).]
- Муromцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2014;13(6):4–11. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. М.: МИА; 2004. С. 16–36. [Mel'nicenko G.A., Romantsova T.I. Obesity: epidemiology, classification, pathogenesis, clinical symptoms and diagnosis. M.: MIA; 2004. P. 16–36. (In Russ.).]
- Тутельян В.А., Батурич А.К., Конь И.Я., и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия. 2014;93(5):28–31. [Tut'el'yan V.A., Baturin A.K., Kon' I.YA., et al. The prevalence of obesity and overweight among the child population of the Russian Federation: a multicenter study. *Pediatriya.* 2014;93(5):28–31. (In Russ.).]
- Куляшова А.В., Каранова Т.И., Михайлова Е.Г. Эпидемиология ожирения среди детей города Самары. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2009;7:20. [Kulyashova A.V., Kaganova T.I., Mikhailova E.G. Epidemiology of obesity among children in the city of Samara. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2009;7:20. (In Russ.).]
- Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. Ожирение и метаболизм. 2016;13(1):3–8. [Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Obesity: the modern approach to the problem. *Ozhirenie i metabolism.* 2016;13(1):3–8. (In Russ.).] Doi: 10.14341/OMET201613-8.
- Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития. Сибирский медицинский журнал. 2012;114(7):15–8. [Berezina M.V., Mikhaleva O.G., Bardymova T.P. The obesity: mechanisms of development. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2012;114(7):15–8. (In Russ.).]
- Wilkinson P.W., Parkin J.M., Pearson J., et al. Obesity in childhood: A community study in Newcastle upon Tyne. *Lancet.* 1977;1:350–52. Doi: 10.1016/S0140-6736(77)91147-3
- Patterson M.L., Stern S., Crawford P.B., McMahon R.P., Similo S.L., Schreiber G.B., et al. Sociodemographic factors and obesity in preadolescent black and white girls: NHLBI's Growth and Health Study. *J Natl Med Ass.* 1997;89:594–600.
- Ахмаева Л.М. Факторы риска развития ожирения у детей. Новая наука: теоретический и практический взгляд. 2016;6–3(87):46–9. [Akmaeva L.M. Risk factors for obesity in children. *Novaya nauka: teoreticheskii i prakticheskii vzglyad.* 2016;6–3(87):46–9. (In Russ.).]
- Desideri G., De Simone M., Iughetti L., et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2005;90(6):3145–52. doi: 10.1210/jc.2004-1741.
- Бурков С.Г., Ивлева А.Я. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. Ожирение и метаболизм. 2010;3:15–9. [Burkov S.G., Ivleva A.YA. Overweight and obesity is a medical problem, not a cosmetic one. *Ozhirenie i metabolism.* 2010;3:15–9. (In Russ.).]
- Upadhyay J., Farr O., Perakakis N., et al. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):13–33. Doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.004.
- Карпин В.А., Шувалова О.И. Ожирение – пандемия XXI века. Медицинская наука и образование Урала. 2020;21(1):145–48. [Karpin V.A., Shuvalova O.I. Obesity – pandemic of the XXI century. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2020;21(1):145–48. (In Russ.).]
- Панова Е.И., Мартышина О.В., Данилов В.А. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования. Современные технологии в медицине. 2013;2:108–15. [Panova E.I., Martysheva O.V., Danilov V.A. Obesity Associated Pathology: Frequency, Character and Some Mechanisms of Formation. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2013;2:108–15. (In Russ.).]
- Хохлов Р.А., Кузнецова Т.Н., Царева Е.Е., Ярлыкова В.И. Распространенность общего и абдоминального ожирения по данным анализа одномоментной репрезентативной выборки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(4):23. [Khokhlov R.A., Kuznetsova T.N., Tsareva E.E., Yarlykova V.I. The prevalence of general and abdominal obesity according to the analysis of a one-time representative sample. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2009;8(4):23. (In Russ.).]
- Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Максимов С.А., и др. Частота выявления ожирения в зависимости от различных критериев в популяции среднего возраста городских и сельских жителей Сибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):53–61. [Tsygankova D.P., Krivoshapova K.E., Maksimov S.A., et al. Obesity prevalence rate, depending on various criteria in the average age population of urban and rural residents of the Siberian region. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2019;18(4):53–61. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1728-8800-2019-4-53-61.
- Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим ста-

- тусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):14–22. [Zhernakova Y.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E., et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF. *Tерапевтический архив*. 2018;90(10):14–22. (In Russ.). Doi: 10.26442/terarkh201890104-22.]
22. Байрашева В.К. Роль абдоминального ожирения в формировании основных клинико-патогенетических проявлений метаболического синдрома. *Современные наукоемкие технологии*. 2007;7:31–2. [Bairasheva V.K. The role of abdominal obesity in the formation of the main clinical and pathogenetic manifestations of the metabolic syndrome. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2007;7:31–2. (In Russ.).]
 23. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011;1:5–17. [Romantsova T.I. Obesity epidemic: obvious and probable causes. *Ozhirenie i metabolism*. 2011;1:5–19. (In Russ.). Doi: 10.14341/2071-8713-5186.]
 24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–12. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi diabet=Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–12. (In Russ.). Doi: 10.14341/DM2004116-17.]
 25. Ford E.S., Williamson D.F., Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 1997;146(3):214–22. Doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009256.
 26. Медведева В.Н., Боева Н.А. Атеросклероз сонных артерий и брюшной аорты при абдоминальном ожирении в молодом и среднем возрасте. *Российский кардиологический журнал*. 2008;(5):21–24. [Medvedeva V.N., Boeva N.A. Atherosclerosis of carotid arteries and abdominal aorta in young and middle-aged patients with abdominal obesity. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2008;(5):21–4. (In Russ.). Doi: 10.15829/1560-4071-2008-5-21-24.]
 27. Sharrett A.R., Sorlie P.D., Chambless L.E., et al. Relative Importance of Various Risk Factors for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis versus Coronary Heart Disease Incidence. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 1999;149:843–52. Doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009900
 28. Семеева О.Д., Мандал В., Ананьева Н.И., и др. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий как ранний маркер атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(1):71–6. [Belyaeva O., Mandal V., Ananyeva N., et al. Intima-media thickness of the common carotid arteries as an early marker of atherosclerosis in patients with abdominal obesity. *Arterial Hypertension*. 2008;14(1):71–6. (In Russ.). Doi: 18705/1607-419X-2008-14-1-71-76.]
 29. Kurukulasuriya L.R., Stas S., Lastra G., et al. Hypertension in obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008;37:647–62. Doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.002
 30. Бекезин В.В., Дружинина Т.В., Волкова Е.А. Индекс жировой массы тела как интегральный показатель риска первичной артериальной гипертензии у детей подросткового возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25:5. [Bekezin V.V., Druzhinina T.V., Volkova E.A. Body fat index as an integral indicator of the risk of primary arterial hypertension in adolescent children. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25:5. (In Russ.).]
 31. Avelar E., Cloward T.V., Walker J.M., et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension*. 2007;49(1):34–9. Doi: 10.1161/01.HYP0000251711.92482.14
 32. Чичкова М.А., Козлова О.С. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением. *Астраханский медицинский журнал*. 2012;7(2):99–104. [Chichkova M.A., Kozlova O.S. Features of left ventricular remodeling in patients with essential arterial hypertension and obesity. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2012;7(2):99–104. (In Russ.).]
 33. Митрошина Е.В. Состояние сердца по данным эхокардиографии у лиц с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период. *Ожирение и метаболизм*. 2011;3:38–45. [Mitroshina E.V. The state of the heart according to echocardiography in obese persons, manifested in puberty. *Ozhirenie i metabolism*. 2011;3:38–45. (In Russ.). Doi: 10.14341/2071-8713-4835.]
 34. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Колина М.Н. и др. Влияние абдоминального ожирения на структурно-функциональные изменения сердца и возможность их медикаментозной коррекции у больных артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;4:28–31. [Veber V.R., Rubanova M.P., Kopina M.N., et al. Influence of abdominal obesity on heart structural and functional changes and possibility of their pharmacological correction in patients with arterial hypertension. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2008;4(4):28–31. (In Russ.). Doi: 10.20996/1819-6446-2008-4-4-28-31.]
 35. Dagenais G.R., Yi Q., Mann J.F.E., et al. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;149:54–60. Doi: 10.1016/j.ahj.2004.07.009.
 36. Wong C.Y., et al. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47: 611–16. Doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.015.
 37. Енисеева Е.С., Андреева Е.О., Ежихеева С.Д. и др. Роль абдоминального ожирения в развитии ИБС у женщин. *Практическая медицина*. 2011;3–1(50):72. [Eniseeva E.S., Andreeva E.O., Ezhikeeva S.D., et al. The role of abdominal obesity in the development of ischemic heart disease in women. *Prakticheskaya meditsina*. 2011;3–1(50):72. (In Russ.).]
 38. Marchesini G., Moscatello S., Di Domizio S., et al. Obesity-associated liver disease. *JCEM*. 2008;11(1):74–80. Doi: 10.1210/jc.2008-1399.
 39. Anandacoomarasamy A., Caterson I., Sambrook P., et al. The impact of obesity on the musculoskeletal system. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:211–22. Doi: 10.1038/sj.ijo.0803715.
 40. Liu B., Balkwill A., Banks E., et al. On behalf of the million women study collaborators. Relationship of height, weight and body mass index to the risk of hip and knee replacements in middle-aged women. *Rheumatology*. 2007;46:861–67. Doi: 10.1093/rheumatology/kei434
 41. Денисов Л.Н., Насонова В.А., Корешков Г.Г., Кашеварова Н.Г. Роль ожирения в развитии остеоартроза и сопутствующих заболеваний. *Терапевтический архив*. 2010;10(82):34–9. [Denisov L.N., Nasonova V.A., Koreshkov G.G., Kashevarova N.G. The role of obesity in the development of osteoarthritis and associated diseases. *Tерапевтический архив*. 2010;10(82):34–9. (In Russ.).]
 42. Lavie C.J., Milani R.V., Artham S.M., et al. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med*. 2009;121:106–14. Doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.006.
 43. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. Doi: 10.1056/NEJMoa012512.
 44. Gummesson A., Nyman E., Knutsson M., et al. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin

- in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes. Obes. Metab.* 2017;19(9):1295–305. Doi: 10.1111/dom.12971.
45. Grams J., Garvey W.T. Weight Loss and the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Using Lifestyle Therapy, Pharmacotherapy, and Bariatric Surgery: Mechanisms of Action. *Curr. Obes. Rep.* 2015;4(2):287–302. Doi: 10.1007/s13679-015-0155-x.
 46. Сергеева В.А., Акжигитова А.Р., Конкина Е.А. Взгляд на проблему ожирения глазами пациента и врача. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019;8(4):15–20. [Sergeeva V.A., Akzhigitova A.R., Konkina E.A. Looking at the problem of obesity through the eyes of the patient and the doctor. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2019;8(4):15–20. (In Russ.)]. Doi: 10.24411/2304-9529-2019-14002.
 47. Салухов В.В., Ильинский Н.С., Васильев Е.В. и др. Возможности метаболической хирургии в лечении сахарного диабета 2 типа у больных с алиментарным ожирением 1 степени. *Сахарный диабет.* 2018;21(1):15–25. [Salukhov V.V., Il'inskiy N.S., Vasil'ev E.V., et al. Possibilities of metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with grade 1 alimentary obesity. *Sakharnyi diabet=Diabetes mellitus.* 2018;21(1):15–25. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM9292.
 48. Васильев Е.В., Ильинский Н.С., Салухов В.В. и др. Влияние бариатрических оперативных вмешательств на углеводный обмен в отдаленном периоде. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2016;3–4:M4b. [Vasil'ev E.V., Il'inskiy N.S., Salukhov V.V., et al. The influence of bariatric surgery on carbohydrate metabolism in the long term. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2016;3–4:M4b. (In Russ.)].
 49. Васильев Е.В., Вологжанин Д.А., Ильинский Н.С. и др. Влияние бариатрических оперативных вмешательств на липидный обмен в отдаленном периоде. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2016;3–4:M4a. [Vasil'ev E.V., Vologzhanin D.A., Il'inskiy N.S. et al. The influence of bariatric surgery on lipid metabolism in the long term. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2016;3–4:M4a. (In Russ.)].
 50. Guidelines for the management of overweight and obesity in adults: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring).* 2014;2:41–410. Doi: 10.1002/oby.20821.
 51. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–87. Doi: 10.1093/eurheartj/ehf108.
 52. Халимов Ю.Ш., Улупова Е.О. Тактика лечения ожирения (по данным опроса эндокринологов Санкт-Петербурга). В сб.: *Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса.* М.: УП Принт, 2015. 260 с. [Khalimov Yu.Sh., Ulupova E.O. Obesity treatment tactics (according to a survey of St. Petersburg endocrinologists). In the book: *Diabetes mellitus in the XXI century – a time of joining efforts. Collection of abstracts of the VII All-Russian Diabetological Congress.* M.: UP Print, 2015. 260 p. (In Russ.)].
 53. Лобыкина Е.Н. Организация профилактики и лечения ожирения и избыточной массы тела взрослого населения крупного промышленного центра. *Международный эндокринологический журнал.* 2011;(7):11–8. [Lobykina E.N. Organization of prevention and treatment of obesity and overweight in the adult population of a large industrial center. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal.* 2011;(7):11–8. (In Russ.)].

Поступила / Received: 17.05.2021

Принята в печать / Accepted: 28.06.2021

Автор для связи: Юлия Александровна Долгих, к.м.н, ассистент кафедры эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; yulyadol@mail.ru

Corresponding author: Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Endocrinology, Samara State Medical University, Samara, Russia; yulyadol@mail.ru

ORCID:

Вербовой А.Ф., <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>

Долгих Ю.А., <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>

Ломонова Т.В., <https://orcid.org/0000-0001-6601-5043>

© Т.В. Тазина, Т.Н. Бебнева, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.100-106>**Лечение и профилактика дефицита витамина D с позиции персонализированной медицины**Т.В. Тазина¹, Т.Н. Бебнева^{2,3}¹ Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия**Treatment and prevention of vitamin D deficiency from the perspective of personalized medicine**T.V. Tazina¹, T.N. Bebnova^{2,3}¹ Ryazan State Medical University n.a. Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia³ National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Проблема сохранения здоровья, увеличения продолжительности жизни, снижения уровня хронических заболеваний продолжает оставаться одной из приоритетных в медицине. Изменение образа жизни и питания современного человека отражается на его здоровье. Ситуация часто может быть связанной с дефицитом или недостаточностью ряда микронутриентов, среди которых наибольшее значение имеет витамин D, дефицит которого с течением времени доказанно приводит к нарушению функции многих органов и систем, способствуя развитию и прогрессированию хронических заболеваний. В статье рассмотрены биохимические аспекты витамина D, представлен анализ показаний к исключению данной патологии, персонализированный подход к лечению таких пациентов и необходимости поддерживающей терапии после нормализации его уровня. Проведен сравнительный обзор лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище, содержащих витамин D, для этих целей с учетом современной нормативной базы.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, Аквадетрим, персонализированная медицина

Для цитирования: Тазина Т.В., Бебнева Т.Н. Лечение и профилактика дефицита витамина D с позиции персонализированной медицины. Фарматека. 2021;28(12):100–106. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.100-106

The problem of maintaining health, increasing life expectancy, and reducing the level of chronic diseases continues to be one of the priorities in medicine. Changes in the lifestyle and nutrition of a modern person are reflected in his health. The situation can often be associated with a deficiency of a number of micronutrients, among which vitamin D is of the greatest importance; its deficiency has been proven to impair the function of many organs and systems, contributing to the development and progression of chronic diseases over time. The article considers the biochemical aspects of vitamin D, presents an analysis of indications for the exclusion of this pathology, a personalized approach to the treatment of such patients and the need for maintenance therapy after normalization of vitamin D level. A comparative review of medicines and biologically active dietary supplements containing vitamin D, taking into account the modern regulatory framework, was carried out.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, Aquadetrim, personalized medicine

For citations: Tazina T.V., Bebnova T.N. Treatment and prevention of vitamin D deficiency from the perspective of personalized medicine. Farmateka. 2021;28(12):100–106. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.100-106

Введение

Современный мир так быстро развивается и меняется, что сегодня не только школьники и студенты имеют под рукой инструменты для самостоятельного поиска информации, но и любой человек обладает свободным доступом к данным, опубликованным в глобальной сети Интернета, в т.ч. и медицинским. К сожалению, помимо официальных проверенных данных во всемирной информационной сети обнародовано много ложных, не соответствующих действительности новостей. Особенно много рассуждений на тему витаминдефицитов. В первую очередь это касается вита-

мина D, открытого в 1919 г. британским ученым, врачом и фармакологом профессором Эдвардом Мелланби, в последующем подробно изученного лауреатом Нобелевской премии по химии 1928 г. профессором Адольфом Виндаусом и получившего название «антирахитический витамин».

Биохимия витамина D и его функции

Витамин D представляет собой несколько субстанций, по химической структуре относящихся к стероидным соединениям. К наиболее активным его антаграмм относятся эрго-

кальциферол (D₂), холекальциферол (D₃) и дигидроэргокальциферол (D₄). Эргокальциферол образуется из растительного предшественника эргостерина, а холекальциферол — из 7-дигидрохолестерина, синтезирующегося в коже человека. Но обе эти биологические формы не активны и образуются в ходе метаболизма. Дело в том, что, всасываясь в тонком кишечнике, пищевые кальциферолы в составе хиломикронов транспортируются в печень, куда поступает и эндогенный холекальциферол. Подвергаясь шести гидроксигированию, D₂ и D₃ превращаются в 25-гидроксистероиды и 25-гидроксиэргокальциферол, которые

служат основной транспортной формой витамина D. В дальнейшем в составе кальциферол-связывающего белка плазмы они переносятся к почкам, где образуются 1,25-дигидроксикальциферолы, являющиеся активной формой витамина D. При этом биологическая активность данных метаболитов в 10 раз превышает таковую исходных кальциферолов [1, 2].

Биохимическая роль активных форм витамина D заключается прежде всего в регуляции транспорта ионов кальция и фосфора через клеточные мембраны. Эта функция основана на участии витамина D, во-первых, в транспорте ионов кальция и фосфата через эпителий слизистой оболочки тонкого кишечника при их всасывании, во-вторых, в мобилизации кальция из костной ткани, в-третьих, в реабсорбции кальция и фосфора в почечных канальцах. При этом 1,25-дигидроксикальциферолы способствуют облегченной диффузии кальция путем индукции образования кальций-связывающего белка, а также его активному транспорту путем стимуляции фермента – кальциевой АТФазы, стимуляция которой и на мембранах почечных канальцев приводит к реабсорбции в них ионов кальция. А после открытия в 1970-х гг. рецептора к витамину D (VDR), являющегося белком с высокой стереоспецифичностью связывания, расположенным практически во всех тканях человека, существенно расширились и представления о роли этого витамина в организме. Дело в том, что, будучи липофильным веществом, витамин D проникает внутрь клетки, вступает в комплекс с цитозольным рецептором VDR, связываясь в дальнейшем с регуляторными белками хроматина и ДНК, регулируя деление клеток, транскрипцию генов в неделящихся клетках, а также синтез специфических белков [3].

Таким образом, были доказаны т.н. неклассические, внекостные, или геномные эффекты витамина D.

Исследования последних лет показали, что молекула VDR взаимодействует с ДНК приблизительно 3000 генов человека, которые участвуют в координации артериального давления, действия инсулина, регуляции свертывания крови, эмбриональном развитии, сперматогенезе и программированной

клеточной гибели [3]. Такой широкий спектр биологических ролей белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором VDR, будет порождать и не менее широкую палитру состояний и заболеваний, связанных с дефицитом витамина D. В первую очередь это отражается, как показывают исследования, на нарушении регуляции иммунного ответа и проявляется в развитии иммуноопосредованных заболеваний в виде иммунодефицитов, злокачественных новообразований, а также аутоиммунных и аллергических реакций [4–6].

Кроме того, современной наукой определена роль витамина D в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся на сегодняшний день основной причиной смертности и инвалидизации во всем мире [7]. Это связано с отрицательным регулирующим влиянием его дефицита на продукцию ренина в почках, развитием эндотелиальной дисфункции и негативных сдвигов в липидном обмене в сторону повышения уровня атерогенных фракций липопротеинов. Адекватный уровень витамина D, напротив, в числе прочего, уменьшая воспалительную реакцию в интиме меди сосудов, обладает антиатерогенным эффектом [8–10].

И конечно, исследователи не оставили без внимания и продемонстрировали зависимость возникновения столь распространенных и социально значимых заболеваний, как ожирение и сахарный диабет 1 и 2 типов, от уровня витамина D [11]. Известно, что действие инсулина на метаболизм клетки реализуется через внутриклеточные посредники. Инсулин облегчает проникновение кальция в клетку, который регулирует активность и содержание цГМФ, цАМФ, других внутриклеточных факторов, обеспечивающих эффект гормона. Следовательно, прямое влияние витамина D на внутриклеточный уровень кальция оказывает непосредственное воздействие и на эндокринную функцию поджелудочной железы [12]. Помимо этого анализ эффектов витамина D показал его положительное влияние на инсулиночувствительные ткани и снижение реакции воспаления в тканях поджелудочной железы, что благоприятно сказывается на течении уже существующего сахарного диабета 2

типа. При этом, как установили клинические исследования, гиповитаминоз D служит фактором риска развития инсулинорезистентности вне зависимости от наличия ожирения [13].

Кроме того, исследование, опубликованное в 2021 г., продемонстрировало значительную корреляцию уровня витамина D в сыворотке крови с качеством сна, безусловно являющегося важнейшим фактором поддержания психического и физического здоровья человека любого возраста. При этом уровень витамина D был единственным независимым предиктором эффективности сна стандартного опросника индекса качества сна Питтсбурга (PSQI). У плохоспящих людей наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем витамина D и баллом стандартного опросника индекса качества сна Питтсбурга. Показатели PSQI в нормальном диапазоне, напротив, коррелировали с адекватным уровнем витамина D [14].

В связи с вышеизложенными фактами понятно, что дефицит витамина D может потенциально приводить не только к снижению поступления кальция, развитию вторичного гиперпаратиреоза, но и к ряду других нарушений.

Диагностика и медицинские показания к ее проведению

Поэтому принципиальное значение имеет адекватная обеспеченность витамином D различных возрастных групп населения, в идеале – с продуктами питания. Но надо понимать, что широкое использование в современной пищевой промышленности консервантов, красителей, эмульгаторов, пищевых ароматизаторов, оказывающее влияние на сроки хранения, реализации продовольствия, модификацию вкусов, не может не отражаться на биологической полноценности алиментарных ингредиентов [15]. Современными наблюдениями и исследованиями доказано, что даже рационы, составленные только из натуральных продуктов питания, в полной мере не могут обеспечить потребность человека в важных активных компонентах пищи, включая витамин D, содержание которого и так ограничено определенными пищевыми продуктами, а эта проблема усугубляется при наличии факторов риска [16]. К таковым

относятся умышленное неадекватное по количеству и качеству питание, т.е. исключение из меню, например, молочных продуктов, рыбьего жира, печени рыб, икры, яичного желтка, ограниченное пребывание на солнце, применение средств, предназначенных для защиты от солнечных лучей, преклонный возраст, темный цвет кожи, географические характеристики места жительства с небольшим в течение года числом солнечных дней, беременность и лактация, а также ряд соматических заболеваний (ожирение, синдромы мальабсорбции, хроническая почечная недостаточность, гиперпаратиреоз), генетически обусловленные аномалии метаболизма витамина D и длительный прием ряда лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, антиретровирусных препаратов, орлистата, противосудорожных средств и др.) [17–31]. Такие факторы формируют категорию пациентов, у которых есть показания и необходимость определять уровень витамина D в отличие от растрепанной некоторыми специалистами популяционной практики исследования содержания его уровня в сыворотке крови [32].

На сегодняшний день для оценки статуса витамина D не существует стандартизированной методики его определения, используют измерение уровня общего 25-ОН витамина D в сыворотке крови одним из хроматографических методов или основанном на иммуноанализе. Принципиальное значение имеет лишь динамическая оценка уровня вещества одним и тем же методом [32].

Референсные границы содержания витамина D хорошо изучены и определяют дефицит витамина D как концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), уровень более 20 нг/мл (50 нмоль/л) и менее 30 нг/мл (менее 75 нмоль/л) – как недостаточность витамина D, а 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л) считаются адекватными [33–39]. Это нашло отражение в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения, которая признает недостаточность витамина D как диагноз под кодом E55, что требует лечения. Согласно мнению экспертов

Российской ассоциации эндокринологов, для лечения дефицита и коррекции недостаточности витамина D рекомендуется использование колекальциферола (D₃) как обладающего наиболее высокой эффективностью в достижении и сохранении целевых значений. Лечение выявленного дефицита витамина D в сыворотке крови у взрослых экспертным сообществом рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы препарата, равной 400 тыс. МЕ. Но с учетом современных трендов в медицине в виде персонализированного подхода к пациенту отказ от патерналистской модели поведения в отношении «врач–пациент» лечебную дозу витамина D необходимо применять в виде индивидуально подобранной схемы, заключающейся в ежедневном, еженедельном или ежемесячном приеме части насыщающей дозы в зависимости от приверженности пациента лечению. Это может быть как 50 тыс. МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь или 200 тыс. МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь, так и 150 тыс. МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь или 6000–8000 МЕ/сут 8 недель внутрь. С целью коррекции недостаточности витамина D рекомендуется использование половинной суммарной насыщающей дозы колекальциферола, равной 200 тыс. МЕ. В дальнейшем в обоих случаях рекомендован переход на прием поддерживающей дозировки не выше 6000–14 тыс. МЕ 1 раз в неделю и 1000–2000 МЕ/сут в общей популяции в соответствии с сопутствующей соматической патологией и в отсутствие весомых факторов риска дефицита витамина D [40]. Необходимо помнить о возможных токсических эффектах, проявляющихся прежде всего в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии, и отсутствии на сегодня консенсуса по длительности применения поддерживающих доз 25(ОН)D. В связи с этим требуется контроль его целевых уровней, которые не должны превышать 55–60 нг/мл [41].

Выбор медикаментозного лечения

Как для адекватной коррекции дефицита или недостаточности витамина D, так и для профилактики токсических и побочных эффектов принципиальное

значение имеет выбор препарата колекальциферола.

Взросший интерес медицинского сообщества и населения к витамину D, сформированный пониманием о необходимости поддержания его статуса на уровне принятых целевых значений, не остался без внимания и для производителей витамина D. Среди них лидирующие позиции занимает производство биологически активных добавок (БАД) к пище, содержащих витамин D.

Но надо понимать, что при этом есть серьезные различия в регистрации, эффективности, контроле производства и условиях реализации БАД и лекарственных препаратов. Это связано с тем, что БАД к пище предназначены для восполнения дефицита определенных веществ в продуктах питания, профилактики и поддержки физиологической активности органов и систем, адаптивности организма к факторам окружающей среды. Неслучайно в обиходе биологически активные добавки получили название «пищевых».

В настоящий момент, согласно российскому законодательству, БАДы относятся к пищевой продукции. Федеральный закон «О качестве и безопасности пищевых продуктов» от 02.01.2000 № 29-ФЗ (ред. от 13.07.2020) трактует пищевые продукты как продукты животного, растительного, микробиологического, минерального, искусственного или биотехнологического происхождения в натуральном, обработанном или переработанном виде, предназначенные для употребления человеком в пищу. Оборот БАДов регулируют только Технические регламенты (ТР) Таможенного союза (ТС): ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», утвержденные решением комиссии ТС от 09.12.2011 № 880, ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», принятые решением Комиссии ТС от 09.12.2011 № 881, и требования СП 2.3.6.3668-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию» № 36, утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача от 20.11.2020.

Согласно этим правовым документам, во-первых, проверка подлинно-

АкваДетрим

Витамин D №1

по назначениям врачей России¹

Всасывается в ЖКТ независимо
от степени его зрелости
и сопутствующей патологии^{2,3}

АкваДетрим
Витамин D₃
таблетки растворимые

АкваДетрим®
Витамин D₃
водный раствор

НОВИНКА!

АкваДетрим
Витамин D₃
таблетки растворимые

60 таблеток 500 ME

60 таблеток

1000 ME

1. Ipsos COMCON Pharma-Q 2021 (Spring wave) & Prindex Spring-2021 – shares %, Pharma-Q Spring-2021 – АкваДетрим, водный раствор.

2. АкваДетрим капли – ИМП от 13.05.2021; АкваДетрим таб 500 ME – ИМП от 10.04.2020; АкваДетрим таб 1000, 2000 ME – ИМП от 05.07.2021.

3. «Витамин D и его влияние на инфекционные заболевания» С.В.Николаева, Д.В.Усенко, Е.К.Шушкова, О.А.Савватеева, А.В.Горелов / Инфекционные болезни, 2020, т. 18, №1, с. 77–84

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

сти и качества БАДов осуществляется сведениями о государственной регистрации, что подтверждается включением данных о них в Единый реестр специализированной пищевой продукции, который ведется на сайтах ФБУЗ «Информационно-методический центр» Роспотребнадзора и Евразийской экономической комиссии (ЕЭК), являющейся регулирующим органом Евразийского экономического союза (ЕЭС). В состав ЕЭС входят государства, объединенные экономическими взаимосвязями, к таковым относятся только Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Киргизская Республика и Республика Таджикистан. Основной целью ЕЭК разработка условий, обязательств и стандартов функционирования развития таможенной системы, макроэкономической и валютной политики, трудовой миграции и финансовых рынков с целью гармонизации действий между государствами-членами ЕЭС, а не научные разработки и клинические исследования эффективности применения БАД.

Во-вторых, при маркировке БАДов указываются только наименование, состав, количество, дата изготовления, срок годности, условия хранения пищевой продукции, наименование и место нахождения изготовителя, рекомендации и ограничения по использованию пищевой продукции, показатели пищевой ценности, сведения о наличии ГМО компонентов, единый знак обращения продукции на рынке Таможенного союза, но не наносится марка – идентификатор, подтверждающая подлинность товара и обеспечивающая эффективный контроль качества лекарств. В-третьих, в листке-вкладыше отмечается, что БАД – это не лекарственное средство, которое представляет собой вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека применяемые для профилактики, лечения заболевания и реабилитации, что не относится к биологически активным добавкам к пище [42].

В отличие от БАД, принципиально важно, что регламентация оборота лекарственных средств осуществляется Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (с изменениями и дополнениями), где установлен приоритет государ-

ственного регулирования безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении. Это означает строгий контроль государства как при разработке, доклинических и клинических исследованиях, так и при производстве, изготовлении, регистрации, хранении, отпуске, реализации и уничтожении лекарственных средств, а также стандартизацию и контроль качества, стандартов качества, отвечающих потребностям текущего положения общества. Соблюдение гигиенических нормативов качества и безопасности для биологически активных добавок к пище осуществляют только организации, функционирующие в сфере производства пищевой продукции. Помимо этого лекарство обязательно имеет международное непатентованное наименование (МНН), рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения как уникальное наименование фармацевтической субстанции, придающее МНН статус универсального международного информационного стандарта, использование которого позволяет надежно аутентифицировать любое лекарственное средство в любой стране мира. Кроме этого лекарственный препарат в обязательном порядке имеет уникальный регистрационный номер, представляющий собой набор букв и цифр, присваиваемый Минздравом РФ, наносимый производителями на упаковку, и найти который можно на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС).

Такие различия правового регулирования лекарственных средств и БАДов позволяют понимать, что лекарства предназначены для клинически доказанного и эффективного лечения заболеваний, а БАДы, относясь к пищевым продуктам, призваны использоваться только для достижения нормы потребления определенных пищевых ингредиентов, включая витамин D.

В связи признанием недостаточности и дефицита витамина D международным медицинским сообществом как диагноза, то лечение его должно осуществляться по принципам лечения заболевания, т.е. только с применением лекарственных препаратов. В России зарегистрированы лекарственные препараты витамина D как в виде масляного, так и в виде

водного раствора, но и БАДы к пище, содержащие витамин D.

При выборе лекарственной формы витамина D необходимо учитывать его фармакокинетику. В частности, в исследованиях продемонстрировано, что водный раствор колекальциферола всасывается лучше, чем масляный раствор. Происходит это в проксимальных и средних сегментах тонкой кишки [43], преимущественно из мицелл. Мицелла – структурная единица коллоидного раствора, представляющая собой наночастицы, состоящие из липидного гидрофобного ядра, в данном случае содержащего витамин D, и гидрофильной стабилизирующей оболочки [44]. Одним из важных свойств такого строения является солюбилизация, представляющая собой процесс самопроизвольного и обратимого проникновения гидрофобного солюбилизата (витамина D) в жидкую основу коллоидного раствора. В физиологических условиях таким образом и осуществляется всасывание сложных липидов и ряда жирорастворимых витаминов из пищи в кишечнике. Этот процесс стимулируется компонентами желчи, активизируя мицеллообразование жирных кислот. Но у ряда пациентов, например с нарушением функции печени, у страдающих муковисцидозом, у пожилых людей, у недоношенных детей, при длительном приеме некоторых лекарств или при ограничении употребления в пищу ряда ее компонентов секреция желчных кислот снижается, что негативно отражается на мицеллообразовании и значительно снижает усвоение жирорастворимых витаминов, включая D (в т.ч. из масляных растворов). Это главное преимущество в пользу назначения для лечения дефицита витамина D именно водных лекарственных форм.

Не владея подобной информацией, большинство потребителей самостоятельно приобретают отпускаемые без рецепта как в аптеках, так и в неспециализированных торговых точках БАДы, содержащие витамин D. Но помимо отсутствия у них в листке-вкладыше официальных показаний к профилактике и лечению дефицита витамина D надо понимать, что производитель не обязан изучать клиническую эффективность БАДа, отвечая лишь за его без-

опасность. Не владея подобной информацией, большинство потребителей самостоятельно приобретают отпускаемые без рецепта как в аптеках, так и в неспециализированных торговых точках БАДы, содержащие витамин D. Но помимо отсутствия у них в листке-вкладыше официальных показаний к профилактике и лечению дефицита витамина D надо понимать, что производитель не обязан изучать клиническую эффективность БАДа, отвечая лишь за его безопасность, что подтверждается исследованиями [45].

Заключение

Таким образом, приоритетным в лечении дефицита витамина D является назначение лекарственных средств, в качестве действующего вещества содержащих витамин D. Аквалетрим —

лекарственный препарат с доказанной в российских исследованиях эффективностью, имеет разнообразные формы выпуска в виде раствора для приема внутрь, 15 тыс. МЕ/мл, 10 мл, 500 МЕ/капля, а также таблетки растворимые в двух дозировках: 500 МЕ и 1000 МЕ колекальциферола, что позволяет рекомендовать его как детям, так и взрослым, а также в качестве поддерживающей терапии и профилактики недостаточности витамина D [46–50], позволяя соблюдать современные принципы превентивной, персонализированной и прецизионной медицины.

Влияние витамина D на поддержание здоровья человека в современных реалиях находится в зоне внимания ученых и врачей разных специальностей. Идут исследования, и под новым углом зрения открываются внескостные эффекты

витамина D, которые вынуждают рассматривать его дефицит как междисциплинарную проблему, решение которой станет новым витком в лечении и профилактике многих хронических заболеваний.

Вклад авторов. Т.В. Тазина, Т.Н. Бебнева — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Contribution of authors. T.V. Tazina, T.N. Bebnova — development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Николаев А.Я. Биологическая химия. 3-е изд., перераб. и доп. М., 2004. 566 с. (Nikolaev A.Ya. Biological chemistry. 3rd ed., reprint, and additional. M., 2004. 566 p. (In Russ.)).
2. Строев Е.А. Биологическая химия: Учебник для фармацевтических институтов и фармацевтических факультетов мед. институтов. М., 1986. 479 с. (Stroev E.A. Biological chemistry: Textbook for pharmaceutical institutes and pharmaceutical faculties med. institutes. M., 1986. 479 p. (In Russ.)).
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Медицинский совет 2016;1:12–21. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential applications of vitamin D in therapy. Meditsinskiy sovet. 2016;1:12–21. (In Russ.).]
4. Haghsheini M.A., Mellström D., Behre C.J., et al. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2013;190(2):608–14. Doi: 10.1016/j.juro.2013.01.104.
5. Xu Y., Shao X., Yao Y., et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140(9):1465–77. Doi: 10.1007/s00432-014-1706-3.
6. Xu Y., He B., Pan Y., et al. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. Tumour Biol. 2014;35(5):4153–69. Doi: 10.1007/s12277-013-1544-y.
7. World Health Organization (WHO) [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/ris/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
8. Yin K., Agrawal D.K. Vitamin D and inflammatory diseases. J Inflamm Res. 2014;7:69–87. Doi: 10.2147/JIR.S53898.
9. Carbone F., et al. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. World J Cardiol. 2014;6(5):260–76. Doi: 10.4330/wjv.v6i5.260.
10. Foman J.P., et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in Blacks. Hypertension. 2013;61(4):779–85. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00659.
11. Abd-Allah S.H., Rasha H.F., Haggass H.A., Alghobary A.A. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. Gene. 2014;536(2):430–34. Doi: 10.1016/j.gene.2013.12.032.
12. Dutta D., Mainram L., Shrivastava A., et al. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes. Indian J Med Res. 2013;138(6):853–60.
13. Al-Daghith N.M., Sabico S., Al-Saleh Y., et al. Calculated adiposity and lipid indices in healthy Arab children as influenced by vitamin D status. J Clin Lipidol. 2016;10:775–81. Doi: 10.1016/j.jacl.2016.02.005.
14. Hejazian S.M., Ahmadian E., Vahed S.Z., et al. The Association of Sleep Quality and Vitamin D Levels in Hemodialysis Patients. Biomed Res Intern. 2021(1):1–7. Doi: 10.1155/2021/4612091.
15. Баева Е.А. Рынок пищевых ингредиентов: современные тренды и ориентиры развития. Пищевые ингредиенты и добавки. 2013;2:55–7. [Baeva E.A. Market of dietary ingredients: current trends and development guidelines. Pishchevye ingredienty i dobavki. 2013;2:55–7. (In Russ.).]
16. Monteiro J.P., Wise C., et al. Methylation potential associated with diet, genotype, protein, and metabolite levels in the Delta Obesity Vitamin Study. Gen Nutr. 2014;9(3):403. Doi: 10.1007/s12263-014-0403-9.
17. Matsushita L.Y., et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab. 1987;64(6):1165–68. Doi: 10.1210/jcem-64-6-1165.
18. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatol Endocrinol. 2013;5(1):51–108. Doi: 10.4161/derm.24494.
19. Clemens T.L., et al. Increased Skin Pigment Reduces the Capacity of Skin to Synthesize Vitamin D3. Lancet. 1982;319(8263):74–6. Doi: 10.1016/S0140-6736(82)90214-8.
20. Webb A.R., Kline L., Holick M.F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67(2):373–78. Doi: 10.1210/jcem-67-2-373.
21. Chen T.C., et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Arch Biochem Biophys. 2007;460(2):213–17. Doi: 10.1016/j.abb.2006.12.017.
22. Pereira-Santos M., et al. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and metaanalysis. Obes Rev. 2015;16(4):341–49. Doi: 10.1111/obr.12239.
23. Nuti R., et al. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. J Intern Med. 2001;250(4):361–66. Doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00895.x.

24. Gilman J., Shanahan F., Cashman K.D. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(7):889–96. Doi: 10.1038/sj.ejcn.1602395.
25. Chakhtoura M., et al. Hypovitaminosis D in Bariatric Surgery: A Systematic Review of Observational Studies. *Metab.* 2016;65(4):574–85. Doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.004.
26. Anshelm E.T., Bjorkman S., Sevik T.T. Vitamin status after bariatric surgery: A randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(1):15–22. Doi: 10.3945/ajcn.2009.27583.
27. Schmidt-Gayle H., et al. 25-Hydroxy-Vitamin-D in Nephrotic Syndrome. *Lancet.* 1977;310(8029):105–8. Doi: 10.1016/S0140-6736(77)90118-0.
28. Stokes C.S., et al. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int.* 2013;33(3):338–52. Doi: 10.1111/liv.12106.
29. Kivakelidis H., et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in sickle skin disease: Evidence for involvement of extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase. *J Bone Miner Res.* 2006;21(9):1496–99. Doi: 10.1359/jbmr.060608.
30. Grey A., et al. Vitamin D Repletion in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Coexistent Vitamin D Insufficiency. *JCEM.* 2015;90:2122–26. Doi: 10.1210/jc.2004-1772.
31. Robien K., et al. Drug-Vitamin D Interactions: A Systematic Review of the Literature. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(2):194–208. Doi: 10.1177/0885433612467824.
32. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. М., 2015. [Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Clinical recommendations. M., 2015. (In Russ.).]
33. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2011.
34. Holick M.F., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30. Doi: 10.1210/jc.2011-0385.
35. Guzzina A., et al. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMJ Plus.* 2020;4(12):1–13. Doi: 10.1002/jbm4.10417.
36. Bouillon R., et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109–51. Doi: 10.1210/er.2018-00126.
37. Bouillon R., et al. Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1283–304. Doi: 10.1210/jc.2013-1195.
38. Manson J.A.E., Bassuk S.S., Buring J.E. Principal results of the Vitamin D and Omega3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105522. Doi: 10.1016/j.jstb.2019.105522.
39. Scragg R. The Vitamin D Assessment (VDA) study – Design and main findings. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105562. Doi: 10.1016/j.jstb.2019.105562.
40. Рожинская Л.Я. и др. Применение высокодозных препаратов колекальциферола для лечения дефицита витамина D: результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатия.* 2021;23(3):4–16. [Rozhinskaya L.Ya., et al. The use of high-dose colecalciferol preparations for the treatment of vitamin D deficiency: results of an open multicenter comparative randomized study. *Osteoporosis i Osteopatii.* 2021;23(3):4–16. (In Russ.).]
41. Мельниченко Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Громова О.А. и др. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(4):338–45. [Melnicchenko G.A., Namazova-Baranova L.S., Gromova O.A., et al. Prevention and treatment of vitamin D deficiency: choosing the optimal approach. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2021;20(4):338–45. (In Russ.).] Doi: 10.15690/vsp.v20i4.2246.
42. Нормативно-правовая база ConsultantPlus. [Legal and regulatory framework ConsultantPlus. (In Russ.).] URL: <http://www.consultant.ru>.
43. Hollander D., Truscott T.C. Mechanism and site of small intestinal uptake of vitamin D3 in pharmacological concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1976;29(9):970–75. Doi: 10.1093/ajcn/29.9.970.
44. Ienormand Y., Rautureau M., Mary J.Y., Rambaud J.C. Intestinal absorption of vitamin D, linoleic acid and cholesterol from micellar solutions: study in normal humans by the «in situ» perfusion method. *Biol Gastroenterol (Paris).* 1975;8(3):207–21.
45. Шохин И.Е., Малащенко Е.А., Медведев Ю.В. и др. Разработка, валидация и применение методики количественного определения витамина D3 (колекальциферола) методом ВЭЖХ с УФ-детектированием для анализа лекарственных средств и биологически активных добавок к пище. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021;10(2):87–99. [Shokhin I.E., Malashchenko E.A., Medvedev Yu.V., et al. Development, validation and application of a technique for quantitative determination of vitamin D3 (cholecalciferol) by HPLC with UV detection for the analysis of medicines and biologically active food additives. *Razrabotka i registratsiya lekarnykh sredstv.* 2021;10(2):87–99. (In Russ.).] Doi: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-87-99.
46. Житникова Л.М. Аквадетрим® – профилактика рахита и ОРВИ у часто болеющих детей. Практика педиатра. 2011;2:60–2. [Zhitnikova L.M. Aquadetrim® – prevention of rickets and acute respiratory infections in frequently ill children. *Praktika Pediatrii.* 2011;2:60–2. (In Russ.).]
47. Романцова Е.Б., Бабаева А.Ф., Борисенко Е.П. и др. D-дефицитное состояние у часто болеющих детей в Амурской области. Практическая медицина. 2017;5(106):53–5. [Romantsova E.B., Babatseva A.F., Borisenko E.P., et al. D-deficiency condition in frequently ill children in the Amur region. *Prakticheskaya Meditsina.* 2017;5(106):53–5. (In Russ.).]
48. Громова О.А., Пронин А.В., Гришина Т.Р. и др. Противоопухолевые эффекты Аквадетрима водного раствора мицелл с витамином D. Фарматека. 2015;20(313):63–68. [Gromova O.A., Pronin A.V., Grishina T.R., et al. Antitumor effects of Aquadetrim of an aqueous solution of micelles with vitamin D. *Farmateka.* 2015;20(313):63–68. (In Russ.).]
49. Малицева, Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Значение дефицита витамина D для развития тяжелых форм преэклампсии у женщин группы высокого риска. Акушерство и гинекология. 2018;9:120–25. [Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G. The significance of vitamin D deficiency for the development of severe forms of pre-eclampsia in high-risk women. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology.* 2018;9:120–25. (In Russ.).] Doi: 10.18565/ang.2018.9.120-125.
50. Татарова Н.А., Аларетян М.С. Дефицит витамина D и железодефицитная анемия у женщин в переклимактерическом периоде. Клинический случай. Гинекология. 2020;22(5):87–90. [Tatarova N.A., Alaretian M.S. Vitamin D deficiency and iron deficiency anemia in women in menopausal transition period. *Clinical Case. Ginekologiya.* 2020;22(5):87–90. (In Russ.).] Doi: 10.26442/20795696.2020.5.200446.

Поступила / Received: 01.10.2021

Принята в печать / Accepted: 03.11.2021

Автор для связи: Татьяна Викторовна Тазина, к.м.н., доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; tazina@inbox.ru

Corresponding author: Tatyana V. Tazina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the, Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology FAPE, Ryazan State Medical University n.a. Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia; tazina@inbox.ru

ORCID: Т.В. Тазина, <https://orcid.org/0000-0003-1029-0390>;

Т.Н. Бабеева, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

© Н.С. Алексеева, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.107-112>**Нарушения углеводного обмена и остеопороз**

Н.С. Алексеева

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава РФ, Новокузнецк, Россия**Carbohydrate metabolism disorders and osteoporosis**

N.S. Alekseeva

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors – Branch Campus of the Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Сахарный диабет (СД) и остеопороз – два социально значимых и взаимоотягощающих заболевания, которые достигли масштаба эпидемии. Данные заболевания тесно связаны и имеют общие патогенетические механизмы развития. Однако до сих пор существуют проблемы низкой профилактики и диагностики как предиабета, так и остеопенических состояний. Хотя своевременная терапия предиабета препаратом метформин может оказывать благоприятное влияние как на гликемический и метаболический статусы пациента, так и на состояние его костной ткани. При выборе сахароснижающей терапии необходимо знать, что препараты могут оказывать как негативное влияние на состояние костной ткани (инсулин, тиазидионы, сульфонилмочевина), так и нейтральное (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1) или положительное влияние (метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4).

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 2, остеопороз, сахароснижающая терапия

Для цитирования: Алексеева Н.С. Нарушения углеводного обмена и остеопороз. Фарматека. 2021;28(12):107–112. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.107-112

Diabetes mellitus (DM) and osteoporosis are two socially significant and mutual burdened diseases that have reached the scale of epidemic. These diseases are closely related and have common pathogenetic mechanisms of development. However, problems of insufficient prevention and diagnosis of both prediabetes and osteopenic conditions remain. Timely therapy for prediabetes with metformin can have a beneficial effect on both the patient's glycemic and metabolic status, and the state of bone tissue. When choosing a hypoglycemic therapy, it should be taking into account that drugs can have both a negative effect on the state of bone tissue (insulin, thiazolidones, sulfonylureas), and neutral (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) or a positive effect (metformin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors).

Keywords: prediabetes, type 2 diabetes mellitus, osteoporosis, hypoglycemic therapy

For citations: Alekseeva N.S. Carbohydrate metabolism disorders and osteoporosis. Farmateka. 2021;28(12):107–112. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.107-112

Введение

В настоящее время сахарный диабет (СД) и остеопороз (ОП) – два социально значимых заболевания, которые приобрели характер эпидемии. Актуальность данных заболеваний обусловлена еще и их взаимосвязью с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 2]. За последние 10 лет число людей, страдающих СД, увеличилось больше чем в 2 раза и к началу 2020 г. составило более 463 млн человек [3]. В России, как и во всех странах мира, наблюдается значительное увеличение распространенности СД. Так, проведенное эпидемиологическое исследование распространенности СД среди взрослого населения Российской Федерации (РФ) NATION установило,

что истинная распространенность СД 2 типа (СД2) в 2 раза превышает зарегистрированную и соответствует 5,4% [1]. При этом реальная численность лиц с СД в РФ не менее 10 млн человек (около 7% населения). Наибольшая распространенность СД2 выявлена у людей старше 45 лет с ожирением и ССЗ [4].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ОП занимает четвертое место среди причин инвалидизации и смертности пожилых людей в развитых странах, уступив только ССЗ, онкологическим заболеваниям и СД2 [2]. Проведенные в РФ эпидемиологические исследования указывают на высокую частоту остеопении и ОП [5–7]. При этом на

вторичный ОП при СД приходится до 10%. Стоит отметить, что у лиц с СД поражается не только костная система, но и суставной аппарат с преимущественной локализацией в нижних конечностях [2]. При сравнении частоты переломов проксимального отдела бедренной кости у российских женщин в возрасте 50 лет и старше с показателями других стран оказалось, что россиянки соответствовали группе среднего риска и были на уровне вместе с жителями Северной Америки и стран Западной Европы. Однако в зоне высокого риска ОП находятся и российские мужчины. При этом риск перелома у мужчин сопоставим с таковым лиц, проживающих в Японии и скандинавских странах,

имеющих большую продолжительность жизни [2, 7].

СД и остеопоротические переломы — две наиболее важные причины смертности и заболеваемости у пожилых людей. Поэтому важно своевременно осуществлять раннюю диагностику и профилактику остеопенических состояний и нарушений углеводного обмена. Однако в настоящее время актуальность проблемы СД2 состоит в поздней и низкой диагностике ранних нарушений углеводного обмена, предшествующих развитию СД2, при которых показатели гликемии уже превышают норму, однако еще не достигли значений гликемии, соответствующей диагнозу СД2 [8]. Ранние нарушения углеводного обмена, такие как нарушенная гликемия натощак (НГТ) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), зарегистрированы у 19,3% (около 20,7 млн) взрослого населения России в возрасте от 20 до 79 лет [1].

При этом как в зарубежных [9], так и в отечественных исследованиях показано, что предиабет значительно повышает риск развития не только СД, но и ССЗ [4]. Так, коллектив авторов во главе с М.В. Шестаковой установил у пациентов с ССЗ более высокую распространенность СД2 (от 8 до 14%) и предиабета (от 14,6 до 36,4%) [4] по сравнению с аналогичными показателями в популяции, полученными в исследовании NATION (5,4 и 19,3% для СД2 и предиабета соответственно) [1]. В исследовании K. Matsushita et al. (2010) среди лиц без СД2 в течение 14 лет регистрировали увеличение риска развития сердечной недостаточности на 40% у исследуемых, имевших предиабетические показатели HbA_{1c} (6,0–6,4%) в отличие от людей с нормогликемией [9]. Зарубежные коллеги показали, что у лиц с предиабетом ОП и остеопения встречаются чаще, чем у людей с нормогликемией [10, 11].

Проведенное исследование коллективом авторов во главе с Л.А. Марченковой путем анкетного опроса мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше установило высокую распространенность ОП и низкоэнергетических переломов, в т.ч. как осложнение

физической терапии среди анализируемой возрастной группы, проходящих лечение по профилю «медицинская реабилитация». При этом были выявлены низкий уровень информированности проблемы ОП и недостаточная частота назначения эффективной терапии среди лиц с ранее установленным диагнозом и низкоэнергетическими переломами [12].

В результате, несмотря на очевидную актуальность СД и ОП, до сих пор остаются проблемы низкой профилактики и диагностики как предиабета, так и остеопенических состояний. При этом важно понимать, что эти заболевания тесно связаны и имеют общие механизмы, участвующие в гомеостазе костной ткани, и в энергетическом метаболизме организма.

Общие механизмы, участвующие в гомеостазе костной ткани и энергетическом метаболизме

Инсулин является активным участником в процессах костеобразования. Он стимулирует биосинтез белка, обладает анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани и прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена и гиалуроната [13, 14]. Усиливая всасывание аминокислот и кальция в кишечнике, инсулин способствует увеличению захвата, транспорта аминокислот, их включению в костную ткань и синтезу костного матрикса. Инсулин необходим для поддержания и обеспечения процессов дифференцировки остеобластов и их способности взаимодействия с другими гормонами [13, 15, 16]. Кроме того, инсулин влияет на продукцию инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, который также участвует в образовании костной ткани.

Абсолютная или относительная недостаточность инсулина, сопровождающаяся плохим метаболическим контролем, создает условия для формирования остеопении и ОП [13]. В условиях недостаточности инсулина снижается активность остеобластов, а остеокластов, наоборот, увеличивается, при этом усиливается костная резорбция [13, 15]. Данные изменения сопровождаются отрицательным азо-

тистым балансом, увеличением секреции глюкокортикостероидов, что приводит к уменьшению белковой костной матрицы.

Длительность СД, наличие макро- и микрососудистых осложнений также оказывают влияние на микросреду костного мозга, вызывая ее истощение и изменение стволовых клеток/клеток-предшественников, что в итоге приводит к усилению адипогенеза и угнетению остеогенеза [17–19]. Показано, что гипергликемия снижает аутофагию остеокластов, тем самым увеличивает остеокластогенез [20]. Важную роль играет и прямое влияние высокой концентрации глюкозы — глюкозотоксичность: за счет высокой концентрации конечных продуктов гликозилирования в костном коллагене может усиливаться остеокластическая резорбция кости [21]. Конечные продукты гликозилирования и их рецепторы вызывают генерацию окислительного стресса, что в свою очередь провоцирует воспалительные реакции в клетках сосудистой стенки, остеобластах и остеокластах, влияя как на кальцификацию сосудов, повышая риск ССЗ, так и на развитие и прогрессирование ОП у лиц с СД [21, 22]. Активация провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α — ФНО- α , интерлейкина-1 β — ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18), наблюдающаяся у пациентов с СД2 и предиабетом, усиливает перекисное окисление липидов и дислипидемию, что в итоге также способствует усилению остеокластогенеза и резорбции кости [21, 23].

Такие гормоны, как остеокальцин, лептин и адипонектин, связаны с метаболизмом костей и энергетическим балансом, при этом они влияют на сигнальные пути инсулина и другие гормоны, связанные с гомеостазом кальция. Остеокальцин служит маркером активности остеобластов [20]. Лептин, продуцируемый адипоцитами, действует на гипоталамус, который регулирует аппетит и чувство насыщения, а также снижает образование костной ткани за счет ингибирования продукции остеокальцина [24, 25]. Адипонектин, также продуцируемый адипоцитами, действует на костную ткань в зависимости от возраста и обратно пропорционален

минеральной плотности кости (МПК). Адипонектин является антагонистом лептина, действует на мозг и увеличивает симпатическую выработку периферических остеобластов [26]. Однако на фоне инсулинорезистентности и висцерального ожирения у пациентов с СД2 наблюдается лептинорезистентность, которая в свою очередь также усиливает системное воспаление. При этом уровень адипонектина значительно снижается, что негативно влияет на уровень остеобластов.

Глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) препятствуют развитию ОП и остеопении. ГИП подавляет апоптоз остеобластов, а протективное воздействие ГПП-1 осуществляется посредством кальцитонин-зависимого механизма [27, 28]. Выявленная экспрессия рецептора ГПП-1 на клетках-предшественниках остеобластов способствует модуляции их активности. В костном мозге ГПП-1, воздействуя на стромальные клетки, вызывает клеточную пролиферацию и усиление дифференцировки клеток остеобластов, тем самым предотвращая дифференцировку в адипоциты [28].

Другие показатели, такие как уровень витамина D и эстрогена, могут быть связаны с развитием СД2 и инсулинорезистентностью [29, 30]. При этом недостаточность или дефицит витамина D служит фактором риска как СД, так и ОП [31]. Рецепторы к активной форме витамина D обнаружены в различных органах, в т.ч. и в цитоплазме остеобластов, поджелудочной железе, почках, стенке тонкой кишки. В результате витамин D влияет на дифференцировку остеобластов, процесс образования костной ткани, уровни кальция и паратиреоидного гормона в крови. Механизм действия витамина D при СД2 может быть опосредован как за счет регулирования уровня кальция в плазме, который влияет на синтез и секрецию инсулина, так и путем прямого действия на функцию β -клеток поджелудочной железы. Большое накопление кальция в жировых и мышечных клетках может ингибировать образование белка-переносчика GLUT-4,

участвующего в переносе глюкозы из крови в клетки организма. Без достаточного количества витамина D формируется слишком мало GLUT-4, поэтому инсулина недостаточно для осуществления своей работы [31]. Пониженный уровень витамина D негативно влияет на реабсорбцию кальция почками и снижает продукцию остеокальцина остеобластами [29], что приводит к уменьшению костеобразования.

Сниженный уровень эстрогена, наблюдаемый в период пери- и менопаузы влияет на механизмы инсулинорезистентности. Кроме того, рецептор эстрогена (ER α) связан с метаболизмом глюкозы. При этом он может непосредственно влиять на передачу сигналов инсулина и увеличивать экспрессию GLUT4, а также косвенно модулировать окислительный стресс и воспаление [32].

Риск переломов дополнительно возрастает из-за диабетических осложнений, включая макрососудистые осложнения, диабетическую ретинопатию, нефропатию и полиневропатию, что может приводить к повышенному риску травм из-за более частого падения [33]. Кроме того, такие факторы, как продолжительность диабетического заболевания, старение, предшествующий перелом и прием глюкокортикоидов, способствуют большему риску переломов. Стоит отметить, что у пациентов с СД1 наблюдается сниженная МПК, у лиц с СД2 — нормальная или повышенная МПК [34]. В результате анализа исследований, проведенных в США и Европе, установлено, что СД2 ассоциируется с двукратным увеличением риска переломов бедра у мужчин (относительный риск [ОР]=2,8) и женщин (ОР=2,1) [35]. При СД2 повышаются уровни склеростина, ингибитора костеобразования независимо от пола и возраста, что и связано с более высокой МПК. Помимо этого высокие уровни склеростина положительно коррелируют с продолжительностью СД2 и уровнями гликозилированного гемоглобина и отрицательно — с уровнями маркеров метаболизма костной ткани [36]. Снижение уровней маркеров резорбции костной ткани и паратиреоидного

гормона коррелировало с увеличением МПК и продолжительностью заболевания.

Несмотря на то что патофизиологические механизмы костного метаболизма, уровни маркеров костного обмена у пациентов с СД продолжают изучаться, имеющиеся в настоящее время данные указывают на тесную связь ОП и СД.

Влияние сахароснижающей терапии на костную ткань

Сахароснижающие препараты, рекомендуемые в лечении СД, оказывают влияние на состояние костной ткани. По результатам большинства исследований показано, что терапия инсулином увеличивает риск остеопоротических переломов [37–39]. Так, женщины с СД, получавшие инсулинотерапию, имели повышенный риск переломов стопы в 2,66 раза больше (ОР=2,66) по сравнению с лицами без СД и не получавшими инсулин [40]. При этом частота падений женщин с СД, принимавших инсулин, была значительно выше (отношение шансов — 2,78 против 1,68) по сравнению с контрольной группой, что также частично может объяснять повышенную частоту переломов нижних конечностей у лиц данной категории [38].

В настоящее время имеются противоречивые результаты исследований в отношении препаратов сульфонилмочевины. По одним данным, терапия глибуридом не влияла на костную массу и риск переломов [39]. Другой ретроспективный анализ показал более высокую частоту переломов за 4 года наблюдения в группе лиц, принимавших препараты сульфонилмочевины, по сравнению с группой контроля [40]. Повышенный риск развития перелома шейки бедра наблюдался как у мужчин, так и у женщин. При этом пациенты с документально подтвержденной гипогликемией в течение периода наблюдения имели повышенные шансы перелома бедра по сравнению с таковыми без такого диагноза (коэффициент риска — 2,42, 95% доверительный интервал — 1,35–4,34) [40].

Тиазидидоны, применяемые в терапии СД, повышают чувствительность к инсулину за счет активации рецеп-

тора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ). Однако в большинстве исследований показана связь между приемом тиазидионов и повышенным риском переломов [41, 42]. Так, одно из первых исследований, установившее повышенный риск переломов, проводили в течение 4 лет среди 1840 женщин и 2511 мужчин, при этом рандомизация была на группы лиц, принимавших розиглитазон, метформин и глибурид. Частота переломов у мужчин не различалась между группами лечения и не демонстрировала значительной разницы в общем риске. Частота переломов у женщин составила 15,1% (11,2–19,1) для розиглитазона, 7,3% (4,4–10,1) для метформина и 7,7% (3,7–11,7) для глибурида, что соответствовало соотношению рисков 1,81 и 2,13 для розиглитазона по сравнению с метформином и глибуридом соответственно [41, 42]. Ретроспективное исследование среди 84 339 пациентов с СД, проживающих в Канаде, установило повышенный риск переломов как у женщин, так и у мужчин, получавших тиазидионы. При этом риск переломов увеличивался в зависимости от продолжительности лечения, а пиоглитазон сильнее, чем розиглитазон, ассоциировался с переломами, особенно у мужчин [43]. В этих исследованиях сравнивали частоту переломов у лиц с предыдущим переломом в периоды воздействия тиазидионами и без их воздействия. Так, было установлено, что воздействие розиглитазона или пиоглитазона увеличивало частоту переломов на 43% одинаково как у мужчин, так и у женщин, а продолжительность приема тиазидионов еще увеличивала данный риск [44]. Переломы произошли в разных местах, включая бедро, позвоночник, руку, стопу, запястье и кисть. Анализируя результаты имеющихся исследований в отношении терапии тиазидионами, стоит отметить их отрицательное влияние на метаболизм костной ткани. В результате происходят изменения на уровне мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, наблюдается усиление адипогенеза и снижение остеобластогенеза, резорбция доминирует

над костеобразованием и повышается риск переломов [44]. При этом одни исследователи говорят, что только женщины подвержены повышенному риску потери костной массы и переломов, другие указывают на одинаковый риск для обоих полов, также отмечен повышенный риск у лиц, у которых в анамнезе уже были переломы, не связанные с тиазидионами. Важно, что и продолжительность лечения тиазидионами положительно коррелирует с повышенным риском переломов.

Препарат метформин служит патогенетической основой терапии предиабета и СД2 [3, 8]. На уровень глюкозы метформин может влиять как через активацию аденозинмонофосфаткиназы (АМФ), так и независимо от этого пути ингибировать гликолитические ферменты или аденилатциклазу и подавлять глюконеогенез. На мезенхимальном клеточном уровне метформин снижает образование адипоцитов в костном мозге, предотвращая экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота. Утилизация глюкозы, опосредованная метформином, происходит через кальций-зависимую протеинкиназу. Метформин положительно влияет на дифференцировку остеобластов [45], а также оказывает отрицательное влияние на дифференцировку остеокластов и потерю костной массы [46].

Существуют также исследования, показывающие, что метформин снижает риск переломов у пациентов с СД2. Так, исследования, сравнивавшие эффективность и безопасность комбинации розиглитазона/метформина с метформином в отношении долгосрочного контроля гликемии и МПК у пациентов с СД2, показали, что хотя комбинация розиглитазон/метформин превосходит монотерапию метформином в отношении гликемического контроля, однако 80-недельное применение комбинированной терапии было связано со значительным снижением МПК в поясничном отделе позвоночника и бедра, тогда как монотерапия метформином не оказывала влияния на костную ткань [47]. При этом показано, что метформин может предотвращать побочные эффекты тиазидионов на костную ткань, либо вызывая реосификацию

кости после лечения розиглитазоном, либо предотвращая эффекты розиглитазона при применении в сочетании с розиглитазоном [48].

С учетом механизмов влияния дефицита инкретинов на костную ткань инкретиномиметики (агонисты рецепторов ГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), способны улучшать костный метаболизм. Однако данную группу сахароснижающих препаратов продолжают еще изучать. Так, 44-недельное лечение пациентов с СД2 инкретинимиметиком экзенатидом не привело к снижению МПК и не повлияло на уровни сывороточных маркеров метаболизма костной ткани, хотя и снизило массу тела на 6% [49]. Мета-анализ 28 клинических испытаний с участием 20 тыс. пациентов показал, что лечение ингибиторами ДПП-4 связано со снижением риска переломов (отношение шансов – 0,60) по сравнению с плацебо и другими видами лечения [50]. Рецепторы ГИП присутствуют на остеобластах, а ГИП увеличивает высвобождение циклического АМФ и внутриклеточного кальция, что приводит к увеличению синтеза коллагена.

Таким образом, при выборе сахароснижающей терапии для пациентов с СД необходимо руководствоваться не только достижением эффективного гликемического контроля, но и отсутствием побочных воздействий на костную систему.

Заключение

ОП и СД – два тесно связанных и взаимоотягощающих заболевания. Профилактика и своевременная ранняя диагностика предиабета и остеопенических состояний будут способствовать снижению заболеваемости СД, ОП и ССЗ. При этом терапия предиабета препаратом метформин будет оказывать благоприятное влияние как на гликемический и метаболический статусы пациента, так и на состояние его костной ткани.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.Д., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–12. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi diabet.* 2016;19(2):104–12. (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM2004116-17.
- Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(5):90–7. [Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Sharonova L.A. Osteoporosis: Current State of the Problem. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(5):90–7. (In Russ.).] Doi: 10.17116/terarkh201789590-97.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021. 288 с. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th edition. M., 2021. 288 p. (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM12802.
- Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Сахарный диабет. 2016;19(1):24–9. [Shestakova M.V., Chazova I.E., Shestakova E.A. Russian multicenter screening study to detect undiagnosed type 2 diabetes in patients with cardiovascular disease. *Sakharnyi diabet.* 2016;19(1):24–9. (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM7765.
- Шмелева С.В. Менопауза и частота переломов. Паллиативная медицина и реабилитация. 2012;(1):44–6. [Shmeleva S.V. Menopause and fracture rates. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsiya.* 2012;(1):44–6. (In Russ.).]
- Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В. Частота остеопоротических переломов бедра у лиц старшей возрастной группы г. Кемерово. Современная ревматология. 2013;(1):50–3. [Raskina T.A., Averkieva Yu.V. Frequency of osteoporotic hip fractures in persons of the older age group in Kemerovo. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2013;(1):50–3. (In Russ.).]
- Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155–68. [Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medico-social and economic aspects of the problem (literature review). *Travmatologiya i Ortopediya Rossii.* 2018;24(1):155–68. (In Russ.).] Doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. Русский медицинский журнал (РМЖ). Медицинское обозрение. 2019;10(II):60–7. [Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Prediabetes: Current state of the problem and possibilities for correction. *Russkii meditsinskii zhurnal (RMZh). Meditsinskoe obozrenie.* 2019;10(II):60–7. (In Russ.).]
- Matsushita K., Blecker S., Pazin-Filho A., et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diab.* 2010;59(8):2020–26. Doi: 10.2337/db10-0165.
- Chi C., Qi C., Bin'en N., et al. Trends in Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Osteopenia Among U.S. Adults With Prediabetes, 2005–2014. *Diab Care.* 2020;43(5):1008–15. Doi: 10.2337/dc19-1807.
- Ulaş Serkan Topaloğlu, Kemal Erol. Bone mineral density and fracture risk in prediabetes: a controlled cross-sectional study. *Acta Reumatol Port.* 2021;46(1):32–9.
- Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Герасименко М.Ю. Распространенность остеопороза, ассоциирующихся с ним переломов и уровня информированности по проблеме среди пациентов, проходящих медицинскую реабилитацию. Лечащий врач. 2020;2:54–7. [Marchenkova L.A., Makarova E.V., Gerasimenko M.Yu. Prevalence of osteoporosis, associated fractures and awareness of the problem among patients undergoing medical rehabilitation. *Lechashchii vrach.* 2020;2:54–7. (In Russ.).] Doi: 10.26295/OS.2020.16.46.010.
- Starup-Linde J., Gregersen S., Vestergaard P. Associations with fracture in patients with diabetes: a nested casecontrol study. *BMJ Open.* 2016;6(2):e009686. Doi: 10.1136/bmjopen-2015-009686.
- Katayama Y., Akatsu T., Yamamoto M., et al. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Mineral Res.* 1996;11(7):931–37. Doi: 10.1002/jbmr.5650110709.
- Starup-Linde J., Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus – a systematic review. *Bone.* 2016;82:69–78. Doi: 10.1016/j.bone.2015.02.019.
- Xie J., Mendez J.D., Mendez-Valenzuela V., et al. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Cell Signal.* 2013;25(11):2185–97. Doi: 10.1016/j.cellsig.2013.06.013.
- Janghorbani M., Dam R.M., Willett W.C., et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166(5):495–505. doi: 10.1093/aje/kwm106.
- Liefde I., M. Klift M., Laet C.E.D., et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteopor Int.* 2005;16 (12):1713–20. Doi: 10.1007/s00198-005-1909-1.
- Dhaliwal R., Cibula D., Ghosh C., et al. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteopor Int.* 2014;25(7):1969–73. Doi: 10.1007/s00198-014-2704-7.
- Cai Z.Y., Yang B., Shi Y.X., et al. High glucose downregulates the effects of autophagy on osteoclastogenesis via the AMPK/mTOR/ULK1 pathway. *Biochem Biophys Res Communicat.* 2018;503(2):428–35. Doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.052.
- Xie J., Mendez J.D., Mendez-Valenzuela V., et al. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Cell Signal.* 2013;25(11):2185–97. Doi: 10.1016/j.cellsig.2013.06.013.
- Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes. *Curr Drug Targets.* 2011;12(14):2096–102. Doi: 10.2174/138945011798829456.
- Graves D.T., Kayal R.A. Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci.* 2008;13(13):1227–39. Doi: 10.2741/2757.
- Ducy P., Amling M., Takeda S., et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell.* 2000;100(2):197–207.
- Takeda S., Eleftheriou F., Levasseur R., et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell.* 2002;111(3):305–17.
- Richards B., Valdes A. M., Burling K., et al. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1517–23. Doi: 10.1210/jc.2006-2097.
- Yamada C., Yamada Y., Tsukiyama K., et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinol.* 2008;149(2):574–79. Doi: 10.1210/en.2007-1292.
- Glorie L., D'Haese P.C., Verhulst A. Boning up on DPP4, DPP4 substrates, and DPP4-adipokine interactions: Logical reasoning and known facts about bone related effects of DPP4 inhibitors. *Bone.* 2016;92:37–49. Doi: 10.1016/j.bone.2016.08.009.

29. Rubin M.R. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus. *Curr Osteopor Rep.* 2015;13(3):186–91. Doi: 10.1007/s11914-015-0265-0.
30. Zhang Q., Riddle R.C., Clemens T.L. Bone and the regulation of global energy balance. *J Intern Med.* 2015;277(6):681–89. Doi: 10.1111/joim.12348.
31. Palomer X., González-Clemente J.M., Blanco-Vaca F., et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes Metab.* 2008;10(3):185–97. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x.
32. Gupta A.A., Pownall H.J., Hamilton D.J. Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. *J Diab Res.* 2015;2015(Article ID 916585):9.
33. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2009;84:45–55. Doi: 10.1007/s00223-008-9195-5.
34. Lecka-Czernik B. Bone as a target of type 2 diabetes treatment. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10:1085–90.
35. Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C., et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166:495–505. Doi: 10.1093/aje/kwm106.
36. García-Martín A., Rozas-Moreno E., Reyes-García R., et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;97:234–41. Doi: 10.1210/jc.2011-2186.
37. Schwartz A.V., Sellmeyer D.E., Ensrud K.E., et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:32–8. Doi: 10.1210/jcem.86.1.7139.
38. Schwartz A.V., Hillier T.A., Sellmeyer D.E., et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diab Care.* 2002;25:1749–54. Doi: 10.2337/diacare.25.10.1749.
39. Melton L.J., Leibson C.L., Achenbach S.J., et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Update of a Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1334–42. Doi: 10.1359/jbmr.080323.
40. Rajpathak S.N., Fu C., Brodovitz K.G., et al. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes. *Drugs Aging.* 2015;32(4):321–27. Doi: 10.1007/s40266-015-0254-0.
41. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427–43. Doi: 10.1056/NEJMoa066224.
42. Kahn S.E., Zinman B., Lachin J.M., et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diab. Care.* 2008;31:845–51.
43. Dormuth C.R., Carney G., Carleton B., et al. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med.* 2009;169:1395–402. Doi: 10.1001/archinternmed.2009.214.
44. Douglas I.J., Evans S.J., Pocock S., et al. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. *PLoS Med.* 2009;6:e1000154. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000154.
45. Jang W.G., Kim E.J., Bae J.H., et al. Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2. *Bone.* 2011;48:885–93. Doi: 10.1016/j.bone.2010.12.003.
46. Mai Q.G., Zhang Z.M., Xu S., et al. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem.* 2011;112:2902–909. Doi: 10.1002/jcb.23206.
47. Borges J.L., Bilezikian J.P., Jones-Leone A.R., et al. A randomized, parallel group, double-blind, multicentre study comparing the efficacy and safety of Avandamet (rosiglitazone/metformin) and metformin on long-term glycaemic control and bone mineral density after 80 weeks of treatment in drug-naïve type 2 diabetes mellitus patients. *Diab Obes Metab.* 2011;13:1036–46. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01461.x.
48. Sedlinsky C., Molinseno M.S., Cortizo A.M., et al. Metformin prevents anti-osteogenic in vivo and ex vivo effects of rosiglitazone in rats. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:477–85. Doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.033.
49. Bunck M.C., Eliasson B., Corner A., et al. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab.* 2011;13:374–77. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01355.x.
50. Monami M., Dicembrini I., Antenore A., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diab. Care.* 2011;34:2474–76. Doi: 10.2337/dc11-1099.

Получена / Received: 06.10.2021

Принята в печать / Accepted: 08.11.2021

Автор для связи: Наталья Сергеевна Алексеева, д.м.н., доцент, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейного врача), Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Новокузнецк, Россия; natali-sim82@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9122-1735>, eLibrary SPIN: 5620-4830

Corresponding author: Natalya S. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General Medical Practice (Family Doctor), Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors - Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia; natali-sim82@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9122-1735>, eLibrary SPIN: 5620-4830

[illegible]

Результаты

Дата последнего утверждения/пересмотра: 12.2020. Информация для специалистов здравоохранения. RU-DIA-00112

ООО «Берлин-Хеми/А.Мокранин»
123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», этаж 5
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

RU_XEL_VEL_05_2020_v1_print
Opodrobno 11.01.2021



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

© О.Г. Филимонова, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.114-117>

Особенности ведения пациента с постменопаузальным остеопорозом и недостаточностью витамина D: клинический пример

О.Г. Филимонова

Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Features of the management of a patient with postmenopausal osteoporosis and vitamin D deficiency: a clinical case

O.G. Filimonova

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Обоснование. Заболеваемость остеопорозом (ОП) ежегодно увеличивается, в России он наблюдается у каждой третьей женщины. Важная задача здравоохранения – выявление пациентов с высоким риском остеопоротических переломов и назначение адекватной терапии.

Описание клинического случая. Пациентка М. самостоятельно прошла рентгеновскую денситометрию, где были выявлены признаки выраженного ОП. В анамнезе – резекции яичников, ранняя менопауза с 40 лет, курение в течение 33 лет. Также у пациентки был обнаружен дефицит витамина D. В качестве противоопоротической терапии были назначены золедроновая кислота 5 мг 1 раз в год, препараты витамина D. После двукратного внутривенного введения бисфосфоната отмечалась положительная динамика минеральной плотности костной ткани (МПК).

Заключение. Для раннего выявления ОП следует тщательно собирать анамнез и своевременно направлять пациентов на дообследование. Для стабилизации процесса и улучшения показателей МПК необходима длительная, тщательно контролируемая противоопоротическая терапия и коррекция гиповитаминоза D.

Ключевые слова: остеопороз, клинический случай, бисфосфонаты, золедроновая кислота, витамин D

Для цитирования: Филимонова О.Г. Особенности ведения пациента с постменопаузальным остеопорозом и недостаточностью витамина D: клинический пример. Фарматека. 2021;28(12):114–117. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.114-117

Background. The incidence of osteoporosis (OP) increases annually; it is detected in every third woman in Russia. An important public health task is to identify patients at high risk of osteoporotic fractures and to prescribe adequate therapy.

Description of the clinical case. Patient M. underwent X-ray densitometry without referral from a doctor, and signs of pronounced OP were revealed. Medical history included ovarian resection, early menopause at the age of 40, and smoking for 33 years. The patient was also diagnosed with vitamin D deficiency. Zoledronic acid 5 mg once a year, vitamin D preparations were prescribed as anti-osteoporotic therapy. After two intravenous administration of bisphosphonate, a positive dynamics of bone mineral density (BMD) was noted.

Conclusion. For early detection of OP, a detailed medical history should be taken and patient should be promptly referred for further examination. To stabilize the process and improve BMD, long-term, carefully controlled anti-osteoporotic therapy and correction of hypovitaminosis D are required.

Keywords: osteoporosis, clinical case, bisphosphonates, zoledronic acid, vitamin D

For citations: Filimonova O.G. Features of the management of a patient with postmenopausal osteoporosis and vitamin D deficiency: a clinical case. Farmateka. 2021;28(12):114–117. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.114-117

Введение

Остеопороз (ОП) является системной патологией скелета, характеризуется повышенной хрупкостью костей в результате снижения массы костной ткани и нарушения ее структуры [1]. Заболеваемость данной нозологией ежегодно увеличивается, а 2/3 пациентов представлены лицами пожилого возраста [2]. ОП в России наблюдается у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины старше 50 лет [3].

Остеопоротические переломы могут приводить к тяжелым последствиям: снижению качества жизни, большим финансовым затратам, нередко и к смертности. Самые тяжелые из них – переломы шейки бедренной кости и чрезвертельные переломы позвонков. Поэтому важная задача здравоохранения – выявление пациентов с высоким риском низкоэнергетических переломов. Также требуется понимание, какой уровень риска можно считать достаточно высоким для того, чтобы

целесообразным было терапевтическое вмешательство [1, 3].

В мировой практике с 2008 г. используется разработанный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) алгоритм расчета 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов FRAX, который помогает определить вероятность возникновения перелома у определенного пациента в зависимости от его возраста, сопутствующей патологии, наличия клинических факторов риска [1].

Однако единственным стандартизованным методом диагностики ОП считается оценка минеральной плотности кости (МПК) с помощью денситометрии — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) [4]. Согласно критериям ВОЗ, значения МПК, отклоняющиеся по Т-критерию по DXA менее, чем на -1 SD, расцениваются как норма, значения от -1 SD до $-2,5$ SD — остеопения, превышающие $-2,5$ SD — ОП [5].

Главной целью терапии данной патологии скелета считается уменьшение риска низкоэнергетических переломов в результате улучшения качества и прочности костей при приеме определенных лекарственных препаратов. С целью оценки эффективности лечения в основном применяют следующие признаки — динамика МПК при DXA-исследовании, которое проводится не чаще 1 раза в 12 месяцев [5], и маркеров костного обмена (остеокальцин, 25-ОН витамин D, β -CrossLaps и др.).

В настоящее время доказано, что бисфосфонаты (БФ) способны длительно находиться в костном матриксе и оказывать пролонгированное действие после прекращения введения, что служит основанием для выбора индивидуальной тактики ведения больных в зависимости от риска перелома [6, 7]. Минимальный срок лечения БФ составляет 3 года для золедроновой кислоты и 5 лет для пероральных препаратов (ризедроновой, ибандроновой, алендроновой кислоты). При отсутствии новых низкоэнергетических переломов во время терапии, множественных переломов позвоночника, низкого показателя FRAX и МПК общего показателя бедра по Т-критерию выше $-2,5$ стандартных отклонений пациенты могут быть переведены на «лекарственные каникулы». Лечение возобновляют при доказанном снижении показателей денситометрии или возникновении нового остеопоротического перелома. При очень высоком риске переломов лечение БФ следует продлить до 10 лет, а затем сделать небольшой перерыв на 1–2 года до появления отрицательной динамики МПК или нового перелома [8].

Другие лекарственные средства, применяемые для лечения или профилактики ОП (терипаратид, деносу-

маб, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, заместительная гормональная терапия), обладают обратимым действием при отмене, имеют ограниченные сроки применения (например, терипаратид можно применять не более 24 месяцев) или вызывают побочные эффекты, ограничивающие их длительное назначение из-за увеличения риска обострения сопутствующих заболеваний (эстрогены и стронция ранелат) [7].

Витамин D и препараты кальция в случае недостаточного его потребления с пищей являются также важным дополнением к терапии ОП [5, 9].

Цель описания данного клинического случая — показать эффективность своевременно начатого лечения постменопаузального остеопороза.

Клинический пример

Пациентка М. 50 лет обратилась к ревматологу 25.11.2019. На момент осмотра беспокоили ноющие боли в правом плечевом и локтевом суставах.

Из анамнеза. Боли в суставах отмечает в течение 10 месяцев. Консультирована ревматологом в июне 2019 г., выставлен диагноз: «плечелопаточный периаартрит справа, латеральный эпикондилит справа. ФНС-1». Назначены нестероидные противовоспалительные препараты, проводилась локальная терапия № 2: бетаметазон 1,0+лидокаин 2,0 в правый плечевой и локтевой суставы 24.06.2019, 1.07.2019. Много лет наблюдается у невролога по поводу шейно-поясничной дорсопатии, хронической цервиколумбалгии. Курсы лечения у невролога — 1–2 раза в год.

18.10.2019 пациентка самостоятельно прошла денситометрию (по рекомендации знакомые), выявлен выраженный ОП в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий до $-3,5$ стандартных отклонений), в правом тазобедренном суставе. В левом тазобедренном суставе — остеопения.

При более детальном опросе выяснено, что больная страдает склерополикистозом яичников; были гинекологические операции: резекция правого яичника в 1992 г., удаление левой маточной трубы по причине внематочной беременности в 1992 г., резекция левого яичника по

поводу кисты в 1994 г. Менопауза с 2009 г. Заместительную гормональную терапию не получала. Низкоэнергетических переломов не зафиксировано. Наблюдается у эндокринолога по поводу узлового зоба I степени, эутиреоза. Курит с 17 лет по 5–7 сигарет в день. Молочные продукты принимает редко.

На момент осмотра индекс массы тела пациентки — $19,9 \text{ кг/м}^2$. Локальный статус: болезненность периартикулярных точек правого плечевого и правого локтевого суставов, движения в правом плечевом, правом локтевом суставе сохранены, болезненны.

На рентгенограммах плечевых суставов от 20.11.2019 признаки артроза I-й стадии.

Диагноз «артроз плечевых суставов I-й ст. Плечелопаточный периаартрит справа, латеральный эпикондилит справа. ФНС 0-1. Постменопаузальный остеопороз без патологических переломов». Проведена локальная терапия № 1: бетаметазон 1,0+лидокаин 4,0 в правый плечевой и локтевой суставы. Пациентке рекомендованы занятия лечебной физкультурой, ходьба, тренировка равновесия. Назначены нестероидные противовоспалительные препараты по требованию, курсы хондропротекторов 2 раза в год.

Для лечения ОП после дообследования рекомендованы БФ: препараты алендроновой или золедроновой кислоты, препараты кальция и витамина D постоянно. В течение 1 месяца больная принимала только кальция карбонат 500 мг+колекальциферол 200 МЕ 2 раза в день, отменила самостоятельно из-за побочных эффектов (выраженные запоры).

13.01.2020 вновь обратилась к ревматологу. По анализам от 10.01.2020: общий кальций — $2,17 \text{ ммоль/л}$ (норма — $2,2–2,6$), фосфор — $1,0 \text{ ммоль/л}$ (норма — $0,81–1,45$), щелочная фосфатаза — 196 ЕД/л (норма до 240), уровень витамина D — $20,6 \text{ нг/мл}$ (норма более 30 нг/мл) — недостаточность.

При подробном опросе и осмотре выявлена низкая приверженность пациентки ежедневному приему противоостеопоротических препаратов, достаточный уровень дохода.

Рекомендовано начать терапию ОП золедроновой кислотой

5 мг внутривенно капельно 1 раз в год+альфакальцидол 0,5 мкг ежедневно длительно. Первое внутривенное введение золедроновой кислоты проведено 6.02.2020 в условиях терапевтического отделения, перенесла удовлетворительно: температура не повышалась, ощущала небольшой озноб и слабость в течение 3 часов. Общие анализы крови, мочи, биохимические показатели после введения БФ в норме.

Контроль у ревматолога в мае 2020 г., уровень витамина D от 14.05.2020 на уровне дефицита, общий кальций в норме (табл. 1).

Рекомендован прием витамина D в каплях по 15 капель в день (500 МЕ в 1 капле), контроль витамина D и общего кальция через месяц.

Повторные анализы пациентка сдала 13.07.2020: уровень витамина D в пределах минимальной недостаточности, общий кальций в норме (табл. 1). Пациентка начала принимать альфакальцидол 0,25 мкг+кальций 200 мг 2 раза в день.

Следующий контроль у ревматолога 27.01.2021. Диагноз тот же. Уровень витамина D от 13.01.2021 – в рамках небольшой недостаточности, общий кальций в норме (табл. 1). Рекомендовано продолжить прием препаратов кальция и витамина D, повторное введение золедроновой кислоты, контроль денситометрии через полгода.

Внутривенный БФ введен 8.02.2021 в условиях дневного стационара, переносимость хорошая. Общие анализы крови, мочи, биохимические показатели в норме. Пациентка сделала контрольную денситометрию 12.04.2021.

21.04.2021 пришла на прием к ревматологу. Предъявляла жалобы на редкие периодические боли в плечевых, локтевых суставах нагрузочного характера, в поясничном отделе позвоночника по ночам. Утренняя скованность до 5 минут.

Практически по всем показателям денситометрии наблюдалась положительная динамика (табл. 2), в поясничном отделе позвоночника показатели соответствуют ОП, однако Т-критерий стал меньше (до -3,0 стандартных отклонений). МПК обоих тазобедренных суставов соответствует остеопении. Переломов не было.

Диагноз «артроз плечевых суставов 1-й ст. ФНС 0. Постменопаузальный остеопороз без патологических переломов, положительная динамика».

Рекомендовано продолжить прием витамина D и препаратов кальция.

Контроль анализов от 3.08.2021: уровень витамина D и кальция в норме (табл. 1). Рекомендовано продолжить принимать альфакальцидол 0,25+кальций 200 мг 2 раза в день. Пациентке назначено третье введение золедроновой кислоты в феврале 2022 г.,

контроль денситометрии в октябре–декабре 2022 г.

Обсуждение

Проблема ОП приобретает все большее значение в настоящее время, с ростом диагностики происходит увеличение заболеваемости данной нозологией. Успешное ведение патологии скелета усложняет то, что она находится на стыке специальностей, с первичным и вторичным ОП часто сталкиваются эндокринологи, гинекологи, ревматологи, неврологи. Но не всегда сразу уточняется анамнез и выявляется высокий риск низкоэнергетических переломов, который становится показанием к проведению более ранней диагностики болезни – денситометрии.

В нашем случае пациентка имела факторы риска раннего ОП (курение, низкая масса тела, гинекологические операции, ранняя менопауза), часто рецидивирующий шейно-грудной остеохондроз, на которые должным образом внимания никто не обратил. В итоге сделанная пациенткой денситометрия в возрасте 50 лет подтвердила наличие выраженного ОП. Результаты анализов показали наличие дефицита витамина D.

Эффективное лечение любого хронического заболевания зависит не только от правильно выбранного препарата для его терапии, но и от соблюдения пациентом рекомендаций по его приему. ОП относится к патологии, не имеющей определенных и ярко проявляющихся симптомов, уменьшение выраженности которых на фоне лечения может показать больному, что используемое им лекарственное средство оказывает положительное влияние на его самочувствие [10]. Низкий комплаенс терапии ОП является частой проблемой здравоохранения, вызывает ухудшение состояния МПК и повышение риска остеопоротических переломов, а также неблагоприятно влияет на соотношение «стоимость–эффективность» лечения, увеличивает расходы со стороны государства и самого пациента на лечение последствий ОП [11, 12].

В нашем примере с больной была проведена разъяснительная работа, благодаря чему она настроилась на длительный прием препаратов. Положительный эффект от терапии также влияет на ком-

Таблица 1. Показатели кальция и витамина D у пациентки М.

Дата	Общий кальций (N 2,2–2,6 ммоль/л)	25-ОН витамин D (N 30–100 нг/мл)
14.05.2020	2,31	11,1
13.07.2020	2,39	29,7
13.01.2021	2,25	29,2
3.08.2021	2,28	31,4

Таблица 2. Динамика показателей денситометрии у пациентки М

Регион		T-Score	
		18.10.2019	12.04.2021
L1		-3,1	-2,6
L2		-3,5	-2,8
L3		-2,9	-3,0
L4		-3,2	-2,1
Left Femur	Neck	-2,1	-1,8
	Wards	-3,4	-2,4
	Troch	-1,9	-1,8
	Total	-1,9	-1,6
Right Femur	Neck	-3,0	-2,2
	Wards	-3,9	-3,0
	Troch	-1,5	-2,2
	Total	-2,2	-2,0

плаенс: вовремя назначенная адекватная терапия привела к нормализации уровня витамина D у пациентки, улучшению показателей рентгеновской денситометрии. Однако ОП сохраняется в поясничном отделе позвоночника, что требует продолжения противоостеопоротической терапии (введение золедроновой кислоты 3-й раз) с контролем денситометрии для решения вопроса о возможности «лекарственных каникул»,

продолжение приема препаратов кальция и витамина D.

Заключение

Таким образом, выявление и лечение ОП являются одной из важных задач современной медицины. Для раннего выявления данной патологии скелета следует тщательно собирать анамнез и своевременно направлять пациентов на дообследование, а также беседовать с

пациентом о неблагоприятных последствиях ОП. Для стабилизации процесса и улучшения показателей МПК необходима длительная, тщательно контролируемая противоостеопоротическая терапия и коррекция гиповитаминоза D.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лесняк О.М., Гладкова Е.Н., Ершова О.Б. и др. Десятилетняя вероятность переломов по калькулятору FRAX: какой порог вмешательства использовать и как? Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):626–635. [Lesnyak O.M., Gladkova E.N., Ershova O.B., et al. The ten-year probability of fractures with the FRAX tool: which threshold for intervention to be used and how? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):626–635. (In Russ.).] Doi: 10.14412/1995-4484-2019-626-635.
2. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11–17. [Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):11–17. (In Russ.).] Doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.
3. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155–168. [Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, socio-medical and economical aspects (Review). Travmatologiya i Ortopediya Rossii. 2018;24(1):155–168. (In Russ.).] Doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
4. Бокан А.Е., Млявях С.Г., Булкин А.А. и др. Проблема несоответствия между результатами компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской денситометрии. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):12–17. [Bokan A.E., Mlyavkh S.G., Bulkin A.A., et al. The problem of mismatches between CT scan and DXA results. Innovative Medicine of Kuban. 2019;(4):12–17. (In Russ.).] Doi: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-12-17.
5. Яриков А.В., Смирнов И.И., Хомченков М.В. и др. Остеопороз: эпидемиология, современные методы диагностики, профилактики, принципы лечения. «Амурский медицинский журнал». 2020;30(2):48–56. [Yarikov A.V., Smirnov I.I., Khomchenkov M.V., et al. Osteoporosis: epidemiology, modern methods of diagnosis, prevention, treatment principles. Amurskij medicinskij zhurnal. 2020;30(2):48–56. (In Russ.).] Doi: 10.24411/2311-5068-2020-1010.
6. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. Место стронция ранелата в лечении больных остеопорозом (результаты программы MAPK). Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):429–432. [Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Nasonov E.L. The place of strontium ranelate in the treatment of patients with osteoporosis (results of the MARC program). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):429–432. (In Russ.).] Doi: 10.14412/1995-4484-2018-429-432.
7. Торопцова Н.В. Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности, приверженности и замены терапии. Современная ревматология. 2018;12(4):59–64. [Toroptsova N.V. Treatment of patients with osteoporosis: issues of therapy duration, adherence, and replacement. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):59–64. (In Russ.).] Doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-59-64.
8. Никитинская О.А. Мониторинг эффективности и продолжительность лечения остеопороза. В кн.: Лесняк О.М., редактор. Остеопороз: руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа; 2016. С. 429–45. [Nikitinskaya O.A. Monitoring the effectiveness and duration of treatment of osteoporosis. In: Lesnyak O.M., editor. Osteoporosis: a guide for physicians. M: GEOTAR-Media; 2016. P. 429–45. (In Russ.).]
9. Bjelakovic G., Glud L.L., Nikolova D., et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD007470. Doi: 10.1002/14651858.CD007469.pub2.
10. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):415–420. [Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Nasonov E.L. Osteoporosis treatment adherence: results from a retrospective cohort study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):415–420. (In Russ.).] Doi: 10.14412/1995-4484-2019-415-420.
11. Olsen K.R., Hansen C., Abrahamsen B. Association between refill compliance to oral bisphosphonate treatment, incident fractures, and health care costs – an analysis using national health databases. Osteoporos Int. 2013;24(10):2639–47. Doi: 10.1007/s00198-013-2365-y.
12. Liu J., Guo H., Rai P., et al. Medication persistence and risk of fracture among female Medicare beneficiaries diagnosed with osteoporosis. Osteoporos Int. 2018;29:2409–17. Doi: 10.1007/s00198-018-4630-6.

Поступила / Received: 14.10.2021

Принята в печать / Accepted: 12.11.2021

Автор для связи: Оксана Григорьевна Филимонова, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия; fioks24@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3604-3358>

Corresponding author: Oksana G. Filimonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Kirov State Medical University, Kirov, Russia; fioks24@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3604-3358>

© Коллектив авторов, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.118-123>**Прогероидный синдром, обусловленный дефектом гена WRN.****Описание клинического случая у подростка**Н.В. Казаченко¹, В.В. Платонов¹⁻³, М.Е. Туркунова³, Ю.Л. Скородок³, Е.Ю. Смирнова⁴¹ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия² Городской детский эндокринологический центр, Санкт-Петербург, Россия³ Кафедра детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия⁴ Взрослый эндокринологический центр Калининского района, Санкт-Петербург, Россия**Progeroid syndrome caused by a defect in the WRN gene.****Description of a clinical case in a teenager**N.V. Kazachenko¹, V.V. Platonov¹⁻³, M.E. Turkunova³, Yu.L. Skorodok³, E.Yu. Smirnova⁴¹ St. Petersburg Children's Municipal Multi-specialty Clinical Center of High Medical Technology n.a. K.A. Rauhfus, Saint Petersburg, Russia² City Children's Endocrinology Center, Saint Petersburg, Russia³ Department of Pediatric Diseases n.a. Professor I.M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Further Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia⁴ Endocrinology Center of the Kalininsky District, Saint Petersburg, Russia

Обоснование. Прогероидные синдромы – это группа редких наследственных заболеваний, характеризующихся ускоренным старением организма. Наиболее ярко признаки преждевременного старения проявляются при синдроме Вернера, обусловленном мутацией в гене WRN. Главной клинической особенностью заболевания является потеря подкожно-жировой клетчатки в дистальных отделах конечностей. Для пациентов характерны нарушения липидного и углеводного обмена с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний, гипогонадизм, остеопороз, катаракта, онкологическая патология. В настоящее время разработана только симптоматическая терапия заболевания.

Описание клинического случая. Пациентка 16 лет 11 месяцев от близкородственного брака. Отмечены низкорослость, седина, диффузная алопеция, заостренные черты лица, клювовидный нос, потеря подкожно-жировой клетчатки в дистальных отделах конечностей. Лабораторно выявлены гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, атерогенная дислипидемия, высокий уровень инсулина крови, С-пептида, инсулинорезистентность. Подтвержден жировой гепатоз. Лечение фенофибратом привело к нормализации липидограммы ребенка. Нормализации уровня инсулина крови на терапии метформином не отмечено.

Заключение. При первичном осмотре возможно заподозрить наследственную липодистрофию с дальнейшим проведением генетической диагностики. Ранняя диагностика заболевания позволяет профилактировать острые состояния и заболевания, ассоциированные с синдромом, делает возможным использование репродуктивных технологий до формирования гипогонадизма. Коррекция нарушений липидного обмена в детском возрасте фибратами и/или статинами может быть успешной. Препаратами первой линии для коррекции СД2 являются метформин и/или инсулин. При подозрении на синдром Вернера обязательно проведение медико-генетического консультирования и психологической поддержки членам семьи.

Ключевые слова: синдром Вернера, прогероидные синдромы, ген WRN, липодистрофия, инсулинорезистентность

Для цитирования: Казаченко Н.В., Платонов В.В., Туркунова М.Е., Скородок Ю.Л., Смирнова Е.Ю. Прогероидный синдром, обусловленный дефектом гена WRN. Описание клинического случая у подростка. Фарматека. 2021;28(12):118–123. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.118-123

Background. Progeroid syndromes are a group of rare hereditary diseases characterized by accelerated aging of the body. The most striking signs of premature aging are manifested in Werner syndrome, caused by a mutation in the WRN gene. The main clinical feature of the disease is the loss of subcutaneous fat in the distal extremities. Patients are characterized by disorders of lipid and carbohydrate metabolism with the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular diseases, hypogonadism, osteoporosis, cataracts, and oncological pathology. Currently, only symptomatic therapy of the disease has been developed.

Description of the clinical case. The patient 16 years and 11 months old, from a closely related marriage. Stuntedness, gray hair, diffuse alopecia, pointed facial features, beak-shaped nose, loss of subcutaneous fat in the distal extremities were noted. Laboratory testing revealed hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, high blood insulin, C-peptide levels, insulin resistance. Fatty hepatosis was confirmed. Treatment with fenofibrate led to the normalization of the child's lipid profile. Normalization of blood insulin levels during therapy with metformin was not observed.

Conclusion. At the initial examination, it is possible to suspect hereditary lipodystrophy with further genetic diagnosis. Early diagnosis of the disease makes it possible to prevent acute conditions and diseases associated with the syndrome, and allows to use reproductive technologies before the formation of hypogonadism. Correction of childhood lipid metabolism disorders with fibrates and/or statins

can be successful. The first-line drugs for the correction of T2DM are metformin and/or insulin. At suspicion on Werner syndrome, it is imperative to conduct medical genetic counseling and psychological support to family members.

Keywords: Werner syndrome, progeroid syndromes, WRN gene, lipodystrophy, insulin resistance

For citations: Kazachenko N.V., Platonov V.V., Turkunova M.E., Skorodok Yu.L., Smirnova E.Yu. Progeroid syndrome caused by a defect in the WRN gene. Description of a clinical case in a teenager. *Farmateka*. 2021;28(12):118–123. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2021.12.118-123

Введение

Прогероидные синдромы, или синдромы преждевременного старения, представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу редких наследственных заболеваний, характеризующихся ускоренным старением организма. К прогериям и сегментарным прогероидным синдромам относят свыше десятка заболеваний, однако наиболее ярко признаки преждевременного старения проявляются при синдроме Хатчинсона–Гилфорда (прогерия детского возраста) и синдроме Вернера (СВ, прогерия взрослых) [1]. СВ впервые был описан О. Werner в 1904 г., а генетическая природа заболевания установлена и опубликована в 1996 г. С.Е. Yu et al. Распространенность данного заболевания варьируется в различных странах по-разному, чаще всего синдром встречается в Японии (1/20–40 тыс.) и Сардинии (1/50 тыс.) [2]. В США, по данным NORD (National Organization of Rare Disorders), частота СВ составляет от 1 до 20 на 100 тыс.

В России нет регистра пациентов с СВ, имеются лишь отдельные его описания. В 2018 г. Е.Л. Соркина и соавт. описали трех пациентов с СВ [3]. Возраст манифестации синдрома варьируется от 15 до 30 лет. Медиана возраста диагностики составляет 37–40 лет [4]. Многие авторы отмечают, что одним из первых проявлений заболевания является отсутствие пубертатного ростового скачка с последующим развитием низкорослости. Маскообразное лицо, клювовидный нос и выступающий подбородок отличают больных СВ. На третьем десятилетии жизни отмечается появление седых волос, алопеция. Постепенное истончение кожи и атрофия подкожной жировой клетчатки приводят к развитию склеродермии [1].

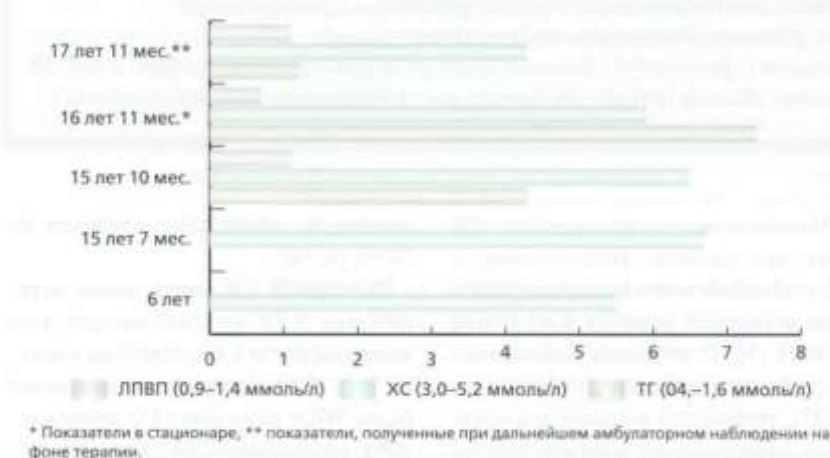
Метаболические осложнения СВ включают развитие дислипидемии и инсулинорезистентности при нормальном показателе индекса массы тела (ИМТ) [5]. С течением заболевания формируются сахарный диабет 2 типа (СД2), требующий высоких доз инсулина, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), гипогонадизм, остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистая патология и онкологические заболевания. Риск развития злокачественных новообразований при СВ в 54 раза выше по сравнению с общей популяцией [6]. Чаще других описаны фолликулярная карцинома щитовидной железы, злокачественная меланома, менингиома, саркома мягких тканей, первичный рак костей и лейкомия/миелодисплазия [7, 6]. Двусторонняя катаракта, требующая оперативного вмешательства, описана у пациентов 20–30 лет, при этом для СВ характерно развитие задней субкапсулярной формы заболевания, а для пациентов с возрастными изменениями — нуклеарной формы [8, 9]. Для СВ типично развитие остеопороза, более выраженного в дистальных отделах конечностей, в отличие от стандартного возрастного снижения плотности костной ткани в позвоночнике [10, 11]. Из прочих нарушений отмечается метастатическая кальцификация мягких тканей. Чаще всего процесс локализован в ахилловом сухожилии, описаны случаи вскрытия кальцинозных очагов с формированием язв в месте процесса, вплоть до ампутации конечности [12]. По данным ряда исследователей, 30–40% пациенток с СВ способны к деторождению, однако к третьему десятилетию жизни происходит атрофия гонад с потерей фертильности [13, 14].

В большинстве случаев причиной летального исхода пациентов с СВ являются инфаркт миокарда и онко-

логические заболевания в возрасте до 50 лет [8, 10].

За развитие СВ ответственны мутации гена *WRN*, который находится на коротком плече 8-й хромосомы в локусе 8p12. Ген кодирует одноименный белок WRN размером 1432 аминокислоты, представляющий собой хеликазу семейства RECQ. Эти ферменты разделяют цепи двуцепочечной молекулы ДНК (ДНК-хеликазы) или внутримолекулярные связи в молекулах РНК (РНК-хеликазы), используя энергию гидролиза АТФ или ГТФ (гуанозинтрифосфат). Хеликазы движутся вдоль цепи нуклеиновой кислоты в направлении, характерном для каждого фермента. Мутации в гене *WRN* приводят к нарушению функции ДНК-хеликазы. В результате возникают нарушения репликации и репарации ДНК, экспрессии генов, ускоренное укорочение теломера и повышенная чувствительность к апоптозу [15, 16]. На сегодня описано более 80 мутаций гена *WRN*; самые распространенные — миссенс-мутации (переключение кодона на кодирование другой аминокислоты — 65,28 %), бессмысловые замены (замена нуклеотида в кодоне, не приводящая к изменению последовательности аминокислот в соответствующей полипептидной цепи, — 21,52 %) и нонсенс-мутации (в результате которых кодон теряет способность кодировать какую-либо аминокислоту и становится стоп-кодоном, что приводит к преждевременной терминации синтеза белка, — 5,87 %) [16]. Любая мутация независимо от того, затрагивает она хеликазную область или нет, приводит к полной потере белком своей функции. Вариативность клинических проявлений заболевания, вероятно, связана со степенью экспрессии гена *WRN* в различных типах клеток и различным репликационным потенциалом клеток предшественников [10, 17].

Рис. Показатели липидограммы ребенка в динамике



Клинический случай

Обследование пациентки включило сбор анамнеза жизни, наследственность, отягощающие факторы, наличие сопутствующих заболеваний, анализ медицинской документации. Проведена динамическая оценка антропометрических показателей ребенка с использованием калькулятора AnthroPlus BO3. Исследованы маркеры функции печени, липидограмма, глюкоза крови, оральный глюкозотолерантный тест. Проведена оценка уровня гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида, в т.ч. и на фоне лечения. Инструментальные методы диагностики включали ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, щитовидной железы (ЩЖ), электрокардиографию (ЭКГ). Молекулярно-генетическое исследование гена *W/RN* у пробанда и членов семьи проводилось в лаборатории молекулярной генетики на базе отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ. После выписки из стационара ребенок наблюдался в течение года в условиях

профильного эндокринологического центра.

Пробанд — девочка, впервые обследована в условиях эндокринологического стационара в возрасте 16 лет 11 месяцев. При поступлении предъявляла жалобы на задержку роста, низкие весовые прибавки, появление седых волос (с 10 лет жизни) и их потерю, ломкость ногтей (с 14 лет жизни). Из анамнеза известно, что девочка родилась в срок с нормальными показателями роста и массы тела. Национальность — азербайджанка. Ребенок от близкородственного брака, родители — кузены. Случаев ante- и перинатальной гибели детей в семье нет. Привита по национальному календарю прививок. Болеет нечасто. Травм, переломов, операций не было. Состоит на учете у ортопеда — комбинированный груднопоясничный сколиоз 2–3-й степеней, плоскостопие (установлены в 13 лет), кардиолога — нарушение ритма сердца (НРС), синусовая тахикардия (установлена в 13 лет), гастроэнтеролога — НАЖБП (установлена в 15 лет), невролога — головные боли напряжения, нарушение засыпания (с 16 лет жизни).

При осмотре выявлены низкорослость (–2,0 SDS), снижение массы тела (ИМТ=17,7, SDS ИМТ=–1,3). Отмечена

сухость кожных покровов. Подкожно-жировой слой истончен в дистальных отделах конечностей. Сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника. Отмечено: нос больших размеров клювовидной формы, диффузная алопеция и седина волос. Проведена динамическая оценка антропометрических показателей ребенка, данные представлены в таблице.

Как следует из таблицы, задержка роста сформирована к периоду пубертата: к 14 годам жизни –1,6 SDS роста, к 16 годам жизни низкорослость –2,0 SDS роста. Таким образом, у пациентки отмечено отсутствие пубертатного скачка роста с последующим развитием низкорослости. Дефицит массы тела сформирован в препубертатном периоде и в дальнейшем сохранялся: к 9 годам жизни –1,9 SDS ИМТ, к 16 годам 11 месяцам жизни –1,3 SDS ИМТ; при этом максимум снижения показателя отмечен в периоде пубертата (14 лет жизни ребенка) –2,6 SDS ИМТ. На момент госпитализации половое созревание у девочки соответствовало 5-й стадии по Таннер, присутствовали регулярные менструации.

Исследованы липидограмма, глюкоза крови, маркеры функции печени, проведена оценка показателей в динамике. На момент госпитализации все показатели липидограммы нарушены: повышены уровни холестерина крови (ХС) — 5,9 (3,0–5,2) ммоль/л, триглицеридов (ТГ) — 7,43 (0–2,3) ммоль/л, коэффициента атерогенности — 7,4 (<3); снижен уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — 0,7 (0,9–1,4) ммоль/л. Динамические показатели липидограммы представлены на рисунке.

Как следует из рисунка, повышенный уровень ХС (5,5 ммоль/л) у девочки был выявлен в раннем возрасте (в 6 лет жизни) и длительно сохранялся (в 15 лет 10 месяцев, 6,5 ммоль/л). Отмечено нарастание уровня ТГ и снижение уровня ЛПВП с течением времени.

Таблица Антропометрические показатели ребенка

Параметры	Возраст ребенка				
	6 лет	8 лет 10 месяцев	14 лет	16 лет 11 месяцев*	17 лет 11 месяцев**
Рост, SDS	–0,8	0,5	–1,6	–2,0	–2,1
Вес, SDS	0,15	–1,9	–2,6	–1,3	–1,3

* Показатели в стационаре, ** показатели, полученные при дальнейшем амбулаторном наблюдении.

Проведена оценка показателей углеводного обмена (ИРИ, С-пептид, глюкоза крови). На момент госпитализации ребенка ИРИ составил 69,1 (2,6–24,9) мкЕД/мл, С-пептид – 9,9 (1,1–4,4) нг/мл. Проведенный оральный глюкозотолерантный тест не выявил нарушений углеводного обмена. Впервые ИРИ исследован в 14 лет жизни девочки, повышен до 36 мкЕД/мл. В 14,6 года уровень ИРИ составил 138 мкЕД/мл, с целью коррекции инсулинорезистентности начата терапия метформином. Проведено УЗИ органов брюшной полости, подтверждена НАЖБП, при этом не отмечено значимого повышения традиционных сыровоточных биомаркеров. Проведено УЗИ органов малого таза: размеры матки и гонад соответствовали 13 годам жизни ребенка.

Выполнено УЗИ ЩЖ, отмечены структурные нарушения (линейные гиперэхогенные включения). Проведена оценка функции ЩЖ, подтвержден субклинический гипотиреоз: ТТГ=6,09 (0,5–4,3) мкМЕ/мл, Т4св=13,7 (12,6–21,0) пмоль/л. Данных за аутоиммунный процесс в ЩЖ не получено, уровни АТ-ТГ и АТ-ТПО были в норме. Впервые повышение уровня ТТГ выявлено в возрасте 13 лет и подтверждено при динамическом наблюдении. Начата заместительная гормональная терапия L-тироксинном, на момент госпитализации доза составила 25 мкг/сут.

Проведена ЭКГ, подтверждено НРС, синусовая тахикардия. Впервые НРС выявлено в возрасте 13 лет, комплексная оценка сердечно-сосудистой деятельности проведена в возрасте 16,8 года в условиях профильного консультативного центра, заподозрена пароксизмальная тахикардия.

Пациентка амбулаторно неоднократно консультирована окулистом, патологии не выявлено.

Проведено молекулярно-генетическое исследование семьи. У пробанда выявлена гомозиготная мутация с.3243_3244del:p.T1081fs гена *WRN* (патогенная), гетерозиготный вариант с.392T>C:p.V131A гена *CAVI* (вариант неопределенной клинической значимости). У родной сестры и отца пробанда выявлены аналогичные гетерози-

готные варианты в генах *WRN* и *CAVI*. У матери пробанда выявлен аналогичный гетерозиготный вариант только в гене *WRN*. Родной брат девочки не является носителем данных изменений.

Терапия метформином начата в возрасте 14,6 года жизни, доза препарата последовательно увеличивалась и к моменту госпитализации составила 1700 мг/сут. В стационаре доза была увеличена до 2000 мг/сут. В стационаре начата терапия фенофибратом в дозе 145 мг/сут. Продолжено лечение L-тироксинном, доза скорректирована до 37,5 мкг/сут.

Наблюдение ребенка проводилось до достижения возраста 18 лет. Низкорослость и снижение массы тела сохранялись (см. таблицу). Менструальный цикл у девушки был регулярным. В возрасте 17 лет 11 месяцев проведен лабораторный контроль: уровни гонадотропинов, эстрадиола, тестостерона соответствовали возрастным значениям, данных за гипогонадизм, синдром гиперандрогении не получено. Лечение продолжено в полном объеме. Несмотря на проводимую терапию метформином, инсулинорезистентность сохранялась. Показатели ИРИ и С-пептида оставались значимо высокими: ИРИ=137,5 мкЕД/мл, С-пептид=10,9 нг/мл. Проводился регулярный мониторинг гликемии, выявлена гипергликемия натощак до 7,4 ммоль/л. Отмечен положительный эффект приема фенофибрата: уровни ХС, ЛПВП, ТГ достигли физиологических значений (см. рисунок), коэффициент атерогенности снизился до 2,68. Субклинический гипотиреоз находился в стадии медикаментозной компенсации, ТТГ=1,5 мкМЕ/мл.

Обсуждение

По данным литературы, средний возраст диагностики заболевания составляет 37–40 лет [4]. Как правило, первые симптомы заболевания становятся очевидными при ретроспективном анализе данных пациентов с СВ. Согласно данным различных регистров, существует ряд фенотипических особенностей, характерных для СВ. В нашем случае низкорослость с отсутствием пубертатного ростового скачка, изменение волос (седина, алопеция),

заостренные черты лица, клювовидный нос, истончение подкожно-жирового слоя конечностей, дефицит массы тела у пациентки позволили заподозрить наследственную липодистрофию с прогероидными чертами уже при первичном осмотре. К моменту госпитализации у ребенка сформировались и прогрессировали метаболические нарушения (инсулинорезистентность, неассоциированная с набором массы тела, гиперхолестеринемия со снижением уровня ЛПВП, гипертриглицеридемия) и инструментально выявленные изменения (НАЖБП, НРС с развитием синусовой тахикардии). Совокупность фенотипических особенностей и лабораторных нарушений стала показанием к проведению генетических тестов. Достаточно ранняя диагностика заболевания в представленном случае, безусловно, связана с проведением молекулярно-генетического исследования. У девочки выявлен патогенный гомозиготный вариант в гене *WRN*. Дефект в том же кодоне гена *WRN* описан французскими учеными в составе биаллельных мутаций, обусловивших заболевание. В описанном клиническом случае представлен мужчина 48 лет с катарактой, остеопорозом и неопластическим процессом [18]. Также пациентка имеет дополнительную гетерозиготную мутацию в гене *CAVI*, ассоциированную с врожденной генерализованной липодистрофией 3-го типа и частичной липодистрофией с врожденной катарактой, нейродегенеративным синдромом (Сао et al., 2008). Однако отсутствие клинико-лабораторных изменений у родственников (отец и старшая сестра) с тем же вариантом позволяет предположить, что в данном случае гетерозиготное носительство не привело к каким-либо фенотипическим проявлениям.

На сегодняшний день специфического лечения СВ не существует. Модификация образа жизни и коррекция питания крайне важны для пациентов. Регулярные физические нагрузки приводят к улучшению метаболических показателей [1, 10]. Также необходимо придерживаться лечебного питания с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров (менее 30%/сут); в рационе должны присутство-

вать продукты с большим содержанием омега-3 ненасыщенных жирных кислот [1, 5]. Ведение пациентов с СВ основывается на симптоматической терапии с целью коррекции метаболических нарушений и предотвращения развития острых и хронических осложнений. Для коррекции липидных нарушений помимо диеты могут быть рекомендованы фибраты [19] и/или статины [4, 5]. В настоящей работе пациентка получала фенофибрат с хорошей переносимостью. Прием препарата привел к нормализации всех показателей липидного обмена. С течением времени у пациентов с СВ формируется СД2. Большинство препаратов, в частности, для лечения СД2 не разрешены к применению в отношении детей. Препаратом первой линии для коррекции СД2 являются метформин и/или инсулин.

На момент диагностики заболевания у пациентки, несмотря на длительное лечение метформином, сохраняется инсулинорезистентность, а к концу наблюдения отмечается гипергликемия натощак до 7,4 ммоль/л. Таким образом, несмотря на проводимую терапию, у ребенка продолжается формирование СД2. После достижения 18-летнего возраста для пациентов, сформировавших СД2, возможно применение препаратов ингибиторов дипептилпептидазы-4 и агонистов глюкагоноподобного пептида-1, тиазолидиндионов [20, 21]. При выраженных явлениях остеопороза рекомендовано назначение препарата группы бисфосфонатов в сочетании с витамином D₃ и кальцием [11, 22].

Ведется активный поиск препаратов для потенциального лечения пациен-

тов с СВ и другими прогероидными синдромами. Одно из перспективных направлений — исследования ингибиторов mTOR (сиролимус и его производные), используемых в настоящее время в составе иммуносупрессивной терапии [10, 23, 24]. Аналогичные исследования проводятся с ингибиторами МАРК (митоген-активируемые протеинкиназные каскады), участвующими в системе клеточного выживания (апоптотической активности) и пролиферации [25, 26]. Безусловно, вопросы медикаментозной терапии детей требуют дальнейшего изучения и наблюдения большего числа случаев.

Выводы

При сочетании таких фенотипических проявлений, как низкорослость, изменение волос (поредение, ранняя седина) и потеря подкожно-жировой клетчатки, целесообразно заподозрить наследственную липодистрофию, в частности, в структуре прогероидных синдромов.

Ранняя диагностика СВ позволит предотвратить острые состояния и осложнения заболеваний, ассоциированных с синдромом, а также сделает возможным использование репродуктивных технологий еще до наступления атрофии гонад.

Этиопатогенетическая терапия СВ не разработана, проводится симптоматическое лечение. Коррекция нарушений липидного обмена в детском возрасте фибратами и/или статинами может быть успешной. Препаратом первой линии для коррекции СД2 являются метформин и/или инсулин.

В семьях со случаями СВ обязательно проведение медико-генетического

консультирования и психологической поддержки.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам «НМИЦ эндокринологии», участвовавшим в согласовании и проведении молекулярно-генетического исследования. Пациентке и семье пациентки.

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Финансирование. Молекулярно-генетическое исследование выполнено в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, в рамках программы «Альфа-эндо».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the National Medical Research Center of Endocrinology who participated in the coordination and implementation of the molecular genetic testing of the patient and the patient's family.

Contribution of authors. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or conscientiousness of any part of the work.

Funding. Molecular genetic testing was carried out at the National Medical Research Center of Endocrinology, within the framework of the Alpha-Endo program.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е. Наследственные синдромы с признаками преждевременного старения. Остеопороз и остеопатии. 2019;22(3):4–18. [Golounina O.O., Fadeev V.V., Belaya Zh.E. Hereditary syndromes with signs of premature aging. Osteoporosis and Osteopatii. 2019;22(3):4–18. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/osteot12331.
2. Masala M.V., Scapaticci S., Olivieri C., et al. Epidemiology and clinical aspects of Werner's syndrome in North Sardinia: description of a cluster. Eur J Dermatol. 2007;17(3):213–16. Doi: 10.1684/ejd.2007.0155. Erratum in: Eur J Dermatol. 2007;17(5):360. Scapaticci S [added]. PMID: 17478382.
3. Тихонович Ю.В., Сортина Е.Л., Зубкова Н.А. и др. Наследственные липодистрофии в детском возрасте: клинические маски, критерии диагностики, принципы терапии. Сборник тезисов VIII (XXVI) национального Конгресса эндокринологов с международным участием «персонализированная медицина и практиче-
- ское здравоохранение». М., 2019. С. 608–9. [Tikhonovich Yu.V., Sorokina E.L., Zubkova N.A. et al. Hereditary lipodystrophies in childhood: clinical masks, diagnostic criteria, principles of therapy. Collection of abstracts of the VIII (XXVI) National Congress of Endocrinologists with international participation «personalized medicine and practical health care». Moscow, 2019. P. 608–9. (In Russ.)].
4. Oshima J., Martin G.M., Hisama F.M. Werner Syndrome. 2002 Dec 2 [Updated 2021 May 13]. In: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, et al., ed.

- GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1514>
5. Bukamoto K., Takemoto M., Kubota Y., et al. Management guideline for Werner syndrome 2020 1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2021;21(2):133–38. Doi: 10.1111/ggi.14095.
 6. Lauper J.M., Krause A., Vaughan T.L., Monnat R.J. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8:e59709. Doi: 10.1371/journal.pone.0059709.
 7. Goto M., Miller R.W., Ishikawa Y., Sugano H. Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 1996;5:239–46.
 8. Huang S., Lee L., Hanson N.B., et al. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. *Hum Mutat.* 2006;27:558–67. Doi: 10.1002/humu.20337.
 9. Takemoto M., Mori S., Kuzuya M., et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:475–81. Doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00913.x.
 10. Oshima J., Sidorova J.M., Monnat R.J. Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev.* 2017;33:105–14. Doi: 10.1016/j.arr.2016.03.002.
 11. Mori S., Zhou H., Yamaga M., et al. Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:854–56. Doi: 10.1111/ggi.12960.
 12. Horjo S., Yokote K., Fujimoto M., et al. Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in Werner syndrome. *Rejuvenat Res.* 2008;11(4):809–19. Doi: 10.1089/rej.2007.0649.
 13. Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev.* 1997;98:239–54. Doi: 10.1016/S0047-6374(97)00111-5.
 14. Mori S., Kuzuya M., Yoshimoto S., et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:475–81. Doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00913.x.
 15. Yu C.E., Oshima J., Fu Y.H., et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science.* 1996;272:258–62. Doi: 10.1126/science.272.5259.258.
 16. Гамисония А.М. Ген WRN: [Электронный ресурс]. ГЕНОКАРТА. Генетическая энциклопедия. 2019. URL: <https://genokarta.ru/gene/WRN> (Дата обращения: 01.09.2021). [Gamisonia A.M. Gene WRN: (Electronic resource). GENOCARD Genetic encyclopedia. 2019. URL: <https://genokarta.ru/gene/WRN> (Date of access: 01.09.2021). (In Russ.)]
 17. Monnat R.J. Werner syndrome as a model of human aging. In: Conn, P.M., editor. *Handbook of models for human aging*. Elsevier, 2006. P. 961–76.
 18. Uhrhammer N.A., Lafarge L., Dos Santos L., et al. Werner syndrome and mutations of the WRN and LMNA genes in France. *Hum Mutat.* 2006;27(7):718–19. Doi: 10.1002/humu.9435.
 19. Li H., Yang M., Shen H., et al. Severe metabolic disorders coexisting with Werner syndrome: a case report. *Endocr J.* 2021;68(3):261–67. Doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0448.
 20. Takemoto M., Kubota Y., Taniguchi T., et al. Management guideline for Werner syndrome 2020. 3. Diabetes associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2021;21(2):142–45. Doi: 10.1111/ggi.14083.
 21. Landman G.W., Kleefstra N., van Hateren K.J., et al. Merformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diab Care.* 2010;33(2):322–26. Doi: 10.2337/dc09-1380.
 22. Takemoto M., Yamaga M., Furuchi Y., Yokote K. Astaxanthin Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1271–73.
 23. DuBoise A.J., Lichtenstein S.T., Petrash N.M., et al. Everolimus rescues multiple cellular defects in laminopathy-patient fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(16):4206–11.
 24. Johnson S.C., Yanos M.E., Kayser E.B., et al. mTOR inhibition alleviates mitochondrial disease in a mouse model of Leigh syndrome. *Science.* 2013;342:1524–28. Doi: 10.1126/science.1244360.
 25. Tivy H.S., Brook A.J., Rokicki M.J., et al. p38 (MAPK) stress signalling in replicative senescence in fibroblasts from progeroid and genomic instability syndromes. *Biogerontol.* 2013;14:47–62. Doi: 10.1007/s10522-012-9407-2.
 26. Davis T., Baird D.M., Houghton M.F., et al. Prevention of accelerated cell aging in Werner syndrome using a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2005;60:1386–93. Doi: 10.1093/gerona/60.11.1386.

Поступила / Received: 08.10.2021

Принята в печать / Accepted: 03.11.2021

Автор для связи: Екатерина Юрьевна Смирнова, врач-эндокринолог, Взрослый эндокринологический центр Калининского района, Санкт-Петербург, Россия; katrin_cat@list.ru

Corresponding author: Ekaterina Yu. Smirnova, Endocrinologist, Endocrinology Center of the Kalininsky district, Saint Petersburg, Russia; katrin_cat@list.ru

ORCID / ResearcherID / Scopus Author ID / SPIN-код:

Н.В. Казаченко, <https://orcid.org/0000-0002-1079-6378>

М.Е. Туркунова, <https://orcid.org/0000-0001-5611-2026>; ResearcherID: AAA-9417-2021; Scopus Author ID: 57193928669; SPIN-код: 7320-1136

В.В. Платонов, <https://orcid.org/0000-0003-0923-6223>; SPIN-код: 3396-0885

Ю.И. Скорозок, <https://orcid.org/0000-0001-7906-7408>; SPIN-код: 8111-3632

© Е.Ю. Смирнова, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.12.124-127>**Время дороже золота. Выбор стратегии успешного ведения пациента с подозрением на LADA-диабет (клинический случай)**

Е.Ю. Смирнова

Взрослый эндокринологический центр Калининского района, Городская поликлиника № 86, Санкт-Петербург

Time is more precious than gold. Choosing a strategy for the successful management of a patient with suspected LADA-diabetes (clinical case)

E.Yu. Smirnova

Endocrinology Center of the Kalininsky District, City Outpatient Clinic № 86, Saint Petersburg, Russia

Обоснование. Латентный аутоиммунный диабет у взрослых (англ. *latent autoimmune diabetes in adults, LADA*) представляет собой серьезную проблему для специалистов как в вопросах его диагностики, так и при выборе тактики лечения. Основной целью терапии является сохранение собственной секреции инсулина, а для этого необходимо своевременное назначение инсулинотерапии.

Описание клинического случая. В статье представлен клинический случай пациента 34 лет с ожирением и первоначальным диагнозом «сахарный диабет 2 типа», поставленным в декабре 2020 г. Пациенту была назначена инсулинотерапия. В течение 3 последующих месяцев пациент регулярно посещал амбулаторный прием врача по месту жительства и вел дневник сахаров. В сентябре 2021 г. пациент был планово госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург), где ему была подобрана сахароснижающая терапия в базис-болюсном режиме и даны рекомендации по модификации образа жизни с целью снижения массы тела. По результатам дополнительного обследования возникло подозрение на развитие у пациента LADA-диабета.

Заключение. В результате проведенного лечения пациент достиг значимых результатов по улучшению контроля уровня гликемии в отсутствие эпизодов гипогликемии. Отмечено улучшение самочувствия и увеличение работоспособности. Своевременное назначение инсулина сформировало правильный путь лечения.

Ключевые слова: латентный аутоиммунный диабет у взрослых, LADA, инсулин, HbA_{1c}

Для цитирования: Смирнова Е.Ю. Время дороже золота. Выбор стратегии успешного ведения пациента с подозрением на LADA-диабет (клинический случай). Фарматека. 2021;28(12):124–127. doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.124-127

Background. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is a serious problem for specialists, both in terms of its diagnosis and the choice of treatment tactics. The main goal of therapy is to preserve intrinsic insulin secretion, and this requires the timely appointment of insulin therapy.

Description of the clinical case. The article presents a clinical case of a 34-year-old obese patient who was initially diagnosed with type 2 diabetes mellitus in December 2020. The patient was prescribed insulin therapy. Over the next 3 months, the patient regularly visited the outpatient doctor at the place of residence and kept a sugar diary. In September 2021, the patient was routinely admitted to the Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg), where he was prescribed glucose-lowering therapy in a basal-bolus mode and given recommendations for modifying lifestyle in order to reduce body weight. Based on the results of additional examination, a suspicion about the development of LADA-diabetes in the patient arose.

Conclusion. As a result of the treatment, the patient achieved significant results in improving glycemic control in the absence of episodes of hypoglycemia. A health improvement and an increase in performance efficacy were noted. The timely administration of insulin has formed the correct path of treatment.

Keywords: latent autoimmune diabetes in adults, LADA, insulin, HbA_{1c}

For citations: Smirnova E.Yu. Time is more precious than gold. Choosing a strategy for the successful management of a patient with suspected LADA-diabetes (clinical case). Farmateka. 2021;28(12):124–127. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.12.124-127

Введение

Латентный аутоиммунный диабет у взрослых (англ. *latent autoimmune diabetes in adults, LADA*; «диабет 1,5 типа») – сахарный диабет, симптомы и начальное течение которого соответствуют клинической картине диабета 2 типа (СД2), но при этом этиология лежит ближе к диабету 1 типа; обнаруживаются анти-

тела к β-клеткам поджелудочной железы и ферменту глутаматдекарбоксилазе. По разным оценкам, в разных популяциях от 6 до 50% пациентов с диагнозом «диабет 2 типа» на самом деле поражены латентным аутоиммунным диабетом взрослых [1]. Возможно, LADA представляет собой «мягкий» край спектра проявлений сахарного диабета 1 типа [2].

Главная тактика лечения больных LADA должна быть направлена на сохранение собственной секреции инсулина. Для этого необходимо своевременное назначение инсулинотерапии. Обсуждается вопрос о возможности использования препаратов периферического действия – бигуанидов и глитазонов, которые не вызывают истощения β-клеток, однако

их эффективность пока не установлена. Назначение любых секретогенов противопоказано [3]. Здесь и кроется подвох амбулаторного лечения таких пациентов, ведь поставить диагноз можно лишь на основании сложных лабораторных обследований. В то же время маскировка диагноза и категорический отказ пациента от инсулинотерапии могут сыграть злую шутку с его здоровьем. К сожалению, пока нет больших исследований по правильному лечению LADA, которые оказали бы помощь в выборе терапии [3].

Поздний аутоиммунный диабет взрослых (LADA) представляет собой заболевание, патогенетически обусловленное аутоиммунным повреждением клеток островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующееся медленно-прогрессирующим течением с конечным развитием клинической картины инсулиновой недостаточности. Основным критерием диагностики LADA-диабета является определение иммунологических маркеров аутоиммунного воспаления — GADab и ICAab. Выявление пациентов с LADA среди больных СД2 необходимо для более раннего назначения инсулинотерапии с целью предупреждения развития инсулиновой недостаточности. Назначение малых доз инсулина больным LADA позволяет в значительной степени предохранить β -клетки от повреждающего воздействия медиаторов аутоиммунного воспаления и предотвратить процессы деструкции этих клеток. Метод определения GADab позволяет проводить массовые скрининговые исследования в группах риска с целью идентификации больных LADA на доклинической стадии заболевания и предупреждения появления инсулиновой зависимости [4].

Описание клинического случая

Пациент 34 лет. Диагноз СД2 был выставлен в декабре 2020 г., когда он обратился к эндокринологу с жалобами на полиурию и полидипсию. При этом в весе не терял. При измерении уровня гликемии по глюкометру имело место повышение до 16 ммоль/л. На момент обращения пациент страдал ожирением (индекс массы тела — 30,9 кг/м²). При расспросе о наличии СД у родственников пациент отрицает диагноз у отца, матери и сиблингов. Диабетом болеет

тетя пациента по материнской линии (стаж диабета — 3 года, с возраста 64 лет).

По результатам первичной лабораторной диагностики — выраженная декомпенсация углеводного обмена (табл. 1). Также отмечен низкий уровень С-пептида. С-пептид (от англ. connecting peptide — связующий пептид) назван так потому, что соединяет α - и β -пептидные цепи в молекуле проинсулина. Этот белок необходим для осуществления в клетках поджелудочной железы синтеза инсулина — многоступенчатого процесса, на заключительном этапе которого неактивный проинсулин расщепляется с высвобождением активного инсулина. В результате этой реакции образуется равное инсулину количество С-пептида, в связи с чем этот лабораторный показатель используется для оценки уровня эндогенного инсулина. Уровень антител в β -клетках не определялся.

Индивидуальный подход к больному с определением индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) должен служить основой выбора стратегии сахароснижающего лечения [4]. На основании полученных данных пациенту рекомендована инсулинотерапия (превышение уровня HbA_{1c} более чем на 2,5%). Так как пациент, согласно режиму дня, имеет два основных приема пищи и легкий перекус в обед, принято решение о назначении препарата Райзодег в двух инъекциях. Начальные дозы по 6 ЕД подкожно перед завтраком и перед ужином. Рассматривались варианты комбинаций пероральных

сахароснижающих препаратов, но после объяснения больному механизмов заболевания, патогенеза и перспектив течения сахарного диабета удалось убедить его в необходимости инсулинотерапии.

Пациент прошел цикл занятий в школе «Диабет» в январе 2021 г. Там он обучался правилам питания, введения инсулина, самоконтролю.

В течение 3 последующих месяцев пациент регулярно посещал амбулаторный прием врача по месту жительства. На каждом визите предъявлял дневник сахаров (табл. 2), демонстрировал технику введения инсулина.

На фоне изменения дозы инсулина в динамике отмечалось стабильное стойкое снижение уровней гликемии, приближавшихся к целевым показателям. Пациент строго соблюдал принципы рационального питания, занимался спортом. Ответственный подход к своему здоровью чрезвычайно важен для длительной компенсации, и данный пациент это отлично понимал.

Дальнейшее обследование пациента состоялось спустя 3 месяца (табл. 3). Согласно представленному дневнику сахаров, пациент приблизился к показателям компенсации, что наглядно подтвердили результаты лабораторного контроля. Дозировки инсулина Райзодега составляли 20 ЕД подкожно 2 раза в сутки.

Отмечалось незначительное снижение уровня С-пептида с 1,69 до 1,37 нг/мл, что не могло не навести на мысль о необходимости верификации диагноза.

Таблица 1. Лабораторный контроль в момент постановки диагноза

Дата поступления образца — 17/12/2020			
Кровь/Сыворотка			
Глюкоза	13,4	ммоль/л	3,5–5,9
Холестерин	4,9	ммоль/л	3,2–5,9
АЛТ	41	ЕД/л	10–40
АСТ	24	ЕД/л	0–38
Креатинин	102	мкмоль/л	61,6–14,9
Скорость клубочковой фильтрации	77,58	мл/мин	82–140
С-пептид	1,69	нг/мл	0,9–7,1
Кровь/ЭДТА			
HbA _{1c}	10,2	%	4,0–6,2

Таблица 2. Выдержка из дневника сахаров пациента (уровни гликемии, ммоль/л)

	8.00	13.00	17.00	22.00
04/01/2021	10,9	9,9	8,4	9,3
12/01/2021	9,8	8,7	7,4	11,2
20/01/2021	9,4	8,5	5,8	8,8
26/01/2021	8,7	6,4	6,1	8,5
04/02/2021	8,4	7,1	6,4	7,3
18/02/2021	7,9	6,8	7,2	6,1

Таблица 3. Лабораторный контроль через 3 месяца от начала лечения

Дата поступления образца – 01/04/2021			
Кровь/Сыворотка			
С-пептид	1,37	нг/мл	0,9–7,1
Глюкоза	5,2	ммоль/л	3,5–5,9
Холестерин	5,7	ммоль/л	3,2–5,9
АЛТ	42	ЕД/л	10–40
АСТ	41	ЕД/л	0–38
Общий белок	71	г/л	57–82
Креатинин	113	мкмоль/л	61,6–114,9
Кровь/ЭДТА			
HbA _{1c}	7,8	%	4–6,2

Таблица 4. Лабораторный контроль

Дата поступления образца – 07/06/2021			
Кровь/Сыворотка			
С-реактивный белок	14,33	мг/л	0–3
Общий белок	75	г/л	57–82
Мочевина	4	ммоль/л	3,2–8,2
Креатинин	112	мкмоль/л	61,6–114,9
Билирубин общий	9	мкмоль/л	5–21
Глюкоза	12,9	ммоль/л	3,5–5,9
Холестерин	4,6	ммоль/л	3,2–5,9
АЛТ	39	ЕД/л	10–40
АСТ	29	ЕД/л	0–38

Пациенту была предложена плановая госпитализация для обследования по хроническим осложнениям и уточнения диагноза. В связи со сложной эпидемиологической обстановкой госпитализация была отложена. Пациент продолжал наблюдаться амбулаторно, вести дневник сахаров.

В июне 2021 г. пациент заболел новой коронавирусной инфекцией. По результатам лабораторных анализов (табл. 4),

назначенных терапевтом, выявлена декомпенсация углеводного обмена.

Лабильность гликемии в период заболевания: максимальный уровень глюкозы натощак – 13 ммоль/л, в течение дня постпрандиально – до 25 ммоль/л. По данным компьютерной томографии, поражение легких соответствовало 1-й степени, лечился дома, получал противовирусную и антибиотикотерапию. На период лечения пациент самостоятельно

добавил к терапии инсулин короткого действия по 6–8 ЕД подкожно 2–3 раза в сутки.

На прием к эндокринологу пациент явился в конце августа 2021 г. с жалобами на лабильность сахаров, полиурию, сильную слабость.

Отмеченное очередное снижение уровня С-пептида до 1,26 нг/мл (табл. 5), несмотря на инсулинотерапию, подталкивает к диагностике LADA-диабета. Также после перенесенной новой коронавирусной инфекции наблюдалось повышение уровня HbA_{1c} до 8,6%, что свидетельствовало о неудовлетворительном контроле гликемии после положительной динамики до июня 2021 г.

На основании полученных данных и оценки возможностей амбулаторной помощи пациенту выдано направление на плановую госпитализацию в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», куда он поступил в сентябре 2021 г.

В ходе настоящей госпитализации с пациентом проводились беседы о необходимости соблюдения диеты, подсчета ХЕ, необходимости введения инсулина короткого действия на каждый прием пищи, регулярного измерения уровня гликемии, постоянного приема сахароснижающей терапии. Пациент комплаентен, изучал обучающую литературу в период госпитализации, обучился подсчету ХЕ, заинтересован в понимании природы собственного заболевания.

Оценен уровень антител к инсулину: 1,75 RU/ml (0–10), суммарные антитела к GAD/тирозинфосфатазе – 9,04 МЕ/мл (0–4), повышены.

Также была выполнена проба со стандартным завтраком на фоне отмены пероральной сахароснижающей терапии. Результаты пробы: С-пептид-фон – 0,98 нг/мл, через 60 минут – 1,67 нг/мл, через 120 минут – 2,10 нг/мл.

По результатам дополнительного обследования, с учетом дебюта заболевания, больших симптомов, наличия повышенного уровня антител к антигенам клеток поджелудочной железы, недостаточного повышения уровня стимулированного С-пептида сложилось представление о развитии у пациента LADA-диабета.

В рамках госпитализации была подобрана сахароснижающая терапия в базис-болюсном режиме. Кроме того, с

Таблица 5. Лабораторный контроль после перенесенной инфекции

Дата поступления образца – 01/09/2021			
Кровь/ЭДТА			
HbA _{1c}	8,6	%	4–6,2
HbA _{1c}	80,3	%	0–0
Моча			
Альбумин-креатининовое соотношение	10	мг/г	0–20
Глюкоза	28	ммоль/л	0–2,7
Билирубин	Не обнаружен	мкмоль/л	0–8,4
Кислотность, pH	6	УЕ	5–7
Кетоны	Не обнаружены	ммоль/л	0–1
Белок	0,1	г/л	0–0,1
Креатинин	1	г/л	0–1,2
Альбумин	10	мг/л	0–20
Уробилиноген	Норма	мкмоль/л	0–34
Удельный вес	1,029	УЕ	1,005–1,03
Цвет	Желтый		0–0
Прозрачность	Слабомутная		0–0
Сыворотка крови			
Креатинин	88	мкмоль/л	61,6–114,9
Глюкоза	9	ммоль/л	3,5–5,9
Холестерин	4,8	ммоль/л	3,2–5,9
АЛТ	30	ЕД/л	10–40
АСТ	20	ЕД/л	0–38
С-пептид	1,26	нг/мл	0,9–7,1
Скорость клубочковой фильтрации	91,44	мл/мин	82–140

учетом наличия ожирения 1-й степени инициирована терапия метформином 1000 мг утром и 1000 мг вечером, даны рекомендации по модификации образа жизни с целью снижения массы тела.

Пациент был обследован на предмет хронических осложнений диабета. Данных за диабетическую нефропатию обнаружено не было.

Пациент осмотрен офтальмологом: данных за диабетическую ретинопатию не получено.

Клинически при поступлении складывалось представление о наличии у больного сенсорной формы диабетической полинейропатии нижних конечностей с учетом жалоб на периодически возникающее чувство «мурашек», редких судорог в икроножных мышцах ночью, однако убедительных данных (включая проведение ЭНМГ) за поражение периферических нервов не получено. Тем не менее при выполнении количественного температурного тестирования нельзя исключить начальные проявления диффузного поражения тонких нервных волокон С- и А-дельта-типа на ногах, что служит признаком начального

проявления сенсорной полинейропатии нижних конечностей. Рекомендовано контрольное исследование в динамике через 6–12 месяцев. Пациент во время госпитализации получал курс инфузий тиоктовой кислоты, также был пройден курс ЛФК, ФТО.

При выписке пациенту даны рекомендации в полном объеме, в т.ч. по питанию и дальнейшему наблюдению специалистов, физической нагрузке, самоконтролю.

После выписки инсулинотерапия в базис-болюсном режиме: Тресбис 12 ЕД вечером в 21.00, инсулин НовоРapid перед едой с учетом ХЕ и углеводного коэффициента 1:1. Также продолжился прием метформина по 1000 мг утром и вечером.

Для оценки углеводного обмена после госпитализации в октябре 2021 г. амбулаторно был использован сенсор непрерывного мониторинга.

Заключение

В результате проведенного лечения время нахождения пациента в целевом диапазоне значительно улучшилось.

Отмечено отсутствие вариабельности и постпрандиальной гипергликемии.

Таким образом, пациент достиг значимых результатов по улучшению контроля уровня гликемии в отсутствие эпизодов гипогликемии. Больной отмечает улучшение самочувствия, увеличилась работоспособность, улучшилось настроение. Своевременное назначение инсулина (изначально выставлен диагноз «СД2»), несмотря на иные возможности, представленные в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, сформировало правильный путь лечения.

Можно предположить, что появление и прогрессирование хронических осложнений СД будет приостановлено на период компенсации, удерживать которую сам пациент и лечащий врач намерены максимально долго. Для них теперь время в целевом диапазоне в периоде компенсации дороже золота.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;958:112–16. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02953.x.
- Leslie R.D., Williams R., Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1654–59. Doi: 10.1210/jc.2005-1623.
- Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. *Сахарный диабет.* 2008;4:18–23. Smirnova O.M., Kononenko I.V., Dedov I.I. Geterogenost' sakharного diabeta. Autoimunnyi latentnyi sakharный диабет u vzroslykh (LADA): opredelenie, rasprostranennost', klinicheskie osobennosti, diagnostika, printipy lecheniya. *Sakharный диабет=Diabetes Mellitus.* 2008;4:18–23. (In Russ.).
- Иванов А.В., Сунцов Ю.И. Медленно прогрессирующий сахарный диабет 1 типа (LADA). Эндокринологический научный центр РАМН. М., 2010. [Ivanov A.V., Surtsov Yu.I. Slowly progressive type 1 diabetes mellitus (LADA). Endocrinological Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. M., 2010.]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. 9th issue (revised). M., 2019. (In Russ.). Doi: 10.14341/DM22151.]
- Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ММА, 2017. [Complications of diabetes mellitus: treatment and prevention. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. M.: MIA, 2017. (In Russ.).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015). *Сахарный диабет.* 2015;18(1):4–22. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S. et al. Initsiatsiya i intensifikatsiya sakharosnizhayushchei terapii bol'nykh sakharным диабетом 2 tipa: obnovlenie konsensusa soveta ekspertov Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov (2015). *Sakharный диабет=Diabetes Mellitus.* 2015;18(1):4–22. (In Russ.).]

Поступила / Received: 06.10.2021

Принята в печать / Accepted: 09.11.2021

Автор для связи: Екатерина Юрьевна Смирнова, врач-эндокринолог, Взрослый эндокринологический центр Калининского района, Санкт-Петербург, Россия; katin_cat@list.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2487-0038>

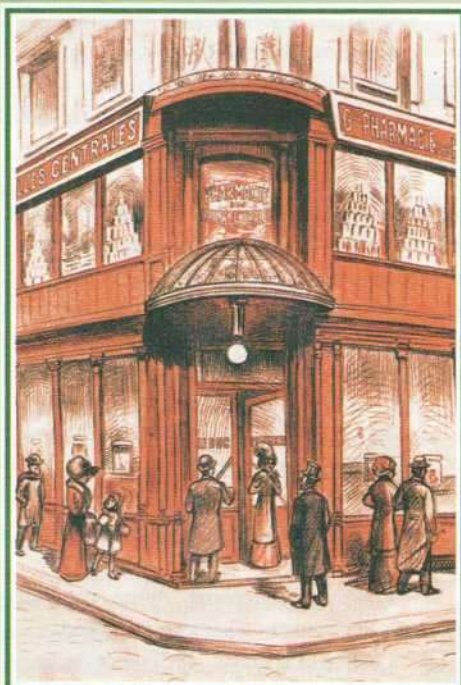
Corresponding author: Ekaterina Yu. Smirnova, Endocrinologist, Endocrinology Center of the Kalininsky district, Saint Petersburg, Russia; katin_cat@list.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2487-0038>



рецензируемый журнал

ФАРМАТЕКА

для практикующих врачей



Правила оформления подписки на журнал "Фарматека" через издательство

Если вы оформляете подписку на юридическое лицо, перечислите деньги платежным поручением.

Если вы оформляете подписку на частное лицо, вы можете оплатить подписку почтовым переводом или через Сбербанк, используя форму ПД-4.

В платежном документе (платежном поручении или форме ПД-4) нужно указать:

- точный адрес доставки, включая почтовый индекс;
- период подписки;
- контактное лицо;
- контактный телефон.

Название издания	Период подписки	Цена, руб.
Журнал "Фарматека"	Один номер из №№1–14 2022	286,00
Журнал "Фарматека"	Январь-июнь №1–7 2022	2002,00
Журнал "Фарматека"	Январь-декабрь №1–14 2022	3696,00

№

Тематический план выхода специализированных выпусков журнала в 2022 году

1	Педиатрия
2	Гастроэнтерология / Гепатология
3	Неврология / Кардиология
4	Эндокринология
5	Пульмонология / ЛОР / ОРВИ / Инфекционные заболевания
6	Репродуктивное здоровье
7	Онкология
8	Дерматология / Аллергология
9	Педиатрия
10	Пульмонология / Инфекционные заболевания / ЛОР / ОРВИ
11	Онкология
12	Эндокринология
13	Неврология / Ревматология / Кардиология
14	Дерматология / Аллергология

www.pharmateca.ru

ООО "Бионика Медиа",
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ОГРН 1107746041963,
ИНН 7726645530,
КПП: 772801001,
Р/с 40702810238110013468
в ПАО Сбербанк России г. Москва,
БИК: 044525225
к/с 30101810400000000225

Адрес редакции:
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ООО "Бионика Медиа"
журнал "Фарматека"

тел. редакции:

+7 (495) 786-25-57

+7 (909) 150-02-82

E-mail:

pharmateca@yandex.ru

reklama@bionika-media.ru

подписка и распространение:

+7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail:

podpiska@bionika.ru



SANOFI



СОЛИКВА

инсулин гларгин (100 ЕД/мл) и ликсисенатид

СОВРЕМЕННЫЙ КОНТРОЛЬ HbA1c



СОЛИКВА СОЛОСТАР®



- Значимое снижение HbA1c — 74% пациентов, достигших уровня менее 7%¹
- Без дополнительного риска гипогликемии и увеличения массы тела в сравнении с базальным инсулином¹
- Ниже риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ в сравнении с арГПП-1¹
- Простой старт и титрация по базальному инсулину²
- Всего 1 инъекция в сутки²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОЛИКВА СОЛОСТАР®. Регистрационный номер: ЛП-004874. Торговое название препарата: Соликва SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин + ликсисенатид. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Состав:** 1 мл раствора для подкожного введения 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин — 3.6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид — 50 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85%), метионин (L-метионин), метакрезол (м-крезол), цинка хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций. **Описание:** прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. **Фармакодинамика:** препарат Соликва SoloStar® является комбинированным препаратом, в состав которого входят два гипогликемических средства с дополняющими друг друга механизмами действия. Действие препарата направлено на снижение концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. **Показания к применению:** в комбинации с метформином в сочетании или без сочетания с ингибиторами НГПТ-2 (натрийглюкозных котранспортеров 2 типа) с целью улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (в качестве дополнения к диетотерапии и повышенной физической нагрузке) при неэффективности пероральных гипогликемических препаратов, комбинации пероральных гипогликемических препаратов с базальным инсулином, комбинации пероральных гипогликемических препаратов с агонистами рецепторов ГПП-1, монотерапии базальным инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат Соликва SoloStar® вводится подкожно 1 раз в сутки в течение 1 ч перед любым приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время, в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Он не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В случае пропуска введения дозы препарата, ее следует ввести в течение 1 ч перед следующим приемом пищи. Для удобства индивидуального подбора дозы препарат выпускается в двух шприц-ручках, предоставляющих выбор различных доз: Соликва SoloStar® 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл — шприц-ручка 10–40 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0.5 мкг ликсисенатида); Соликва SoloStar® 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл — шприц-ручка 30–60 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0.33 мкг ликсисенатида). Максимальная суточная доза препарата Соликва SoloStar® составляет 60 единиц. Доза препарата должна подбираться индивидуально, изменение должно проводиться с осторожностью под медицинским наблюдением. Срок использования препарата после первого применения — 4 недели. **Хранение:** после первого использования храните шприц-ручку при температуре ниже 25 °С. Не помещайте шприц-ручку обратно в холодильник. **Противопоказания:** гиперчувствительность к ликсисенатиду, инсулину гларгину или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность; период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез; почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин); возраст до 18 лет. **Беременность:** препарат Соликва SoloStar® противопоказан при беременности (из-за содержания в составе препарата ликсисенатида). **Период грудного вскармливания:** применение препарата Соликва SoloStar® в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие:** гипогликемия, головкружение, тошнота, диарея, рвота, реакция в месте инъекции. Нечастые нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка:** возможны развитие гипогликемии и НР со стороны ЖКТ. Эпизоды гипогликемии легкой степени выраженности могут купироваться приемом легкоусвояемых углеводов внутрь. Более тяжелые эпизоды гипогликемии могут купироваться внутримышечным/подкожным введением концентрированного раствора декстрозы. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Инсулин гларгин. Лекарственные средства, которые могут усиливать гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы АПФ, салицилаты, дисопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропранолол, противомикробные средства из группы сульфаниламидов. Лекарственные средства, которые могут ослаблять гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды, диуретики, симпатомиметические препараты (такие как эфедрин, сальбутамол, тербуталин), глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматотропин, гормоны щитовидной железы, адреногормоны, прогестагены (например, в составе пероральных контрацептивов), ингибиторы протазы и атипичные нейролептики (например, оланзапин и клозапин). Бета-адреноблокаторы, клофидин, соли лития и этанол могут как усиливать, так и ослаблять гипогликемический эффект инсулина. Пентамидин может вызывать гипогликемию, после которой в некоторых случаях может развиваться гипергликемия. Ликсисенатид. Замедление опорожнения желудка при применении ликсисенатида может уменьшить скорость абсорбции лекарственных препаратов, принимаемых внутрь. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме внутрь лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном или требующих тщательного клинического мониторинга. Если такие препараты следует принимать во время еды, пациентам следует рекомендовать их прием с тем приемом пищи, когда не вводится ликсисенатид. Рекомендации по времени применения некоторых лекарственных препаратов см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата Соликва SoloStar®. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство комбинированное (инсулина длительного действия аналог + глюконоподобного полипептида рецепторов агонист). Код АТХ: А10АЕ54. Срок годности: 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. **Перед выпиской смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.**

Rosenstock J, et al. // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39. — P. 2026–2035.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва SoloStar®, ЛП-004874-100620.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, арГПП-1 — агонист рецепторов глюконоподобного пептида-1, HbA1c — гликированный гемоглобин.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7-495-721-14-00, +7-495-721-14-11.

SANOFI