

Влияние тиазолидиндионов на печень: от гепатотоксичности до терапевтического эффекта

Л.А. Суплотова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Л.В. Каплина, <https://orcid.org/0000-0002-6138-5659>, lui.vik.27111996@mail.ru

Т.С. Душина, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

О.Б. Макарова, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Тиазолидиндионы (ТЗД) – группа сахароснижающих препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа. ТЗД являются синтетическими лигандами PPAR-γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом. При соединении ТЗД с PPAR-γ-рецепторами запускается транскрипция генов, регулирующих углеводный и липидный обмен. ТЗД обладают протективными свойствами в отношении β-клетки поджелудочной железы, т. к. уменьшают глюкозо- и липотоксичность. Данные препараты уменьшают инсулинорезистентность, положительно влияют на метаболизм жиров. Этот эффект позволяет применять одного из представителей класса в лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что подтверждают клинические рекомендации разных стран. СД2 и НАЖБП – заболевания, тесно связанные друг с другом общими патогенетическими закономерностями. При их сочетании у пациентов наблюдается высокий риск развития неалкогольного стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также ухудшение течения сахарного диабета. Долгие годы препараты класса «тиазолидиндионы» оставались в тени вследствие негативного опыта применения конкретных представителей – гепатотоксичного троглитазона и увеличивающего риски развития сердечно-сосудистых осложнений росиглитазона. Забытым остался представитель класса пиоглитазон, обладающий множеством доказанных положительных эффектов на сердечно-сосудистую систему, липидный обмен и течение НАЖБП. Необходимо выяснить, является ли гепатотоксичность на самом деле класс-эффектом ТЗД или же частным эффектом конкретных препаратов. Проведен литературный поиск информации за период с 1982 по 2023 г. в электронных базах PubMed, Elibrary.ru. В данной статье будут рассматриваться историческое развитие класса ТЗД, исследования в области эффектов пиоглитазона на печень.

Ключевые слова: пиоглитазон, неалкогольная жировая болезнь, неалкогольный стеатогепатит, фиброз, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность

Для цитирования: Суплотова ЛА, Каплина ЛВ, Душина ТС, Макарова ОБ. Влияние тиазолидиндионов на печень: от гепатотоксичности до терапевтического эффекта. *Медицинский совет*. 2023;17(23):234–242. <https://doi.org/10.21518/ms2023-462>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of thiazolidinediones on the liver: from hepatotoxicity to therapeutic effect

Lyudmila A. Suplotova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Luiza V. Kaplina, <https://orcid.org/0000-0002-6138-5659>, lui.vik.27111996@mail.ru

Tatyana S. Dushina, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Thiazolidinediones (TDD) are a group of hypoglycemic drugs used for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM). TDD are synthetic ligands of PPAR-γ-receptors activated by the proliferator peroxisome. When TDD is combined with PPAR-γ-receptors, transcription of genes regulating carbohydrate and lipid metabolism is triggered. TDD has protective properties against pancreatic β-cells, as it reduces glucose and lipotoxicity. These drugs reduce insulin resistance, have a positive effect on fat metabolism. This effect makes it possible to use one of the representatives of the class in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is confirmed by clinical recommendations from different countries. Type 2 diabetes and NAFLD are diseases closely related to each other by common pathogenetic patterns. When combined, patients have a high risk of developing non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma, as well as worsening of the course of diabetes mellitus. For many years, drugs of the thiazolidinedione class remained in the shadows due to the negative experience of using specific representatives – hepatotoxic troglitazone and increasing the risk of cardiovascular complications of rosiglitazone. The representative of the pioglitazone class, which has many proven positive effects on the cardiovascular system, lipid metabolism and the course of NAFLD, remained forgotten. It is necessary to find out whether hepatotoxicity is

actually a class-effect of TDD or a particular effect of specific drugs. A literary search for information for the period from 1982 to 2023 was carried out in PubMed electronic databases, Elibrary.ru. This article will consider: the historical development of the TDD class, research in the field of the effects of pioglitazone on the liver.

Keywords: pioglitazone, non-alcoholic fatty disease, non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance

For citation: Suplotova LA, Kaplina LV, Dushina TS, Makarova OB. The effect of thiazolidinediones on the liver: from hepatotoxicity to therapeutic effect. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):234–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-462>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

СД2 и НАЖБП – ассоциированные заболевания, имеющие высокую распространенность¹ [1, 2]. НАЖБП встречается среди пациентов с СД2 в два раза чаще (на 55%), чем в общей популяции [3]. Сочетание СД2 и НАЖБП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в два раза [4]. Это обусловлено повышением активности проатерогенных цитокинов, инсулинорезистентностью кардиомиоцитов, атерогенным липидным профилем. Вследствие этого увеличивается толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий, формируются атеросклеротические бляшки [5]. Однако СД2 и НАЖБП не только сходны по эпидемиологическим трендам распространенности и отягчающему влиянию друг на друга, но и имеют и общие патогенетические особенности. Инсулинорезистентность, иммунная дисфункция, системное воспаление, генетическая предрасположенность являются общими звеньями в патогенезе этих двух заболеваний [6]. У пациентов, страдающих НАЖБП, отмечается полиморфизм генов ENPP1/PC-1 и IRS-1, которые регулируют активность рецептора инсулина-1. Нарушение связывания этого рецептора с инсулином служит причиной инсулинорезистентности – основной из причин развития и прогрессирования и НАЖБП, и СД2 [7].

Для коррекции инсулинорезистентности используются различные сахароснижающие препараты, в частности бигуаниды и ТЗД. ТЗД являются синтетическими лигандами PPAR-γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом. Активация PPAR-γ при соединении с ТЗД запускает транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов, что в присутствии эндогенного инсулина ведет к повышению транспорта глюкозы мышечной и жировой тканью [8]. ТЗД увеличивают экспрессию и транслокацию транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4, повышая утилизацию глюкозы жировой и мышечной тканями [9]. Повышается соотношение более чувствительных к инсулину мелких адипоцитов по сравнению с крупными [10]. Стимуляция рецепторов PPAR-γ в жировой ткани приводит к более интенсивному делению адипоцитов в подкожно-жировой клетчатке. Свободные жирные кислоты активно захватываются вновь сформированными адипоцитами, что приводит к их значительному снижению транспорта в клетки печени и скелетных мышц. Поглощение жировой тканью свободных жирных кислот позволяет их «изолировать»

от тканей печени, поджелудочной железы и скелетных мышц, где их накопление ранее формировало нарушение инсулинового сигнала и развитие липотоксичности [11].

ТЗД – лекарственные препараты, которые воздействуют на одни и те же звенья патогенеза НАЖБП и СД2, что означает их потенциальную возможность управлять сразу двумя этими заболеваниями и улучшать их исход. Однако негативный опыт применения отдельных представителей данной группы препаратов на долгие годы ограничил использование во врачебной практике всего класса. Вследствие известных данных о гепатотоксичности троглитазона врачебное общество вытеснило и такого представителя ТЗД, как пиоглитазон. Но действительно ли этот препарат обладает свойством лекарственного повреждения печени?

ИСТОРИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ КЛАССА ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ

Первые упоминания о сахароснижающем эффекте ТЗД датируются 1982 г. [12]. Самым первым препаратом из класса ТЗД был синтезирован циглитазон. Он никогда не использовался в качестве лекарства, но вызвал интерес к эффектам ТЗД [13]. Позднее был синтезирован представитель класса троглитазон. Этот препарат был запатентован в 1983 г. и одобрен для медицинского применения в 1997 г. Однако он был снят с фармацевтических рынков Великобритании в декабре 1997 г., Соединенных Штатов Америки – в 2000 г. Отзыв регистрационного удостоверения троглитазона был связан с получением данных о его гепатотоксичности, проявлении идиосинкразических реакций, приводящих к лекарственно-индуцированному гепатиту. Вероятно, токсичность в отношении клеток печени была обусловлена ингибированием транспорта желчных кислот и их накоплением. У пиоглитазона, еще одного представителя класса ТЗД, такого эффекта не наблюдалось [14]. Во время клинических испытаний с троглитазоном у 0,68% пациентов отмечалось повышение уровня АЛТ в 10 раз выше верхней границы референсного диапазона, а у 0,08% развилась желтуха. Основываясь на этих данных, можно сказать, что печеночная недостаточность возникала у 80 из 100 000 пациентов, получавших троглитазон [15].

Другой представитель класса, росиглитазон, был запатентован в 1987 г. и одобрен Food and Drug Administration (FDA) США для медицинского применения в 1999 г. Росиглитазон метаболизируется почками и не подвергается энтерогепатической рециркуляции

¹ IDF Diabetes Atlas, 10th ed. International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org>.

в отличие от троглитазона, который выводится преимущественно через печень [16, 17]. Как агонист PPAR- γ -рецепторов росиглитазон в 100 раз более эффективен, чем троглитазон [18]. Действие росиглитазона аналогично действию других представителей класса, оно характеризуется рядом положительных эффектов в отношении чувствительности клеток к инсулину, функции β -клеток, метаболических процессов в адипоцитах. Однако в 2007 г. в ходе метаанализа, проведенного S.E. Nissen et al., были выявлены повышенные риски развития инфаркта миокарда (коэффициент вероятности 1,43; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,98; $p = 0,03$) и смерти от сердечно-сосудистых событий (коэффициент вероятности 1,64; 95 ДИ 0,98–2,744; $p = 0,06$) среди больных СД2, получавших росиглитазон [19]. Из-за опасений в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений применение данного препарата в США было ограничено, а в европейских и других странах было отозвано его регистрационное удостоверение. Тем не менее в ноябре 2013 г. FDA США сняло все ограничения на продажу росиглитазона, обратив внимание на исследование RECORD 2009 г. В этом исследовании было показано, что частота госпитализаций и летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам статистически значимо не различалась между группой росиглитазона в сочетании с метформин и сульфонилмочевинной и контрольной группой (метформин и сульфонилмочевина) [20].

В сентябре 2010 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) рекомендовало приостановить использование росиглитазона, поскольку его терапевтическая польза не превышала риски. Он был снят с рынка в Великобритании, Испании и Индии в 2010 г., а также в Новой Зеландии и Южной Африке в 2011 г. В 2005 г. S.E. Nissen et al. в своей статье указали на патологическое влияние муроглитазара – двойного агониста PPAR- α и γ -рецепторов на развитие сердечно-сосудистых катастроф. Это было ошибочно расценено клиницистами как класс-эффект ТЗД, хотя по другим современным представителям этого класса таких данных получено не было [21]. После выхода публикации с данными проведенного метаанализа S.E. Nissen et al. в 2007 г. препараты класса ТЗД стали еще больше вызывать опасения у клиницистов [19]. Около десятилетия продолжалось настороженное отношение врачей к классу ТЗД, однако за это время получили распространение новые, безопасные и эффективные сахароснижающие средства.

Представитель класса пиоглитазон был запатентован в 1985 г. и получил медицинское применение в 1999 г. Наибольший интерес в настоящее время представляет именно он, т. к. имеет доказанный кардиопротективный и антиатерогенный эффект. В результате исследования PROactive стало известно, что пиоглитазон достоверно снижает риск наступления комбинированной конечной точки смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском [22]. Данные исследования CHICAGO показали, что пиоглитазон также уменьшает комплекс «интима – медиа» [23].

В исследовании PERISCOPE измерялся объем атеросклеротической бляшки до и после 18 мес. терапии пиоглитазоном или глимепиридом у пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца (ИБС). Выяснилось, что пиоглитазон по сравнению с глимепиридом в большей степени замедляет прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов с СД2 и ИБС [24].

Проводились и сравнительные исследования среди некоторых препаратов класса ТЗД: Charles M. Gerrits et al. провели крупное ретроспективное когортное исследование пациентов, которые по поводу терапии СД2 принимали пиоглитазон (14 807 человек) или росиглитазон (15 104 человека) в течение 11 мес. Исследование показало, что применение пиоглитазона привело к снижению риска госпитализации пациентов с СД2 по поводу острого инфаркта миокарда на 22% по сравнению с росиглитазоном. Снижению уровня триглицеридов (ТАГ) способствовал пиоглитазон, в то время как росиглитазон увеличивал этот показатель. Уровень холестерина ЛПВП пиоглитазон увеличивал в большей степени, чем росиглитазон [25].

Несмотря на множество положительных эффектов пиоглитазона, таких как снижение ТАГ, увеличение фракции ЛПВП, уменьшение комплекса «интима – медиа», замедление прогрессирования атеросклероза коронарных артерий, снижение риска развития осложнений атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, его применение в медицинской практике так и осталось ограниченным.

БЕЗОПАСЕН ЛИ ПИОГЛИТАЗОН ДЛЯ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ?

Для изучения аспектов безопасности в отношении печени при приеме пиоглитазона в 2009 г. проводилось крупное рандомизированное двойное слепое исследование. Пациенты получали пиоглитазон по 15–45 мг один раз в день (1 051 человек) либо глибенкламид по 5–15 мг один раз в день (1 046 человек) в течение трех лет. За первичную конечную точку был взят уровень аланин-аминотрансферазы (АЛТ), более чем в три раза превышающий верхнюю границу нормы, за вторичную – уровень АЛТ, в 8 раз превышающий норму, и другие параметры. Частота гепатоцеллюлярного повреждения составила 0 при применении пиоглитазона и 4 (0,38%) при применении глибенкламида. Анализ не выявил достижения вторичной точки для пиоглитазона, однако при применении глибенкламида наблюдался единичный случай повышения АЛТ в 8 раз выше референсного диапазона. Вторичные результаты показали, что повышение АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы референсных значений при применении пиоглитазона наблюдалось у трех человек, при приеме глибенкламида – у девяти. Значительно ($p < 0,05$) меньше случаев повышения АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ) наблюдалось при применении пиоглитазона по сравнению с глибенкламидом (табл. 1). Изменения показателей печени от первого дня

исследования до 156-й нед. представлены в *табл. 2*. Ни в одной из групп лечения не было зарегистрировано ни одного случая печеночной недостаточности. Это исследование продемонстрировало отсутствие гепатотоксичности пиоглитазона [26].

Немногим ранее, в 2005 г., проводилось проспективное рандомизированное контролируемое исследование с участием 5 238 пациентов с СД2 с макрососудистыми

осложнениями. Назначался пероральный прием пиоглитазона в дозе от 15 до 45 мг ($n = 2\ 605$) или плацебо ($n = 2\ 633$). В этом исследовании не было отмечено случаев лекарственного повреждения печени. Наблюдалось небольшое снижение (медиана 5%, межквартильный размах от 27 до 20) уровня АЛТ в группе пиоглитазона по сравнению с небольшим увеличением (медиана 8%, межквартильный размах от 17 до 38) в группе плацебо,

● **Таблица 1.** Сводная информация о частоте нарушений функции печени (первичные и вторичные конечные точки) через 156 нед. (адапт. из [24])

● **Table 1.** Summary of the frequency of liver dysfunction (primary and secondary endpoints) after 156 weeks (adapted from [24])

Параметры	Частота встречаемости (%)		Разница в частоте встречаемости (пиоглитазон/глибенкламид) (%)	p-критерий
	Пиоглитазон 15–45 мг (n = 1 051)	Глибенкламид 5–15 мг (n = 1 046)		
Первичный результат				
АЛТ в 3 раза больше верхней границы референсного диапазона	0 (0,0)	4 (0,38)	-0,38	0,0617
Вторичный результат				
АЛТ в 3 раза выше верхней границы референсного диапазона	3 (0,29)	9 (0,86)	-0,58	0,0907
АЛТ в 8 раз выше верхней границы референсного диапазона	0 (0,0)	1 (0,10)	-0,10	0,4988
АЛТ в 3 раза + общий билирубин в 2 раза выше верхних границ референсного диапазона	0 (0,0)	1 (0,10)	-0,10	0,4988
АЛТ в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	26 (2,47)	75 (7,17)	-4,70	<0,0001 (95% CI -6,52, -2,87)
АСТ в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	22 (2,09)	45 (4,30)	-2,21	0,0040 (95% CI -3,71, -0,71)
Общий билирубин в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	7 (0,67)	4 (0,38)	0,28	0,5478
Прямой билирубин в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	3 (0,29)	1 (0,10)	0,19	0,6246
ЩФ в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	8 (0,76)	14 (1,34)	-0,58	0,1947
ГГТ в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	36 (3,43)	79 (7,55)	-4,13	<0,0001 (95% CI -6,07, -2,18)

Примечание. Р-критерий был получен с помощью метода Кохрана – Мантеля – Хензеля, когда количество пациентов составляло не менее пяти в обеих группах лечения, в ином случае с помощью критерия Фишера. Доверительные интервалы указаны только для статистически значимых различий. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

● **Таблица 2.** Изменения показателей печени от исходного уровня до 156-й нед. исследования (адапт. из [24])

● **Table 2.** Changes in liver parameters from baseline to the 156th week of the study (adapted from [24])

Показатели	Пиоглитазон 15–45 мг (n = 1 051)			Глибенкламид 5–15 мг (n = 1 046)		
	Начало исследования	Изменение показателя	p-критерий	Начало исследования	Изменение показателя	p-критерий
АЛТ	28,0	-6,1	<0,0001	28,3	2,4	CH
АСТ	22,1	-0,6	0,0051	22,3	3,4	CH
Общий билирубин (мг/дл)	0,49	-0,06	0,0657	0,48	-0,04	CH
ЩФ	92,3	-12,6	0,0002	91,2	-6,4	CH
ГГТ	37,3	-11,9	0,0005	36,5	4,0	CH

Примечание. Данные показателей печени в начале исследования представлены в виде средних значений. Изменение показателя представляет собой среднее отклонение от первого до последнего дня исследования. Значения r были получены методом дисперсионного анализа. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; CH – статистически незначимо.

что также говорит о том, что пиоглитазон не обладает свойством лекарственного повреждения печени [22]. Вместе с тем крупное проспективное наблюдательное исследование влияния пиоглитазона на печень проводилось в Японии (2006 г.). Оно включало 20 тыс. пациентов, страдающих СД2. Его результаты: средний уровень изменения АЛТ у пациентов с НАЖБП ($n = 1\ 638$) от исходного уровня составил $-10,2$ (95% ДИ от $-11,6$ до $-8,7$), не было обнаружено зависимости между длительностью приема, дозой пиоглитазона и повышением печеночных трансаминаз, а также не было зарегистрировано ни одного случая печеночной недостаточности [27].

Согласно данным FDA, развитие острой печеночной недостаточности при приеме пиоглитазона составляет 3–4 случая на миллион пациенто-лет, что является крайне редким событием [28]. Однако следует помнить, что, согласно официальной инструкции препарата пиоглитазон, его применение противопоказано при повышении активности ферментов печени в 2,5 раза выше верхней границы нормы, тяжелой почечной недостаточности, а также его следует применять с осторожностью при нарушениях функции печени².

АСПЕКТЫ ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ ПИОГЛИТАЗОНА

Существует множество исследований и метаанализов, доказывающих отсутствие гепатотоксичности пиоглитазона, но также опубликовано и немало статей про его особый эффект – улучшение гистологических показателей печени и разрешение НАЖБП. Гистологически НАЖБП представлена стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). НАСГ может прогрессировать до фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Пиоглитазон в настоящее время внесен во многие клинические рекомендации по лечению НАЖБП. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) и Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендовали использовать пиоглитазон у пациентов с СД2 и НАСГ, подтвержденным гистологически [29, 30]. Клинические рекомендации Российской Федерации аналогичны вышеперечисленным, однако ограничивают в дозе препарата – рекомендуется применять 30 мг пиоглитазона [31]. Такие рекомендации были сформулированы на основе метаанализов и исследований, некоторые из них будут представлены ниже.

Улучшение гистологических показателей печени при приеме пиоглитазона было описано в результатах проведенного в 2010 г. двойного плацебо-контролируемого исследования PIVENS, в котором участвовало 247 пациентов с подтвержденным диагнозом «НАСГ» без СД. Пациенты получали или пиоглитазон, или витамин Е, или плацебо в течение 96 нед. Первичный результат оценивался по улучшению гистологических характеристик и показателей активности НАСГ, отсутствию прогрессирования фиброза. Пациенты, получавшие пиоглитазон, обладали лучшими результатами по сравнению

с плацебо (34% против 19%, $p = 0,004$) при анализе первичных результатов, но разница между этими двумя группами не достигла заранее определенного уровня значимости 0,025. Одной из возможных причин неспособности достичь первичного результата с помощью терапии пиоглитазоном является то, что в группе, принимающей пиоглитазон, изначально было больше пациентов без баллонной дистрофии печени по гистологическим образцам, чем в группах, принимающих плацебо или витамин Е (28% по сравнению с 17 и 18% соответственно). Ни пиоглитазон, ни витамин Е существенно не уменьшили степень фиброза. Однако вторичные результаты исследования, которые оценивались по активности и гистологическим характеристикам НАСГ, изменению уровней АЛТ, АСТ в сыворотке крови, инсулинорезистентности и липидному профилю, показали, что пиоглитазон очень существенно снижал уровень стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии печени, а также уменьшал инсулинорезистентность и уровни печеночных ферментов, что привело к разрешению НАСГ у значительной части испытуемых (47% в группе принимающих пиоглитазон по сравнению с 21% принимающих плацебо; $p = 0,001$) (табл. 3) [32].

Рандомизированное контролируемое исследование TOSCA.IT, изначально оценивающее долгосрочную эффективность двойной терапии (метформин + пиоглитазон или метформин + препараты сульфонилмочевины) в отношении сердечно-сосудистых событий, использовали для своего анализа G. Della Pera et al. в 2021 г. Они провели оценку влияния пиоглитазона и препаратов сульфонилмочевины на печень (исследовали уровень печеночных ферментов), а также изучили различные показатели, связанные с НАЖБП у пациентов с СД2 (выраженность жировой инфильтрации печени (LFE), индекс стеатоза печени (HSI), индекс НАЖБП (ION), показатель системной резистентности к инсулину). Исследователи получили следующие результаты: АЛТ, АСТ, ГГТ снижались, показатели выраженности жировой инфильтрации печени, индекс стеатоза печени, индекс НАЖБП улучшались в группе, принимающей пиоглитазон (рис.). Изменения показателей НАЖБП были одинаковыми при приеме разных доз пиоглитазона (15, 30 или 45 мг/сут). Прием пиоглитазона в течение 1 года даже в низких дозах значительно улучшает структурное состояние печени, стеатоз, снижает общую инсулинорезистентность у пациентов с СД2 [33].

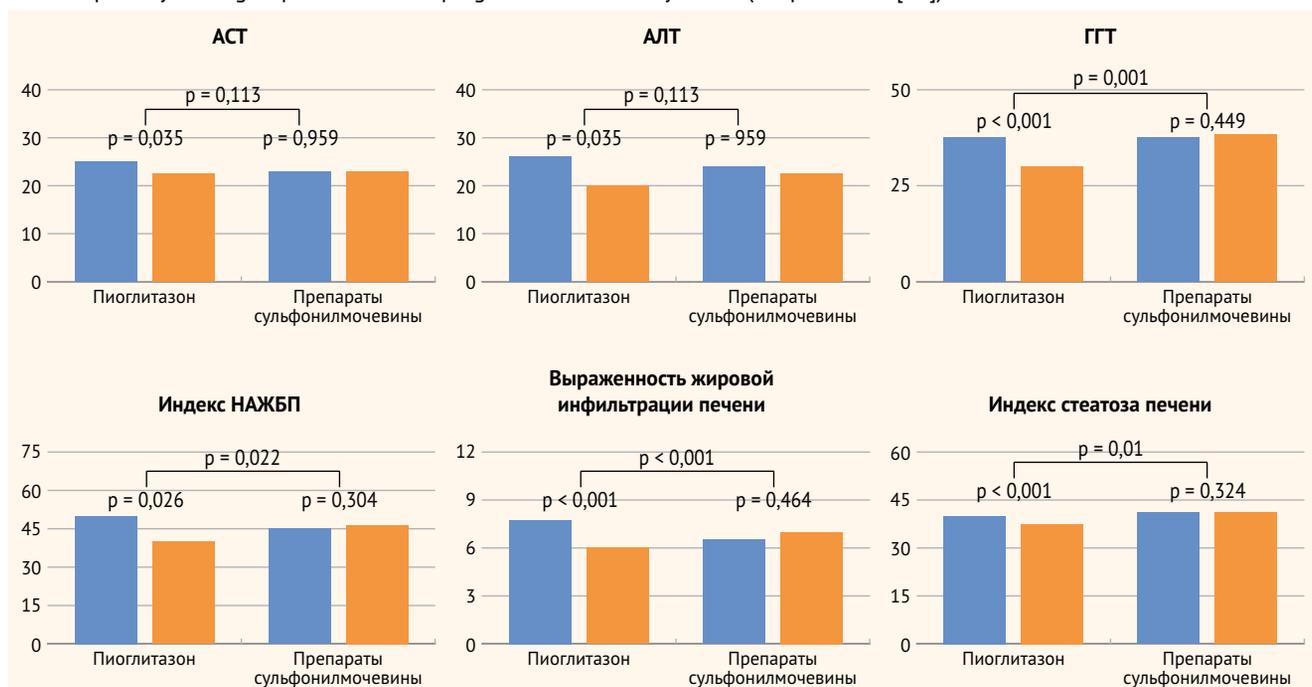
В 2022 г. Yan Zhao провел систематический обзор и метаанализ пятнадцати рандомизированных клинических исследований, связанных с лечением пациентов с НАСГ пиоглитазоном. В исследованиях участвовали в общей сложности 623 пациента в группе лечения пиоглитазоном и 594 пациента в контрольной группе (лечение плацебо либо диетой и физической нагрузкой). Общая эффективность лечения НАСГ пиоглитазоном оказалась выше на 78%, чем в контрольной группе (отношение рисков (risk ratio) = 1,78; 95% ДИ 1,31–2,43, $p = 0,0003$). Уровни АЛТ (критерий Фишера (Z) = 3,69; 95% ДИ: $-11,76$ (от $-18,01$ до $-5,51$), $p = 0,0002$), АСТ ($Z = 7,40$, 95% ДИ:

² Государственный реестр лекарственных средств [доступ от 26.11.2023]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

- **Таблица 3.** Изменения гистологических характеристик печени после 96 нед. лечения в исследовании PIVENS (адапт. из [32])
- **Table 3.** Changes in histological characteristics of the liver after 96 weeks of treatment in the PIVENS study (adapted from [32])

	Плацебо	Витамин Е	Пиоглитазон	p-критерий	
				Витамин Е и плацебо	Пиоглитазон и плацебо
Количество пациентов с образцами биопсии печени	72	80	70		
Стеатоз печени					
Пациенты с улучшением (%)	31	54	69	0,005	<0,001
Среднее изменение показателя	-0,1	-0,7	-0,8	<0,001	<0,001
Лобулярное воспаление					
Пациенты с улучшением (%)	35	54	60	0,02	0,004
Среднее изменение показателя	-0,2	-0,6	-0,7	0,008	<0,001
Гепатоцеллюлярная баллонная дистрофия					
Пациенты с улучшением (%)	29	50	44	0,01	0,08
Среднее изменение показателя	-0,2	-0,5	-0,4	0,03	0,01
Общая оценка активности НАЖБП (усредненные результаты изменений)	-0,5	-1,9	-1,9	<0,001	<0,001
Фиброз					
Пациенты с улучшением (%)	31	41	44	0,24	0,12
Среднее изменение показателя	-0,1	-0,3	-0,4	0,19	0,10
Разрешение неалкогольного стеатогепатита	21	36	47	0,05	0,001

- **Рисунок.** Изменения печеночных ферментов и показателей, связанных с НАЖБП, у пациентов с СД2 от начала наблюдения до 1 года в группах, получавших пиоглитазон или препараты сульфонилмочевины (адапт. из [33])
- **Figure.** Changes in liver enzymes and indicators associated with NAFLD in patients with type 2 diabetes from the beginning of follow-up to 1 year in groups treated with pioglitazone or sulfonylureas. (adapted from [33])



Выраженность жировой инфильтрации печени оценивалась по формуле: $10 \times (-0,805 + 0,282 \times \text{метаболический синдром (да = 1 / нет = 0)} + 0,078 \times \text{СД2 (да = 2 / нет = 0)} + 0,525 \times \text{логарифмический уровень инсулина в сыворотке крови натощак (мЕ/л)} + 0,521 \times \text{логарифмический уровень АСТ в сыворотке крови натощак (Ед/л)} - 0,454 \times \text{логарифмический уровень АСТ/АЛТ}$. Индекс стеатоза печени рассчитывался по формуле: $8 \times \text{АЛТ/АСТ} + \text{ИМТ (+2, если сахарный диабет; +2, если женский пол)}$. Индекс НАЖБП рассчитывался по формуле: для мужчин $1,33 + 0,03 \times \text{триацилглицеролы (мг/дл)} + 0,18 \times \text{АЛТ (Ед/л)} + 8,53 \times \text{индекс НОМА} - 13,93$; для женщин: $0,02 \times \text{триацилглицеролы (мг/дл)} + 0,24 \times \text{АЛТ (Ед/л)} + 9,61 \times \text{индекс НОМА} - 13,99$

-3,01 (от -3,81 до -2,22), $p < 0,00001$), ГГТ ($Z = 2,43$; 95% ДИ: -23,77 (от -42,98 до -4,57), $p = 0,02$) и ТАГ ($Z = 3,06$; 95% ДИ: -0,62 (от -1,01 до -0,22), $p = 0,002$) были ниже в группе, принимающей пиоглитазон. Кроме того, в исследовании не было выявлено серьезных побочных эффектов среди пациентов, принимающих пиоглитазон [34].

Данные по влиянию пиоглитазона на фиброз печени противоречивы. Ряд исследователей не выявили положительного эффекта пиоглитазона на фиброз печени [35–37]. Однако также существует множество исследований, результаты которых показывают, что пиоглитазон уменьшает выраженность фиброза [38–42]. Например, в метаанализе G. Musso продемонстрировано уменьшение степени фиброза на любой стадии, включая прогрессирующий фиброз у пациентов с НАЖБП и СД2, а также были получены аналогичные результаты и у пациентов без диабета [43].

По данным вышеперечисленных исследований не было выявлено ни одного случая печеночной недостаточности при приеме пиоглитазона, так же как и не было зарегистрировано зависимости между дозой и длительностью его приема и повышением печеночных ферментов. По сравнению с препаратами сульфонилмочевины, лечением физической нагрузкой и диетой или плацебо пиоглитазон показал значительно большее снижение уровня печеночных ферментов. Также на фоне приема данного препарата наблюдалось снижение инсулинорезистентности, разрешение НАЖБП, уменьшение степени фиброза печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Становится все более очевидным, что лекарственное повреждение печени является не классовой характеристикой ТЗД, а именно свойством одного из его представителей – троглитазона. Многочисленные исследования подтверждают безопасность пиоглитазона в отношении печени. Кроме того, пиоглитазон осуществляет положительное воздействие на печень: улучшает гистологические показатели (уменьшает степень стеатоза, лобулярного воспаления, баллонной дистрофии), уменьшает уровень печеночных трансаминаз, приводит к разрешению НАЖБП, НАСГ и, по некоторым данным, уменьшению фиброза печени. Как сахароснижающий препарат пиоглитазон снижает общую инсулинорезистентность, содержание ТАГ в крови, риск развития осложнений атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Пиоглитазон не обладает свойством лекарственного повреждения печени, имеет множество положительных эффектов как на сердечно-сосудистую систему, липидный обмен, так и на сами клетки печени. Пиоглитазон рекомендуется использовать в лечении НАЖБП при сочетании с СД2 в клинических рекомендациях Российской Федерации, а также Американской и Европейской ассоциаций по изучению заболеваний печени. Применение пиоглитазона при НАЖБП без СД нуждается в дополнительных исследованиях. 

Поступила / Received 28.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023

Принята в печать / Accepted 10.11.2023

Список литературы / References

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
2. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маев ИВ, Трухманов АС, Блинов ДВ, Пальгова ЛК и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. <https://doi.org/10.12691/ajcmr-3-2-3>.
3. Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Palgova LK et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.12691/ajcmr-3-2-3>.
4. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792–798. <https://doi.org/10.1002/hep.22429>.
5. Schuppan D, Gorrell MD, Klein T, Mark M, Afdhal NH. The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2010;30(6):795–808. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02264.x>.
6. Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med*. 2005;22(10):1354–1358. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01646.x>.
7. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med*. 2009;9(3):299–314. <https://doi.org/10.2174/156652409787847191>.
8. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, Daly AK, Nobili V, Mozzi E et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(2):267–273. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.190801>.
9. Yamanouchi T. Concomitant therapy with pioglitazone and insulin for the treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:189–197. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s5838>.
10. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res*. 2011;2(4):236–240. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.90879>.
11. Дедов ИИ. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). *Сахарный диабет*. 2010;(3):6–13. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_15600463_13067605.pdf.
12. Dedov II. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention. *Diabetes Mellitus*. 2010;(3):6–13. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_15600463_13067605.pdf.
13. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *New Engl J Med*. 2004;351(11):1106–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041001>.
14. Sohdha T, Mizuno K, Imamiya E, Sugiyama Y, Fujita T, Kawamatsu Y. Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl] thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1982;30(10):3580–3600. <https://doi.org/10.1248/cpb.30.3580>.
15. Fujita T, Sugiyama Y, Taketomi S, Sohdha T, Kawamatsu Y, Iwatsuka H, Suzuoki Z. Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878, U-63,287, ciglitazone), a new antidiabetic agent. *Diabetes*. 1983;32(9):804–810. <https://doi.org/10.2337/diab.32.9.804>.
16. Yang K, Woodhead JL, Watkins PB, Howell BA, Brouwer KLR. Systems pharmacology modeling predicts delayed presentation and species differences in bile acid-mediated troglitazone hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(5):589–598. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.158>.
17. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care*. 2002;25(5):815–821. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.5.81>.

16. Bolton GC, Keogh JP, East PD, Hollis FJ, Shore FD. The fate of a thiazolidinedione antidiabetic agent in rat and dog. *Xenobiotica*. 1996;26(6):627–636. <https://doi.org/10.3109/00498259609046738>.
17. Shibata H, Nii S, Kobayashi M, Izumi T, Maeda E. Phase I study of a new hypoglycemic agent CS 045 in healthy volunteers: safety and pharmacokinetics in single administration. *Rinsho Riinsho Iyaku*. 1993;9:1503–1518. Available at: https://www.researchgate.net/publication/286392580_Phase_I_study_of_a_new_hypoglycemic_agent_CS-045_in_healthy_volunteers_Safety_and_pharmacokinetics_in_single_administration.
18. Young PW, Buckle DR, Cantello BC, Chapman H, Clapham JC, Coyle PJ et al. Identification of high-affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BRL-49653) in rodent and human adipocytes using a radioiodinated ligand for peroxisomal proliferator-activated receptor gamma. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284:751–759. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9454824/>.
19. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>.
20. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373(9681):2125–2135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3).
21. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2005;294(20):2581–2586. <https://doi.org/10.1001/jama.294.20.joc50147>.
22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspectivepioglitAzone clinical trial in macroVascular events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9).
23. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino Sr RB et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572–2581. <https://doi.org/10.1001/jama.296.21.joc60158>.
24. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561–1573. <https://doi.org/10.1001/jama.299.13.1561>.
25. Gerrits CM, Bhattacharya M, Manthena S, Baran R, Perez A, Kupfer S. A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(10):1065–1071. <https://doi.org/10.1002/pds.1470>.
26. Tolman KG, Freston JW, Kupfer S, Perez A. Liver safety in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone: results from a 3-year, randomized, comparator-controlled study in the US. *Drug Saf*. 2009;32(9):787–800. <https://doi.org/10.2165/11316510-000000000-00000>.
27. Kawamori R, Kadowaki T, Onjic M, Seino Y, Akanuma Y. Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus: Postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(2):229–35. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.08.017>.
28. Ahmad SR. Adverse drug monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gen Intern Med*. 2003;18(1):57–60. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2003.20130.x>.
29. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
30. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO), EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
31. Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ, Маев ИВ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/неалкогольная-жировая-болезнь-печени-у-взрослых-кп-рф-2022/17468>.
32. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18):1675–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>.
33. Della Pepa G, Russo M, Vitale M, Carli F, Vetranri C, Masulli M et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108984. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108984>.
34. Zhao Y, Zhao W, Wang H, Zhao Y, Bu H, Takahashi H. Pioglitazone on nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of 15 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(46):e31508. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031508>.
35. Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Hepatology*. 2015;62(5):1417–1432. <https://doi.org/10.1002/hep.27999>.
36. He L, Liu X, Wang L, Yang Z. Thiazolidinediones for Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Med (Baltimore)*. 2016;95(42):e4947. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004947>.
37. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Summary of NICE Guidance. *BMI*. 2016;354:i4428. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4428>.
38. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco RS. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(4):558–566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.001>.
39. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):66–75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x>.
40. Piccinini C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the Association of Pioglitazone Use and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1369–1371. <https://doi.org/10.2337/dc10-2412>.
41. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297–2307. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>.
42. Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis – a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2011;55(6):1383–1390. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.016>.
43. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633–640. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9607>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.А. Суплотова

Концепция и дизайн исследования – Л.А. Суплотова

Написание текста – Л.В. Каплина, Л.А. Суплотова, Т.С. Душина, О.Б. Макарова

Сбор и обработка материала – Л.В. Каплина

Обзор литературы – Л.А. Суплотова, Л.В. Каплина

Перевод на английский язык – Л.В. Каплина

Анализ материала – Л.В. Каплина, Л.А. Суплотова, Т.С. Душина, О.Б. Макарова

Редактирование – Л.А. Суплотова, Л.В. Каплина, Т.С. Душина, О.Б. Макарова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.А. Суплотова

Contribution of authors:

Concept of the article – Lyudmila A. Suplotova

Study concept and design – Lyudmila A. Suplotova

Text development – Luiza V. Kaplina, Lyudmila A. Suplotova, Tatiana S. Dushina, Olga B. Makarova

Collection and processing of material – **Luiza V. Kaplina**

Literature review – **Lyudmila A. Suplotova, Luiza V. Kaplina**

Translation into English – **Luiza V. Kaplina**

Material analysis – **Luiza V. Kaplina, Lyudmila A. Suplotova, Tatiana S. Dushina, Olga B. Makarova**

Editing – **Lyudmila A. Suplotova, Luiza V. Kaplina, Tatiana S. Dushina, Olga B. Makarova**

Approval of the final version of the article – **Lyudmila A. Suplotova**

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; Scopus Author ID: 0000-0001-9253-8075; SPIN-код: 1212-5397; Researcher ID: J-3596-2014; suplotovala@mail.ru

Каплина Луиза Викторовна, клинический ординатор курса эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; SPIN-код: 7461-7537; lui.vik.27111996@mail.ru

Душина Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.dushina@mail.ru

Макарова Ольга Борисовна, к.м.н., доцент, доцент курса эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.makarova@yahoo.com

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Scopus Author ID: 0000-0001-9253-8075; Researcher ID J-3596-2014; suplotovala@mail.ru

Luiza V. Kaplina, Clinical Resident of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; lui.vik.27111996@mail.ru

Tatiana S. Dushina, Assistant of the Department the Course Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.makarova@yahoo.com