



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 7

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ENDOCRINOLOGY



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

Редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, г. Москва,
ул. Бакунинская, 71, стр. 10
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 апреля 2020 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических
случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2020
№2	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2020
№3	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.03.2020
№4	Терапия Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.05.2020
№5	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.05.2020
№6	Оториноларингология Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.05.2020
№7	Эндокринология Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна	30.05.2020
№8	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2020
№9	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2020
№10	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2020
№11	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.07.2020
№12	Дерматология Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2020
№13	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2020
№14	Кардиология Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2020
№15	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2020
№16	Оториноларингология Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	30.10.2020
№17	Пульмонология Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.10.2020
№18	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.10.2020
№19	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2020
№20	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2020
№21	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2020



Founder and publisher:
Remedium Group LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov

e-mail: khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Irina Filippova

Editorial team: Lyudmila Golovina,

Ksenia Kirillova, Yulia Cherednichenko,

Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

Bakuninskaya St, 71/10,

Moscow, 105082, Russia

e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru

Website of the journal: www.med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription

index 88144.

Russian Post Catalog – subscription

index П15802

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office, exclusive (property) rights belong to the
editorial office from the date of receipt of mate-
rials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazine

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on April 30, 2020.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	30.03.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	
№8	Neurology/Rheumatology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№9	Oncology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№10	Pediatrics	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№11	Polyclinic	30.07.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№12	Dermatology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Otorhinolaryngology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№17	Pulmonology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№18	Pediatrics	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№21	Polyclinic	30.12.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гнусяев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерничий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Marina V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vigel, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

I.N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.G. Khil'kevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события 10

Сахарный диабет

- А.С. Аметов, Н.А. Черникова, О.А. Кнышенко**
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в современной российской практике 14
- Ю.В. Коковина, Е.Ю. Павлова, Е.А. Антонова**
«Гепатогенный диабет» – старый термин и новое звучание 19
- А.К. Овсянникова, М.В. Рябец, О.Д. Рымар**
Возможности использования непрерывного мониторинга гликемии для оценки эффективности проводимой терапии у лиц с MODY-диабетом 26
- В.В. Салухов, Т.А. Ильинская**
Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа ... 32
- Л.Ю. Моргунов**
Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности 42
- М.В. Мартыанова, А.Ю. Бабенко**
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, выбор внутри класса. Рациональная комбинация «инсулин гларгин 100 + ликсисенатид» 50

Осложнения сахарного диабета

- В.Н. Храминин, А.Н. Завьялов, И.Ю. Демидова**
Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии 56
- Л.Л. Болотская, Ю.Ю. Голубкина, А.А. Толкачева, Л.Н. Никанкина**
Влияние вариабельности гликированного гемоглобина на развитие микроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа 66

Коморбидные состояния

- И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова, Н.В. Долгов**
Стартовая терапия боли при гонартрозе у больных сахарным диабетом 72
- Ю.А. Сорокина, А.В. Занозин, О.В. Занозина, Т.А. Смирнова, О.А. Новожилова, Л.В. Ловцова**
Сонливость, депрессия и ожирение у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа разного пола как мишень для фармакологической коррекции 80
- И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова, Н.В. Долгов**
Обоснование стратегической терапии гонартроза хондроитин-содержащими препаратами у больных сахарным диабетом 87

Другие проблемы эндокринологии

- Е.В. Бирюкова, Д.В. Килейников, И.В. Соловьева**
Гипотиреоз: современное состояние проблемы 96
- Л.А. Руяткина, Д.С. Руяткин**
Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей 108
- Л.А. Марченкова, Е.В. Макарова**
Пероральные бисфосфонаты как терапия выбора у пациентов с умеренным риском переломов 122
- М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина, В.А. Иоуиси**
Клинический случай искусственной гипогликемии 130
- В.С. Пронин, Е.В. Пронин**
Новые возможности вторичной медикаментозной терапии акромегалии 137

Content

News, discoveries and events10

Diabetes

A.S. Ametov, N.A. Chernikova, O.A. Knyshenko Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in modern domestic practice	14
Y.V. Kokovina, E.Yu. Pavlova, E.A. Antonova “Hepatogenic diabetes” is an old term and new meaning	19
A.K. Ovsyannikova, M.V. Ryabets, O.D. Rymar Possibilities of using continuous glycemic monitoring to assess the effectiveness of therapy in patients with MODY-diabetes	26
V.V. Salukhov, T.A. Ilyinskay New SGLT2 inhibitor ertugliflozin: safe and effective in the management of type 2 diabetes.	32
L.Yu. Morgunov Alogliptin: efficiency, safety, new possibilities	42
M.V. Martjanova, A.Yu. Babenko Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, selection within the class. The rational combination of insulin glargine 100 + lixisenatide.	50

Complications of diabetes

V.N. Khramilin, A.N. Zavyalov, I.Yu. Demidova Diagnosis and treatment of the early stages of diabetic polyneuropathy.	56
L.L. Bolotskaya, Y.Yu. Golubkina, A.A. Tolkacheva, L.N. Nikankina The effect of glycated hemoglobin variability on the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes	66

Comorbid conditions

I.G. Krasivina, L.N. Dolgova, N.V. Dolgov Start therapy of pain at gonarthrosis in patients with diabetes mellitus	72
Yu.A. Sorokina, A.V. Zanozin, O.V. Zanozina, T.A. Smirnova, O.A. Novozhilova, L.V. Lovcova Daytime sleepiness, depression and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus of different sexes as a drug target	80
I.G. Krasivina, L.N. Dolgova, N.V. Dolgov Substantiation of strategic therapy of gonarthrosis by chondroitin-containing drugs in diabetes mellitus patients.	87

Other problems of endocrinology

E.V. Biryukova, D.V. Kileynikov, I.V. Solov'yeva Hypothyroidism: current state of the problem	96
L.A. Ruyatkina, D.S. Ruyatkin Obesity: The Crossroads of Opinion, Knowledge, and Opportunity.	108
L.A. Marchenkova, E.V. Makarova Oral bisphosphonates as the therapy of choice in patients with moderate risk of fractures	122
M.Yu. Yukina, N.F. Nuralieva, E.A. Troshina, V.A. Ioutsy Clinical case of factitious hypoglycemia	130
V.S. Pronin, E.V. Pronin New opportunities for secondary drug therapy of acromegaly	137

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в современной российской практике

А.С. Аметов, ORCID: 0000-0002-7936-7619, e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Н.А. Черникова✉, ORCID: 0000-0002-0562-8396, e-mail: nachendoc@yandex.ru

О.А. Кнышенко, ORCID: 0000-0003-0501-0307, e-mail: knishenko.olga@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Выбор тактики лечения сахарного диабета 2-го типа осуществляется персонализировано, исходя из современных российских и международных алгоритмов по ведению таких пациентов. Учитывая исходный уровень декомпенсации заболевания на момент постановки диагноза (по уровню гликированного гемоглобина), большинству пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на момент инициации терапии уже требуется комбинированное лечение как минимум двумя сахароснижающими препаратами. В современных условиях, исходя из принципов доказательной медицины, приоритет должен отдаваться препаратам с низким риском развития гипогликемических состояний и не влияющим или снижающим массу тела. В данной статье рассматривается класс ингибиторов дипептидилпептидазы-4, вошедших в клиническую практику с 2006 г. для лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, с акцентом на препараты, применяемые в Российской Федерации. На сегодняшний день в нашей стране используется семь представителей класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Приведены результаты основных рандомизированных клинических исследований (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS, CAROLINA), в которых изучалась сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов дипептидилпептидазы-4, показавшая внутрикласовую неоднородность в отношении данных по частоте госпитализаций по причине хронической сердечной недостаточности. Также приводятся данные по сердечно-сосудистой нейтральности в отношении основного комбинированного сердечно-сосудистого исхода – MACE, включающего в себя сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. Серьезной проблемой является выбор эффективной сахароснижающей терапии для особых групп пациентов, в силу профессий которых безопасность назначаемых им препаратов играет ключевую роль. Обладая высокой эффективностью и уникальным глюкозависимым механизмом действия, гарантирующим низкий риск развития гипогликемических состояний и высокую безопасность, препараты данной группы прочно заняли свою нишу среди приоритетных сахароснижающих лекарственных средств.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, гипогликемические состояния, гипогликемии, безопасность, эффективность

Для цитирования: Аметов А.С., Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в современной российской практике. *Медицинский совет*. 2020;(7):14–18. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-14-18.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in modern domestic practice

Alexander S. Ametov, ORCID: 0000-0002-7936-7619, e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Natalia A. Chernikova✉, ORCID: 0000-0002-0562-8396, e-mail: nachendoc@yandex.ru

Olga A. Knyshenko, ORCID: 0000-0003-0501-0307, e-mail: knishenko.olga@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The choice of treatment of diabetes mellitus type 2 is personalized, based on modern Russian and international algorithms for management of such patients. Given the initial level of decompensation of the disease at the time of diagnosis (at the level of glycated hemoglobin), most patients with type 2 diabetes at the time of initiation of therapy requires the combined treatment, at least two antidiabetic drugs. In modern conditions, on the basis of evidence-based medicine, priority should be given to drugs with a low risk of hypoglycemic conditions and do not affect or reduce body weight. In this article we consider a class of inhibitors of dipeptidyl peptidase 4, which entered into clinical practice since 2006 for the treatment of patients suffering from diabetes mellitus type 2, with an emphasis on drugs used in the Russian Federation. Today in our country there are seven members of the class of inhibitors of dipeptidyl peptidase 4. The results of the major randomized clinical trials (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS, CAROLINA), which studied the cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, showed the intra class heterogeneity with respect to data on the frequency of hospitalizations due to chronic heart failure. Have proven cardiovascular neutrality in relation to the primary combined cardiovascular outcome was MACE, including cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke. A major problem is the choice of effective glucose-lowering therapy to special patient groups. Assign their profession the safety of drugs plays a key role. With its high efficiency and unique glucosidation mechanism of action, guaranteeing a low risk of hypoglycemia and high safety, the drugs of this group has firmly taken its niche among the priority hypoglycemic drugs.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, type 2 diabetes, T2DM, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, IDPP-4, hypoglycemic conditions, hypoglycemia, effectiveness, safety

For citation: Ametov A.S., Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in modern domestic practice *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):14–18. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-14-18.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет 2-го типа (СД2) называют пандемией XXI в.: он является одним из наиболее распространенных заболеваний, приводящих к инвалидизации трудоспособного населения и сокращению продолжительности жизни. По данным Федерального регистра Российской Федерации (РФ) за 2018 г., было зарегистрировано почти 300 тыс. новых случаев СД 2-го типа, а на сегодняшний день данным заболеванием в РФ страдает около 4,78 млн людей¹. Каждый второй пациент с СД2 не достигает индивидуальных целевых значений гликемии на получаемой терапии. Кроме того, высок процент скрытых бессимптомных гипогликемий².

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И ВЫБОР АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Грозным побочным эффектом сахароснижающей терапии является гипогликемия [1]. В той или иной форме гипогликемические события развиваются у каждого пятого пациента с СД 2-го типа [2].

В 2014 г. на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО (Аметов А.С., Черникова Н.А., Ермакова Е.А., Пуговкина Я.В.) было проведено исследование: из 80 пациентов с установленным диагнозом СД 2-го типа и находящихся на комбинированной сахароснижающей терапии, включающей в себя прием препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), были получены следующие данные: у 63% зарегистрированы гипогликемические состояния. Из этих 63% более чем у половины пациентов (51%) гипогликемии протекали бессимптомно³.

В 2019 г. в Journal of Diabetes Investigation было опубликовано исследование японских диабетологов с участием более 7,9 млн пациентов с СД 2-го типа на комбинированной терапии, в том числе ПСМ и инсулинах, с фиксацией конечной точки в виде тяжелой гипогликемии, требующей посторонней помощи. Было зафиксировано 48118 событий, и рассчитанный абсолютный риск возникновения острого коронарного синдрома (ОКС) в первые 10 дней после перенесенной тяжелой гипогликемии достиг 10,6% на 1000 человеко-лет (рис. 1) [3].

Представленные выше данные в очередной раз демонстрируют, что в приоритете выбора сахароснижающей терапии сегодня лежит максимальная безопасность в отношении риска развития гипогликемии. В связи с чем Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) и Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом в 9-м выпуске (дополненном)

рекомендуют к выбору специальные классы препаратов с низким риском гипогликемий (рис. 2) [4–6].

К списку безопасных классов препаратов относятся: инкретин-направленная терапия (идПП-4 и арГПП-1), ингибиторы НГЛТ-2 и тиазолидиндионы [6].

ГЛЮКОЗОЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ДПП-4

В России и в мире уже более 10 лет применяется класс ингибиторов ДПП-4, относящийся к инкретин-направленной терапии.

Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их концентрация повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови инкретины способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с цАМФ. ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы [7, 8]. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения концентрации инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. При низкой концентрации глюкозы в крови перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются [9].

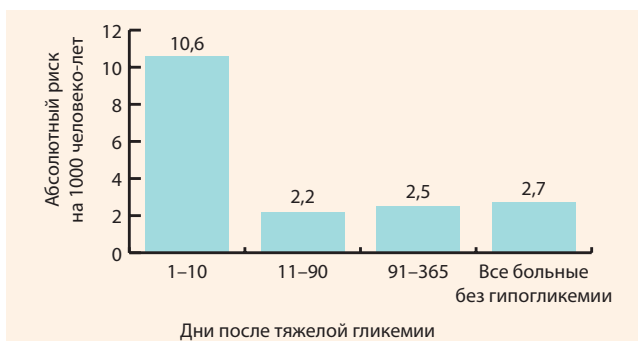
ИНГИБИТОРЫ ДПП-4 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время в мире зарегистрировано 12 препаратов, относящихся к классу идПП-4 (табл. 1).

Класс идПП-4 широко изучен. Имеются результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) по большей части применяемых препаратов. За классом закреплено эффективное и безопасное снижение гликемии, включая ее вариабельность, нейтральное действие на вес, благоприятное влияние на липидный профиль, сердечно-сосудистая нейтральность и нефропротективное

● **Рисунок 1.** Увеличение риска ОКС в ранние сроки после развития гипогликемии

● **Figure 1.** Increased risk of Acute Coronary Syndrome (ACS) at the early stages after the development of hypoglycaemia

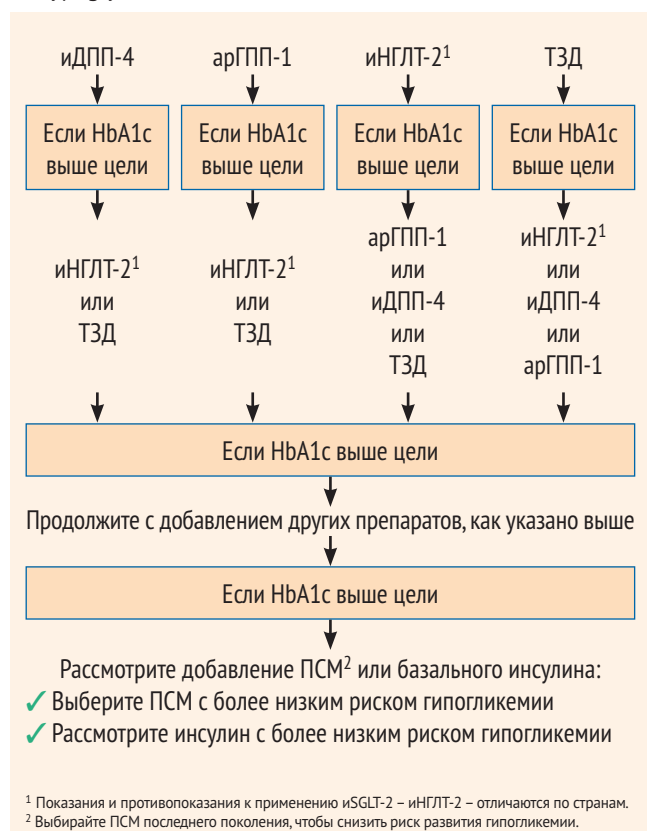


¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. 2020. Режим доступа: <http://www.diaregistry.ru/>.

² Ермакова Е.А. Влияние гликемии на вариабельность сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02. М.; 2017. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/vliyaniye-glikemii-na-variabelnost-serdechnogo-ritma-u-patsientov-s-sakharnym-diabetom-2-go-t>.

³ Там же.

- **Рисунок 2.** Выбор сахароснижающего препарата у пациентов с СД 2-го типа: цель терапии – минимизация риска гипогликемий
- **Figure 2.** The choice of a hypoglycaemic drug in patients with type 2 diabetes: the therapy is aimed to minimize the risk of hypoglycaemia



действие [9]. У двух представленных препаратов – саксаглиптина и алоглиптина – есть особенности в отношении влияния на частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН), которые являются ограничением для назначения пациентам с СД 2-го типа и ХСН [10–13].

Результаты клинических исследований по ситаглиптину, линаглиптину, вилдаглиптину показывают нейтральное влияние на частоту госпитализаций по ХСН, нейтральное действие на MACE (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт), что подтверждает их благоприятный профиль безопасности [14–16].

С 2016 г. на территории РФ стал применяться еще один представитель класса, указанный в *табл. 1*, – гозоглиптин, включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [17]. По результатам исследования, проведенного в 27 клинических центрах, включающего в себя 299 пациентов с СД 2-го типа, была проанализирована эффективность и безопасность данного препарата как на этапе монотерапии, так и в комбинированной терапии с метформином [18, 19]. По его результатам была показана сопоставимость препарата с вилдаглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с метформином по динамике гликированного гемоглобина (HbA1c). В группе терапии гозоглиптином в режиме монотерапии целевого уровня HbA1c <7% добились 41,5% пациентов, а при изучении комбинации с метформином данная доля составила 54,6%. Пациенты в группе монотерапии вилдаглиптином достигли целевого уровня HbA1c в 44,5%, а в комбинации с метформином – 55,4%, что продемонстрировало высокую эффективность отечественного иДПП-4.

- **Таблица.** иДПП-4, зарегистрированные для применения
- **Table.** DPP-4 inhibitor authorized for use

МНН	Торговое наименование	Компания-производитель	Год регистрации	Страна использования	Доступность в РФ	Доза (с нормальной СКФ)	Фиксированные комбинации
Ситаглиптин	Янувия, Кселевия, Яситара	Merck & Co.	2006	Весь мир	+	100 мг 1 р/д	Метформин Симвастатин
Вилдаглиптин	Галвус	Novartis	2007	Весь мир, кроме США	+	50 мг 2 р/д	Метформин
Саксаглиптин	Онглиза	AstraZeneca	2009	Весь мир	+	5 мг 1 р/д	Метформин Дапаглифлозин
Алоглиптин	Випидия	Takeda	2010	Весь мир	+	25 мг 1 р/д	Метформин Пиоглитазон
Линаглиптин	Тражента	Boehringer Ingelheim	2011	Весь мир	+	5 мг 1 р/д	Метформин Эмпаглифлозин
Тенелиглиптин	Tenelia	Mitsubishi Tanabe Pharma	2012	Япония, Южная Корея, Индия		20 мг 1 р/д	
Анаглиптин	Suiny	Sanwa Kagaku Kenkyusho	2012	Япония		200 мг 2 р/д	
Гемиглиптин	Земигло	LG Life Sciences	2012	Южная Корея, Индия		50 мг 1 р/д	Метформин
Трелаглиптин	Zafatek	Takeda	2015	Япония		100 мг 1 р/нед	
Омариглиптин	Marizev	Merck & Co.	2015	Япония		25 мг 1 р/нед	
Гозоглиптин	Сатерекс	Pfizer – SatRx	2016	Российская Федерация	+	20–30 мг 1 р/д	Метформин*
Эвоглиптин	Эводин	Dong-A	2016	Южная Корея, Российская Федерация	+	5 мг 1 р/д	Метформин*

* На момент подписания номера в печать препарат находится в стадии получения регистрационного удостоверения.

В настоящее время в 45 лечебных учреждениях России 2240 пациентов с СД 2-го типа получают гозоглиптин. Длительность наблюдения составляет 6 месяцев, изучаются показатели гликемического профиля, достижения целевого уровня гликемии, число гипогликемий. Первые результаты демонстрируют благоприятный профиль.

В нашей стране используются семь представителей класса иДПП-4: ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин, эвоглиптин. С учетом высокого профиля безопасности, глюкозозависимого сахароснижающего действия, низкого риска развития нежелательных явлений [20] данный класс препаратов в будущем будет расширяться и активно назначаться у разных категорий лиц с СД 2-го типа, включая особые группы.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Отдельно хочется отметить пациентов, чья профессиональная деятельность связана с управлением транспортными средствами, требующими повышенной концентрации внимания в течение длительного времени. К ним относятся лица летных профессий, работники железнодорожного транспорта. Рабочий график, включающий в себя ночные смены, стрессовые ситуации, отсутствие режима питания и его несбалансированность, гиподинамия способствуют развитию нарушений различных видов обмена, включая углеводный. При несвоевременной диагностике и нерационально подобранной терапии здоровье и пригодность данной категории пациентов может оказаться под угрозой, как и обеспечение безопасности движения. К таким особым группам пациентов применяются строгие критерии профнепригодности, и такие заболевания, как СД типа 1 и 2 с осложнениями или протекающий с острыми состояниями, ожирение 3-й степени и др. не совместимы с профессиональной деятельностью [21]. С учетом особенностей, имеющих в профессии, к принимаемым такими пациентами препаратам предъявляются соответствующие требования. В первую очередь они касаются высокого уровня безопасности лекарственных средств.

Во многих странах лицам летных профессий, сотрудникам железнодорожного транспорта в качестве антидиабетической терапии назначаются препараты с доказанным низким риском гипогликемий, к которым относятся иДПП-4⁴. Своевременно начатый комплекс мероприятий, включающий в себя изменение образа жизни и рационально подобранную фармакотерапию, позволяет продлевать профессиональное долголетие и физическое здоровье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связанные с СД 2-го типа и его осложнениями медицинские, социальные и экономические проблемы требуют поиска мер, направленных на уменьшение потерь от данной патологии. Безусловно, лечебная тактика у пациентов с СД 2-го типа, в том числе впервые выявленным, включает в себя изменение образа жизни (рациональное питание и расширение режима физической активности) и обучение принципам управления заболеванием. Однако на сегодняшний день перед специалистами стоит проблема управления нарушением углеводного обмена в рамках персонализированного подхода, которая может быть решена с помощью комбинации различных сахароснижающих препаратов, основываясь на этиопатогенетическом подходе. В условиях полипрагмазии, когда к получаемой многокомпонентной терапии добавляются еще и антидиабетические препараты, последние должны демонстрировать благоприятный профиль эффективности и безопасности. Подобным качеством обладают инновационные лекарственные средства группы ингибиторов ДПП-4, что позволяет назначать их особым группам пациентов, а также в ситуациях, когда возможности сахароснижающей терапии крайне ограничены.

Поступила / Received 10.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2020
Принята в печать / Accepted 25.04.2020

⁴ UK Civil Aviation Authority, Medical Department. 2018. Available at: https://www.caa.co.uk/uploadedFiles/CAA/Content/Standard_Content/Medical/Metabolic_and_Endocrinology/Files/v5.0%20Nov%202018%20Diabetes%20Guidance%20Material.pdf.

Список литературы

1. Недосугова Л.В., Петунина Н.А. Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия: эффективный и безопасный выбор. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(5):58–64. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/kombinirovannaya_peroralnaya_sakharosnizhayushchaya_terapiya_effektivnyy_i_bezopasnyy_vybor.html.
2. Simon D., de Pablos-Velasco P., Parhofer K.G., Gönder-Frederick L., Duprat Lomon I., Vandenbergh H. et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes – risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. *Diabetes Metab*. 2015;41(6):470–479. doi: 10.1016/j.diabet.2015.08.007.
3. Nishioka Y., Okada S., Noda T., Myojin T., Kubo S., Ohtera S. et al. Absolute risk of acute coronary syndrome after severe hypoglycemia: A population-based 2-year cohort study using the National Database in Japan. *J Diabetes Investig*. 2020;11(2):426–434. doi: 10.1111/jdi.13153.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. (доп.). *Сахарный диабет*. 2019;22(1):1–144. doi: 10.14341/DM22151.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):1–2. doi: 10.2337/dc20-Sint.
6. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu Ch. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. doi: 10.2337/dci19-0066.
7. Лазарева Н.Б. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4: взгляд клинического фармаколога. *Медицинский совет*. 2016;(19):11–121. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-114-121.
8. Чорбинская С.А., Петунина Н.А., Трунина Е.Н. Современные возможности в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010;(1):90–95. Режим доступа: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/473>.
9. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):40–44. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190349.
10. Cahn A., Cernea S., Raz I. An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2016;21(4):409–419. doi: 10.1080/14728214.2016.1257608.
11. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I., Cavender M.A., Morrow D.A., Jarolim P. et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–1588. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
12. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
13. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.

14. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
15. Santamarina M., Carlson C.J. Review of the cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the clinical relevance of the CAROLINA trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;15(1):60. doi: 10.1186/s12872-019-1036-0.
16. McInnes G., Evans M., Del Prato S., Stumvoll M., Schweizer A., Lukashevich V., Shao O., Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(11):1085–1092. doi: 10.1111/dom.12548.
17. Аметов А. Инструментом импортозамещения должен стать государственный регистр сахарного диабета. *Ремедиум.* 2018;(11):25–28. Режим доступа: http://www.remedium-journal.ru/upload/iblock/624/RM_011_2018_4.pdf.
18. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Трахтенберг Ю.А., Востокова Н.В., Караваева О.В., Часовская Т.Е. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 госоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2016;19(1):89–96. doi: 10.14341/DM7233.
19. Бирюкова Е.В. Клинические аспекты и перспективы применения ингибиторов ДПП-4. *Медицинский совет.* 2019;(4):24–29. doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-24-29.
20. Karagiannis T., Paschos P., Paletas K., Matthews D.R., Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.
21. Гариева М.А., Кондратьева Л.В., Черникова Н.А. Вариативность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, работающих в ночные смены. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019;8(2):16–24. doi: 10.24411/2304-9529-2019-12002.

References

1. Nedosugova L.V., Petunina N.A. Combined Oral Hypoglycemic Therapy: an Effective and Safe Choice. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2019;(5):58–64. (In Russ.) Available at: https://umedpr.ru/articles/kombinirovannaya_peroralnaya_sakharosnizhayushchaya_terapiya_effektivnyy_i_bezopasnyy_vybor.html.
2. Simon D., de Pablo-Velasco P., Parhofer K.G., G6nder-Frederick L., Duprat Lomon I., Vandenberghe H. et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes – risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. *Diabetes Metab.* 2015;41(6):470–479. doi: 10.1016/j.diabet.2015.08.007.
3. Nishioka Y., Okada S., Noda T., Myojin T., Kubo S., Ohtera S. et al. Absolute risk of acute coronary syndrome after severe hypoglycemia: A population-based 2-year cohort study using the National Databased in Japan. *J Diabetes Investig.* 2020;11(2):426–434. doi: 10.1111/jdi.13153.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu. (eds.). *Standarts of specialized diabetes care.* 9th ed. (revised). *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22(1):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(1):1–2. doi: 10.2337/dc20-Sint.
6. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu Ch. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487–493. doi: 10.2337/dci19-0066.
7. Lazareva N.B. Dipeptidyl dipeptidase-4: view of the clinical pharmacologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(19):114–121. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-114-121.
8. Chorbinskaya S.A., Petunina N.A., Trunina Ye. N. Advanced treatment modalities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik = Kremlin Medicine Journal.* 2014;(1):90–95. (In Russ.) Available at: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/473>.
9. Morgunova T.B., Fadeyev V.V. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2019;21(4):40–44. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.4.190349.
10. Cahn A., Cernea S., Raz I. An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2016;21(4):409–419. doi: 10.1080/14728214.2016.1257608.
11. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I., Cavender M.A., Morrow D.A., Jarolim P. et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014;130(18):1579–1588. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
12. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
13. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
14. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
15. Santamarina M., Carlson C.J. Review of the cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the clinical relevance of the CAROLINA trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;15(1):60. doi: 10.1186/s12872-019-1036-0.
16. McInnes G., Evans M., Del Prato S., Stumvoll M., Schweizer A., Lukashevich V., Shao O., Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(11):1085–1092. doi: 10.1111/dom.12548.
17. Аметов А. The National Diabetes Register should become a tool for import substitution. *Remedium.* 2018;(11):25–28. (In Russ.) Available at: http://www.remedium-journal.ru/upload/iblock/624/RM_011_2018_4.pdf.
18. Galstyan K.O., Nedosugova L.V., Petunina N.A., Trakhtenberg J.A., Vostokova N.V., Karavaeva O.V., Chasovskaya T.E. First Russian DPP-4 inhibitor Gosogliptin comparing to Vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus.* 2016;19(1):89–96. (In Russ.) doi: 10.14341/DM7233.
19. Biryukova E.V. Clinical aspects and prospects of using DPP-4 inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(4):24–29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-24-29.
20. Karagiannis T., Paschos P., Paletas K., Matthews D.R., Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.
21. Gariyeva M.A., Kondrat'yeva L.V., Chernikova N.A. Glycemic variability in patients with type 2 diabetes working on night shifts. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2019;8(2):16–24. (In Russ.) doi: 10.24411/2304-9529-2019-12002.

Информация об авторах:

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Черникова Наталья Альбертовна, к.м.н., врач высшей категории, доцент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: nachendoc@yandex.ru

Кнышенко Ольга Андреевна, клинический аспирант кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: knishencko.olga@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander S. Ametov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology and Diabetology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Natalia A. Chernikova, Cand. of Sci. (Med.), Physician of Superior Merit, Associate Professor, Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: nachendoc@yandex.ru

Olga A. Knyshenko, Clinical Postgraduate Student, Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: knishencko.olga@yandex.ru

«Гепатогенный диабет» – старый термин и новое звучание

Ю.В. Коковина[✉], ORCID: 0000-0003-3292-4438, e-mail: jmozhelis@mail.ru

Е.Ю. Павлова, ORCID: 0000-0002-7919-2599, e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Е.А. Антонова, e-mail: catherine150899@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. На сегодняшний день неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) все чаще ассоциируют с наличием или риском развития сахарного диабета (СД2). Термин «гепатогенный диабет», предложенный для обозначения СД2 у пациентов с циррозом печени (ЦП), приобрел новое звучание, поскольку такое сочетание вызывает постоянно растущий интерес. Авторами проведен анализ актуальной литературы и обобщены данные о патогенезе, факторах риска и возможной терапии НАЖБП.

Цель исследования: оценка эффективности применения L-орнитина-L-аспартата (Геп-Мерц, «Мерц Фарма ГмбХ и Ко») в комбинации с бигуанидами в терапии пациентов НАЖБП в сочетании с СД2.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 пациентов в возрасте от 26 до 60 лет с верифицированным диагнозом НАЖБП в сочетании с СД2. Всем пациентам назначена комбинированная терапия препаратом Геп-Мерц («Мерц Фарма ГмбХ и Ко») в дозе 3 г 3 раза в сутки в сочетании с бигуанидами. Обследование проводилось в 1, 28 и 56 дни лечения. С целью определения эффективности терапии оценивались: динамика клинических симптомов (астеновегетативный, диспепсический синдромы, болевой синдром по балльной системе), биохимические показатели функции печени (изменение маркеров цитолиза, холестаза), показатели липидограммы, уровень глюкозы, гликированный гемоглобин и результаты УЗИ органов брюшной полости.

Результаты. На 56-й день терапии на фоне терапии астеновегетативный, диспепсический и болевой синдром купированы. У большинства пациентов отмечено снижение массы тела от 3 до 5 кг. При оценке изменений биохимических показателей на 28-й день на фоне проводимой терапии достоверно снизилась активность АЛТ, АСТ, ГГТП и уровень глюкозы. На 56-й день лечения активность трансаминаз, билирубина, показатели ГГТП и ЩФ у всех пациентов находились в пределах референсных значений.

Заключение. Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированных заболеваний, в том числе СД2, позволит оценить прогноз течения заболевания и назначить адекватную своевременную терапию. Эффективность оригинального орнитина-аспартата (Геп-Мерц, «Мерц Фарма ГмбХ и Ко») проявляется уменьшением процессов цитолиза гепатоцитов, нормализацией липидного и углеводного обменов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, метаболический синдром, гепатогенный диабет

Для цитирования: Коковина Ю.В., Павлова Е.Ю., Антонова Е.А. «Гепатогенный диабет» – старый термин и новое звучание. *Медицинский совет.* 2020;(7):19–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-19-24.

Конфликт интересов: статья публикуется при поддержке компании ООО «Мерц Фарма», поддержка не повлияла на результаты исследования.

“Hepatogenic diabetes” is an old term and new meaning

Yulia V. Kokovina[✉], ORCID: 0000-0003-3292-4438, e-mail: jmozhelis@mail.ru

Elena Yu. Pavlova, ORCID: 0000-0002-7919-2599, e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Ekaterina A. Antonova, e-mail: catherine150899@mail.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Today, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasingly associated with the presence or risk of developing type 2 diabetes (D2). The term “hepatogenic diabetes”, proposed to refer to SD2 in patients with cirrhosis of the liver (CP), has acquired a new meaning, since this combination is of growing interest. The authors analyzed the current literature and summarized data on the pathogenesis, risk factors, and possible therapy of NAFLD.

Objective: to evaluate the effectiveness of L-ornithine-L-aspartate (HEPA-Merz, Merz Pharma GmbH & Co) in combination with biguanides in the treatment of NAFLD patients in combination with D2.

Materials and methods. The study included 30 patients aged 26 to 60 years with a verified diagnosis of NAFLD of varying degrees of activity in combination with D2. All patients were prescribed combination therapy with the drug HEPA-Merz (“Merz Pharma GmbH and Co”) at a dose of 3 grams 3 times a day in combination with biguanides. The examination was performed on the 1st, 28-th and 56-th days of treatment. In order to determine the effectiveness of therapy, we evaluated the dynamics of clinical symptoms (asthenovegetative, dyspeptic syndromes, pain syndrome in the ball system), biochemical parameters of liver function (changes in markers of cytolysis, cholestasis), lipidogram indicators, glucose levels, glycated hemoglobin, and ultrasound results of abdominal organs.

Results. On day 56, asthenovegetative, dyspeptic and pain syndrome were stopped during therapy. Most patients showed a decrease in body weight from 3 to 5 kg. When evaluating changes in biochemical parameters on the 28-th day, the activity of ALT, AST, GGTP and glucose levels significantly decreased against the background of the therapy. On the 56th day of treatment, the activity of transaminases, bilirubin, GGTP and GFR in all patients were within the reference values.

Conclusion. Understanding the multifactorial nature of NAFLD and the mechanisms of associated diseases, including D2, will allow us to assess the prognosis of the disease and prescribe adequate timely therapy. The effectiveness of the original ornithine-aspartate (Merz Pharma GmbH & Co.) is manifested by a decrease in the processes of cytolysis of hepatocytes, normalization of lipid and carbohydrate metabolism.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, diabetes, metabolic syndrome, hepatogenic diabetes.

For citation: For citation: Kokovina Yu.V., Pavlova E.Yu., Antonova E.A. "Hepatogenic diabetes" is an old term and new meaning. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):19–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-19-24.

Conflict of interest: the article is published with the support of Merz Pharma LLC. The support did not affect the results of the study.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – одна из наиболее серьезных и актуальных в современной медицине. НАЖБП – хроническое мультифакторное заболевание печени, в ряде случаев с тенденцией к прогрессированию до формирования цирроза печени и печеночной недостаточности. Распространенность НАЖБП в общей популяции неизвестна и, по данным разных авторов, проводивших обследование в Италии, США, колеблется от 3 до 58% [1]. В странах Юго-Восточной Азии распространенность составляет от 21 до 27,3% [2]. В Российской Федерации этот показатель составляет около 37% среди взрослого населения [3].

Важно отметить, что НАЖБП достаточно часто ассоциирована с сахарным диабетом (СД2) и наоборот [4]. Международная федерация диабета прогнозирует, что число больных с СД2 увеличится с 366 до 552 млн к 2030 г., при этом распространенность СД2 будет увеличиваться одновременно с темпами роста частоты развития ожирения и старения населения [5, 6]. В настоящее время у пациентов с СД2 распространенность НАЖБП достигает 40–70% [3, 7]. Эти заболевания могут взаимодействовать друг с другом и оказывать значительное негативное воздействие на общее состояние пациента. Так, у пациентов с СД2 и НАЖБП чаще развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Распространенность НАСГ среди пациентов с СД2 составляет 12,2% по сравнению с 4,7% среди пациентов без диабета, а среди пациентов с СД2 и ожирением частота НАСГ достигает 21–40% [8, 9]. Риск смерти от заболевания печени для пациентов с СД2 и НАЖБП в 22 раза выше по сравнению с 2–3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета [10]. Кроме этого, НАЖБП тесно связана с риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы – основной причины смерти пациентов с СД2 [11, 12]. По этой причине в клинической практике активно стали применяться методы неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза с целью скрининга на НАЖБП у пациентов с СД2 [13].

В последнее время термин «гепатогенный диабет», впервые предложенный еще в 1906 году для обозначения СД2 у пациентов с циррозом печени (ЦП), приобрел новое звучание, поскольку такое сочетание вызывает постоянно растущий интерес [14–16]. Результаты целого ряда исследований подтвердили ассоциацию НАЖБП и нарушенной толерантности к глюкозе/СД как отдельно, так и при наличии метаболического синдрома (МС) [7, 17].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПРИ НАЖБП

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двойного удара», согласно которой причиной накопления триглицеридов в печени являются ожирение и инсулинорезистентность (ИР) [18, 19]. ИР представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина, проявляясь в регуляции метаболизма углеводов, белков, жиров, процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов. Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину жировой, печеночной и мышечной тканей [20, 21]. ИР ткани печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активацией процессов его распада до глюкозы, синтеза глюкозы из аминокислот, пирувата, лактата, глицерина и других неуглеводных субстратов. Нарушение метаболизма глюкозы и липидов в жировой ткани является важным патогенетическим звеном, ведущим к усилению липолиза, повышенному высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ), поступающих в печень, которые становятся основным источником формирования атерогенных липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), и активации отложения жировой ткани в печени [20, 22], усиливая печеночную ИР. В печени происходит увеличение утилизации СЖК, приводящее к компенсаторной гиперинсулинемии и началу каскада реакций по трансформации липидов крови.

Гомеостаз глюкозы осуществляется за счет баланса между продукцией глюкозы печенью и утилизацией периферическими тканями, который регулируется непосредственно инсулином. При сахарном диабете у больных с выраженной гипергликемией чрезмерная продукция глюкозы печенью становится важнейшим фактором, определяющим уровень гликемии натощак. Ввиду того, что гиперинсулинемия является главным ингибитором продукции глюкозы печенью, становится ясным, что именно печеночная ИР отвечает за избыточную продукцию глюкозы [20, 22, 23]. Повышение секреции инсулина поджелудочной железой осуществляется до уровня компенсаторных возможностей β -клеток. Развивается нарушение толерантности к глюкозе, а в последующем СД2. Указанные двусторонние взаимосвязи между патологией печени и СД2 формируют классический порочный круг, способствующий утяжелению течения и прогрессированию этих заболеваний.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Главной особенностью МС является гиперсекреция печенью ЛПОНП, что приводит к гипертриглицеридемии. Давно известно, что в физиологических условиях инсулин регулирует выработку ЛПОНП. Высвобождение инсулина поджелудочной железой в порталную вену после еды снижает продукцию и высвобождение ЛПОНП печенью в постпрандиальный период. В связи со снижением печеночной секреции ЛПОНП снижается их конкуренция с кишечными липопротеидами, в результате чего в кишечнике улучшается расщепление потребленных ЛП [19]. На фоне этого возникает непрерывная секреция ЛПОНП, и из избыточного количества ТГ в крови происходит формирование более крупных по размерам ЛПОНП-1 и более многочисленных частиц ЛПОНП [23]. Также инсулин, который более интенсивно продуцируется поджелудочной железой (на фоне переизбытка), индуцирует липогенез *de novo* (DNL), что способствует синтезу новых ТГ [24]. В связи с этим развивается резистентность к инсулину и на фоне стимуляции липогенеза развивается гиперсекреция ЛПОНП-1.

Как известно, ожирение и резистентность к инсулину сопровождается воспалением легкой степени тяжести, которое возникает в результате хронической активации врожденной иммунной системы [25]. Этот процесс может захватывать не только жировую ткань, но и печень и играет важную роль в возникновении печеночной резистентности к инсулину и в развитии стеатоза [26, 27]. При передании возникает нарушение цикличности выработки ЛПОНП и повышение продукции инсулина, что приводит к гипертриглицеридемии и развитию ИР. Также развивается гипертрофия адипоцитов, которые привлекают большое количество клеток воспаления (клеток Купфера, макрофагов и т.д.), что приводит к развитию хронического воспаления в печени и жировой ткани [28, 29]. Это, в свою очередь, вызывает повышенное выделение воспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6 и т.д.), которые путем влияния на различные контролирующие механизмы в большей степени ослабляют сигналы инсулина и снижают количество рецепторов к инсулину и замыкают порочный круг [30], возникновение которого является одним из основных механизмов развития МС. Исходя из этого, можно с уверенностью говорить, что подходы к борьбе с хроническим воспалением печени при МС в первую очередь должны быть направлены на вышеописанные звенья патогенеза и препятствовать возникновению инсулинорезистентности.

ТЕРАПИЯ НАЖБП – ЛЕЧЕНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ «ГЕПАТОГЕННОМ» САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Общепринятых стандартов терапии НАЖБП на сегодняшний день не существует. Цель немедикаментозных и терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы остановить прогрессирование болезни, добиться регресса стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени. К эффективным немедикаментозным мероприя-

тиям относят диетические рекомендации и физические упражнения [4].

При неэффективности немедикаментозных методов лечения должна активно применяться фармакотерапия, основными направлениями которой являются: снижение массы тела, повышение чувствительности рецепторов к инсулину – коррекция ИР, снижение перекисных реакций, профилактика фибротических реакций в печени, лечение коморбидной патологии. В качестве патогенетической терапии обсуждается эффективность применения антиоксидантов. Определяющим фактором при выборе указанной группы препаратов (часто используется термин «гепатопротекторы») является преобладание тех или иных патогенетических механизмов в основе метаболических нарушений в печени [19].

Комплексная терапия МС направлена на коррекцию метаболических расстройств и снижение ИР [31], а также на коррекцию состояний, возникающих на фоне функциональной недостаточности гепатоцитов. Как эффективный препарат комплексного действия зарекомендовал себя оригинальный L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц, «Мерц Фарма ГмбХ и Ко»). Механизмы детоксикации и гепатопротекции определяют эффективность препарата Гепа-Мерц при МС. На основании многоцентровых исследований препарат был рекомендован для симптоматического лечения больных с хроническими заболеваниями печени, в отношении которых безмедикаментозное лечение оказалось неэффективным. Гепа-Мерц улучшил состояние пациентов с жировой дистрофией печени. Примечательно, что снижение показателей цитолиза гепатоцитов до нормального уровня было обеспечено малыми дозами препарата [32, 33].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц, «Мерц Фарма ГмбХ и Ко») в комбинации с бигуанидами в терапии пациентов с НАЖБП в сочетании с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 26 до 60 лет с верифицированным диагнозом НАЖБП в сочетании с СД2, с отрицательными результатами серологических реакций на маркеры вирусных гепатитов В и С, незлоупотреблявших приемом алкогольных напитков (более 40 г этанола в день для мужчин и более 20 г этанола для женщин), с отсутствием указаний на употребление гепатотоксичных лекарственных препаратов. Всем пациентам проводилось биохимическое исследование крови, в котором выявлено повышение уровня АЛТ, АСТ и (или) маркеров холестаза: гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина (ОБ), а также показателей липидограммы, уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в сыворотке крови. Пациентам были даны рекомендации по питанию (стол №5 с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров) и назначена комбинированная терапия препаратом Гепа-Мерц («Мерц Фарма ГмбХ и Ко») в дозе 3 г 3 раза в сутки в сочетании с бигуанидами.

Обследование проводилось в 1, 28 и 56-й дни лечения. С целью определения эффективности терапии оценивали следующие показатели: динамику клинических симптомов (астеновегетативный, диспепсический синдромы, тяжесть в правом подреберье по балльной системе), биохимические показатели (изменение маркеров цитолиза, холестаза), показатели липидограммы, уровень глюкозы и данные УЗИ органов брюшной полости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До назначения терапии у 85% больных наблюдались признаки астеноегетативного синдрома (слабость, утомляемость, снижение работоспособности). 79% пациентов предъявляли жалобы на тяжесть в правом подреберье. Симптомы диспепсии (тошнота, метеоризм) выявлены у 53% пациентов. На фоне терапии улучшение самочувствия отмечали 94,0% пациентов, в большей степени через 1,5 месяца после приема препарата и соблюдения рекомендаций по диетическому питанию. При динамическом наблюдении было установлено, что на 28-й день достоверно уменьшилась слабость, утомляемость, симптомы диспепсии, не отмечалось чувство дискомфорта в правом подреберье. На 42-й день терапии признаки астеноегетативного синдрома и тошнота были купированы полностью. При соблюдении рекомендаций по диетическому питанию у 16 пациентов отмечено снижение массы тела в среднем на 4–5 кг. У 1 пациента сохранялись симптомы диспепсии, что было связано с невозможностью соблюдения диеты и режима питания. При оценке изменений биохимических показателей на фоне проводимой терапии также отмечалась положительная динамика: достоверно снизилась активность АЛТ, АСТ, ГГТП (табл. 1). Так, до приема комбинированной терапии у 30 пациентов выявлено повышение АЛТ в среднем до $66,2 \pm 24,1$ ЕД/л, после 28-го и 56-го дней лечения активность АЛТ нормализовалась у всех исследуемых пациентов. По сравнению с исходными данными эти показатели снизились до $42,4 \pm 5,0$ ЕД/л и $32,0 \pm 5,1$ ЕД/л (через 28 и 56 дней соответственно). До лечения у всех пациентов было выявлено повышение уровня АСТ в среднем до $69,2 \pm 13,6$ ЕД/л. После 28

● **Таблица 1.** Динамика биохимических показателей на фоне комбинированной терапии*

● **Table 1.** Changes in blood chemistry levels during combination therapy*

Показатель	До лечения	В процессе лечения, дни	
		28	56
АЛТ (до 41 ЕД/л)	$66,2 \pm 24,1$	$42,4 \pm 5,0$	$32,0 \pm 5,1$
АСТ (до 37 ЕД/л)	$69,2 \pm 13,6$	$43,3 \pm 4,7$	$33,1 \pm 5,5$
ГГТП (до 61 ЕД/л)	$98,6 \pm 14,6$	$69,3 \pm 11,3$	$47,0 \pm 19,5$
ЩФ (до 104 ЕД/л)	$94,7 \pm 13,2$	$79,7 \pm 13,2$	$74,2 \pm 17,1$
Общий билирубин (до 20,5 мкмоль/л)	$21,3 \pm 5,9$	$19,8 \pm 0,6$	$17,9 \pm 1,3$

* $P < 0,05$

● **Таблица 2.** Динамика липидограммы и глюкозы на фоне комбинированной терапии*

● **Table 2.** Changes in lipid profiles and glucose levels during combination therapy*

Показатель	До лечения	В процессе лечения, дни	
		28	56
Триглицериды до 1,7 ммоль/л	$3,8 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Холестерин до 5,2 ммоль/л	$8,6 \pm 1,2$	$6,8 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,3$
Холестерин ЛПВП до 2 ммоль/л	$1,97 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,6$
Холестерин ЛПНП до 4,11 ммоль/л	$5,0 \pm 1,3$	$4,6 \pm 0,96$	$4,2 \pm 0,15$
Холестерин ЛПОНП до 0,78 ммоль/л	$1,9 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,7$
Индекс атерогенности до 4 ммоль/л	$5,0 \pm 1,2$	$4,9 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,9$
Глюкоза (норма до 6,1) ммоль/л	$6,9 \pm 1,3$	$6,1 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,5$
Гликированный гемоглобин (HbA1c) (норма до 6,2%)	$5,9 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,3$

* $P < 0,05$

и 56 дней лечения уровень АСТ у всех пациентов, по сравнению с исходными данными, снизился до $43,3 \pm 4,7$ ЕД/л и $33,1 \pm 5,5$ ЕД/л (через 28 и 56 дней соответственно). Кроме того, у всех пациентов выявлено повышение уровня ОБ, ГГТП до $98,6 \pm 14,6$ ЕД/л, повышение ЩФ до $94,7 \pm 13,2$ ЕД/л. Через 56 дней после проводимой комбинированной терапии отмечено, что показатели ГГТП, билирубина и ЩФ у всех пациентов находились в пределах референсных значений.

Кроме того, на 28-й день комбинированной терапии также достоверно снизились показатели липидограммы, уровни глюкозы и гликированного гемоглобина (табл. 2). Таким образом, комбинированная терапия с включением оригинального орнитина-аспартата оказывает влияние на цитолиз гепатоцитов, нормализацию липидного и углеводного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение L-орнитина-L-аспартата («Мерц Фарма ГмбХ и Ко») в дозе 3 г 3 раза в сутки в комбинации с бигуанидами при лечении НАЖБП в сочетании с СД2 снижает активность воспалительного процесса в печени, отмечается снижение всех показателей липидного спектра, уровней глюкозы и гликированного гемоглобина, таким образом, доказывая влияние на инсулинорезистентность. Возможность применения лекарственных препаратов, имеющих различные точки приложения при НАЖБП, может рассматриваться в качестве важного компонента при лечении МС и СД2.



Поступила / Received 25.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2020
Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

- Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):205–214. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.001.
- Bellentani S. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(1):81–84. doi: 10.1111/liv.13299.
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.B., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(6):31–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462>.
- Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Кейян В.А., Родионова С.В., Ротин Д.Л. Сахарный диабет 2-го типа. *Медицинский совет.* 2016;4(92):92–95. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-84-89.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221–1231. doi: 10.1056/NEJMr011775.
- Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology.* 1990;12(5):1106–1110. doi: 10.1002/hep.1840120505.
- Williamson R.M., Price J.F., Glancy S., Perry E., Perry E., Nee L.D., Hayes P.C. et al. Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1139–1144. doi: 10.2337/dc10-2229.
- Targher G., Bertolini L., Pardoani R., Poli F., Scala L., Tessari R. et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* 2006;23(4):403–409. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01817.x.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Винницкая Е.В., Драпун С.В. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру.* 2015;12(5):57–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24373843>.
- Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Davey Smith G., Lawlor D.A. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(4):741–750. doi: 10.2337/dc08-1870.
- Arase Y., Suzuki F., Ikeda K., Kumada H., Tsuji H., Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2009;44(10):1064–1070. doi: 10.1007/s00535-009-0091-1.
- El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126(2):460–468. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.065.
- Toplak H., Stauber R., Sourij H. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects. *Diabetologia.* 2016;59(6):1148–1149. doi: 10.1007/s00125-016-3941-4.
- Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. *Терапевтический архив.* 2007;79(8):1–4. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9584837>.
- Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Терапия.* 2017;3(6):6–23. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/34874>.
- Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(2):9–17. doi: 10.14341/omet201729-17.
- Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J Hepatol.* 2007;47(1):142–156. doi: 10.1016/j.jhep.2007.04.002.
- Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2-го типа. *Фарматека.* 2010;16(1):18–24. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7955>.
- Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):901–910. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4.
- Richard J., Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(3):321–328. doi: 10.1586/erc.11.15.
- Li Z., Diehl A.M. Innate immunity in the liver. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2003;19(6):565–571. doi: 10.1097/00001574-200311000-00009.
- Lazar M.A. The humoral side of insulin resistance. *Nat Med.* 2006;12(1):43–44. doi: 10.1038/nm0106-43.
- Gaemers I.C., Groen A.K. New insights in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(3):268–273. doi: 10.1097/01.mol.0000226118.43178.98.
- Lanthier N., Molendi-Coste O., Horsmans Y., van Rooijen N., Cani P.D., Leclercq I.A. Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(1):107–116. doi: 10.1152/ajpgi.00391.2009.
- Rondinone C.M., Wang L.M., Lonnroth P., Wesslau C., Pierce J.H., Smith U. Insulin receptor substrate (IRS) 1 is reduced and IRS-2 is the main docking protein for phosphatidylinositol 3-kinase in adipocytes from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(8):4171–4175. doi: 10.1073/pnas.94.8.4171.
- Hoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793–1801. doi: 10.1172/JCI29069.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
- Оспенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К., Моисеенко Е.Е., Скалинская М.И., Казакова Е.А. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гена-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum. Прил. Гастроэнтерология.* 2010;1(3):35–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21256321>.
- Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А., Гурова Н.Ю., Егорова Н.В., Должикова Т.А., Шиковная Ю.Н. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum.* 2010;8(4):43–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20268961>.

References

- Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):205–214. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.001.
- Bellentani S. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(1):81–84. doi: 10.1111/liv.13299.
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology.* 2015;25(6):31–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462>.
- Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Keiyan V.A., Rodionova S.V., Rotin D.L. Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2017;89(2):59–65. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789259-65.

7. Petunina N.A., Tel'nova M.E. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(4):92–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-84-89.
8. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221–1231. doi: 10.1056/NEJMra011775.
9. Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106–1110. doi: 10.1002/hep.1840120505.
10. Williamson R.M., Price J.F., Glancy S., Perry E., Perry E., Nee L.D., Hayes P.C. et al. Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1139–1144. doi: 10.2337/dc10-2229.
11. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Poli F., Scala L., Tessari R. et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med*. 2006;23(4):403–409. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01817.x.
12. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
13. BakuLin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Vinnitskaya E.V., Drapun S.V. Noninvasive Assessment of Hepatic Steatosis: Myth or Reality? *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2015;(12):57–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24373843>.
14. Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Davey Smith G., Lawlor D.A. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(4):741–750. doi: 10.2337/dc08-1870.
15. Arase Y., Suzuki F., Ikeda K., Kumada H., Tsuji H., Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2009;44(10):1064–1070. doi: 10.1007/s00535-009-0091-1.
16. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;126(2):460–468. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.065.
17. Toplak H., Stauber R., Sourij H. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects. *Diabetologia*. 2016;59(6):1148–1149. doi: 10.1007/s00125-016-3941-4.
18. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Maevskaya M.V. Pathogenetic therapy for non-alcoholic fatty liver disease: rationale, efficacy, safety. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2007;79(8):1–4. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9584837>.
19. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova Ye.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (guidelines for the specialists on internal medicine, 2nd version). *Terapiya = Therapy*. 2017;(3):6–23. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/34874>.
20. Pashentseva A.V., Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Insulin resistance in therapeutic clinic. *Ozhirenie i metabolizm = Obesity and metabolism*. 2017;14(2):9–17. doi: 10.14341/omet201729-17.
21. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J Hepatol*. 2007;47(1):142–156. doi: 10.1016/j.jhep.2007.04.002.
22. Demidova T.Yu. Etiopathogenic role of insulin resistance in the development of metabolic and vascular disorders in type 2 diabetes mellitus. *Farmateka = Pharmateca*. 2010;(16):18–24. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/7955>.
23. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):901–910. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4.
24. Richard J., Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(3):321–328. doi: 10.1586/erc.11.15.
25. Li Z., Diehl A.M. Innate immunity in the liver. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2003;19(6):565–571. doi: 10.1097/00001574-200311000-00009.
26. Lazar M.A. The humoral side of insulin resistance. *Nat Med*. 2006;12(1):43–44. doi: 10.1038/nm0106-43.
27. Gaemers I.C., Groen A.K. New insights in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(3):268–273. doi: 10.1097/01.mol.0000226118.43178.98.
28. Lanthier N., Molendi-Coste O., Horsmans Y., van Rooijen N., Cani P.D., Leclercq I.A. Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(1):107–116. doi: 10.1152/ajpgi.00391.2009.
29. Rondonne C.M., Wang L.M., Lonnroth P., Wesslau C., Pierce J.H., Smith U. Insulin receptor substrate (IRS) 1 is reduced and IRS-2 is the main docking protein for phosphatidylinositol 3-kinase in adipocytes from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(8):4171–4175. doi: 10.1073/pnas.94.8.4171.
30. Hoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793–1801. doi: 10.1172/JCI29069.
31. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
32. Osipenko M.F., Red'kina A.V., Bikbulatova E.K., Moiseenko E.E., Skalinskaya M.I., Kazakova E.A. Assessment of L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz) in the comprehensive treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum. Pril. Gastroenterologiya = Consilium Medicum. Supplement. Gastroenterology*. 2010;(1):35–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21256321>.
33. Burkov S.G., Arutyunov A.G., Godunova S.A., Gurova N.Yu., Egorova N.V., Dolzhikova T.A., Shikovnaya Yu.N. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2010;(8):43–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20268961>.

Информация об авторах:

Коковина Юлия Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: jmozhelis@mail.ru

Павлова Елена Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Антонова Екатерина Александровна, студент медико-профилактического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: catherine150899@mail.ru

Information about the authors:

Yulia V. Kokovina, Cand. of Med. Sci., assistant of the Department of Propaedeutics of internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: jmozhelis@mail.ru

Elena Yu. Pavlova, Cand. of Med. Sci., assistant of the Department of Propaedeutics of internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Ekaterina A. Antonova, medical student, faculty of prevention medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: catherine150899@mail.ru

Возможности использования непрерывного мониторингирования гликемии для оценки эффективности проводимой терапии у лиц с MODY-диабетом

А.К. Овсянникова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9669-745X, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

М.В. Рябец², ORCID: 0000-0001-5319-5428, e-mail: marina_5.95@mail.ru

О.Д. Рymar¹, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

Резюме

В клинической практике врача-эндокринолога верификация типа сахарного диабета у лиц молодого возраста имеет высокую клиническую значимость, так как от этого зависит назначение лечения: от коррекции углеводного обмена рациональным питанием до назначения пероральных сахароснижающих препаратов и инсулинотерапии. В свою очередь, выбранная терапия оказывает значительное влияние на качество жизни пациента.

При наиболее распространенных типах сахарного диабета у лиц молодого возраста назначение терапии не вызывает сомнений, так, при сахарном диабете 1-го типа наблюдается абсолютная потребность во введении экзогенного инсулина, а при 2-м типе патогенетически обосновано назначение метформина. При более редких формах сахарного диабета, к которым относится MODY, в большинстве случаев рекомендуются препараты сульфонилмочевины, а о действии более новых классов (ингибиторов ДПП4, SGLT2, агонистов ГПП1) при моногенных формах имеются немногочисленные противоречивые данные. С помощью метода непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ) и показателей вариабельности гликемии можно определить эффективность различных классов сахароснижающих препаратов при редких типах сахарного диабета, что поможет практикующим врачам при выборе терапии.

В литературе описаны единичные исследования с применением НМГ у данной группы пациентов. В Турции НМГ проводилось 8 пациентам с GCK-MODY; показано, что у 50% пациентов значения глюкозы в течение суток превышали нормальные диапазоны. Итальянские ученые провели исследование, в котором диагностировали вариабельность гликемии, в частности эпизоды гипогликемии, у пациентов с HNF4A-MODY-диабетом (MODY1) с помощью НМГ. Клиническое последствие эпизодов бессимптомной гипогликемии в когорте MODY остается неизвестным. Диагностирование преобладания гипергликемии натощак или постпрандиальной, определение гипогликемий могут помочь в назначении патогенетической терапии и повышении качества жизни лиц с диагнозом «MODY-диабет».

Ключевые слова: MODY-диабет, непрерывное мониторингирование глюкозы, вариабельность гликемии, сахароснижающие препараты, гликемия, мутации

Благодарности. Исследовательская работа проведена в рамках бюджетной темы № ГЗ №AAAA-A17-117112850280-2.

Для цитирования: Овсянникова А.К., Рябец М.В., Рymar О.Д. Возможности использования непрерывного мониторингирования гликемии для оценки эффективности проводимой терапии у лиц с MODY-диабетом. *Медицинский совет.* 2020;(7):26–31. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-26-31.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using continuous glycemic monitoring to assess the effectiveness of therapy in patients with MODY-diabetes

Alla K. Ovsyannikova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9669-745X, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Marina V. Ryabets², ORCID: 0000-0001-5319-5428, e-mail: marina_5.95@mail.ru

Oksana D. Rymar¹, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyy prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Verification of the type of diabetes mellitus in young people is of high clinical significance in the clinical practice since the purpose of treatment depends on this: from the correction of carbohydrate metabolism by a rational diet to the administration of oral hypoglycemic drugs and insulin therapy. The chosen therapy has a significant impact on the quality of life of the patient.

With the most common types of diabetes in young people the appointment of therapy is not in doubt, since with type 1 diabetes mellitus there is an absolute need for the maintenance of exogenous insulin, and with type 2 the administration of metformin is pathogenetically substantiated. In more rare forms of diabetes which MODY belongs to sulfonylurea preparations are recommended in most cases and there are few conflicting data on the effects of newer classes (DPP4, SGLT2 inhibitors, GLP1 agonists) with monogenic forms. Using the method of continuous monitoring of glucose (CGMS) and glycemic variability indicators it is

possible to determine the effectiveness of various classes of sugar-lowering drugs for rare types of diabetes mellitus which will help practitioners in choosing therapy.

In the literature single studies using CGMS have been described in this group of patients. In Turkey CGMS was performed for 8 patients with GCK-MODY; it was shown that in 50% of patients the glucose values during the day exceeded the normal ranges. Italian scientists conducted a study in which they diagnosed glycemic variability, in particular episodes of hypoglycemia, in patients with HNF4A-MODY diabetes (MODY1) using CGMS. The clinical consequence of episodes of asymptomatic hypoglycemia in the MODY cohort remains unknown. Diagnosing the predominance of fasting or postprandial hyperglycemia, the determination of hypoglycemia can help in the appointment of pathogenetic therapy and improve the quality of life of people diagnosed with MODY-diabetes.

Keywords: MODY-diabetes, continuous glucose monitoring, glycemic variability, sugar-lowering drugs, glycemia, mutations

Acknowledgments. The research was carried out within the framework of the budget theme on the state task number AAAA-A17-117112850280-2.

For citation: Ovsyannikova A.K., Ryabets M.V., Rymar O.D. Possibilities of using continuous glycemic monitoring to assess the effectiveness of therapy in patients with MODY-diabetes. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):26–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-26-31.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это хроническое неинфекционное заболевание, распространенность которого в мире растет с каждым годом и за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза [1]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2045 г. СД будут страдать 629 млн человек, и наблюдается тенденция к «омолаживанию» данной нозологии. В клинической практике врача-эндокринолога очень важно своевременно верифицировать тип сахарного диабета у пациентов молодого возраста, так как именно в этой возрастной группе может определяться сахарный диабет 1-го типа (СД1), сахарный диабет 2-го типа (СД2), LADA-диабет и моногенные формы, которые являются результатом генетических мутаций. К моногенным формам относится «сахарный диабет взрослого типа у молодых» (Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY-диабет) [2]. MODY-диабет – это гетерогенный тип сахарного диабета, в его основе лежат мутации различных генов, которые приводят к дисфункции β -клеток и наследуются аутосомно-доминантно. В настоящее время известно 14 генов, обуславливающих развитие MODY-диабета. В Великобритании, Норвегии, Германии, а также некоторых азиатских странах наиболее часто встречается мутация *HNF-1 α* (MODY3), составляя более 60% всех случаев MODY [3, 4]. Мутации в гене глюкокиназы (GCK-MODY или MODY2) имеют наибольшую распространенность в Италии и Франции. На долю остальных известных генов приходится менее 10% [5–7]. В России MODY2 и MODY3 также являются наиболее частыми вариантами [8, 9]. По данным исследователей, у 5% всех пациентов с СД 2-го типа в РФ тип диагностирован неправильно, а они имеют моногенные формы диабета [5, 10].

Диагноз MODY должен быть заподозрен у молодых пациентов с нормальной массой тела, сохраненной секрецией β -клеток, отсутствием антител и при наличии гипергликемии в двух или более поколениях среди родственников пробанда [11, 12]. Верификация MODY и его подтипов представляет высокую клиническую значимость, так как от подтипа MODY-диабета зависит тактика лечения пациента: от коррекции нарушений углеводного обмена рациональ-

ным питанием до лечения пероральными сахароснижающими препаратами и инсулинотерапии [13–16]. При MODY3 и некоторых других подтипах в большинстве случаев рекомендуются препараты сульфонилмочевины, а о действии более новых классов (ингибиторов ДПП4, SGLT2, агонистов ГПП1) имеются немногочисленные противоречивые данные. С помощью метода непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), или Continuous Glucose Monitoring System (CGMS), можно определить эффективность различных классов сахароснижающих препаратов при редких типах сахарного диабета, что поможет практикующим врачам при назначении терапии.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ

Первая непрерывная система мониторинга глюкозы была выпущена Medtronic MiniMed в 1999 г. В настоящее время аббревиатура CGMS относится ко всем приборам, способным измерять уровень глюкозы в интерстициальной жидкости подкожно-жировой клетчатки достаточно часто (обычно каждые 5 мин) в течение длительного времени (как правило, 3–7 дней).

Расшифровка данных с приборов для НМГ позволяет проанализировать колебания уровня глюкозы после еды, во время физических нагрузок, выявить феномен утренней гипергликемии, эпизоды гипогликемии (в том числе ночной и бессимптомной). Системы для непрерывного мониторинга гликемии находят свое применение во многих областях медицины. Так, исследователи из Франции стремились оценить вариабельность глюкозы после бариатрической операции посредством непрерывного мониторинга глюкозы. CGMS было использовано для двенадцати пациентов с клиническим подозрением на гипогликемию после перенесенной операции в течение семи дней. Для исследования был проведен мониторинг с помощью устройства «iProTM2 ЦГМ» («Медтроник», «Нортридж», Калифорния) у всех пациентов. По результатам исследования были сделаны выводы о том, что изменчивость глюкозы преувеличена после бариатрической хирургии, вариабельность гликемии оказалась незначительной [17].

Также было обнаружено, что использование НМГ безопасно и эффективно для диагностики уровня гликемии у женщин с гестационным СД (ГСД). Женщины с ГСД имеют высокие риски осложнений как для матери, так и для плода, особенно если показатели углеводного обмена не достигают целевых значений. Эти риски включают в себя потерю плода, врожденные аномалии, макросомию, преэклампсию и эклампсию, гипогликемию новорожденных, повышают у таких женщин частоту родоразрешения путем кесарева сечения. В связи с этим Американская ассоциация диабета (ADA) рекомендует жесткий гликемический контроль во время беременности. Одним из инструментов, который может помочь достичь оптимального гликемического контроля во время беременности, является постоянный мониторинг глюкозы. Использование НМГ в сочетании с непрерывной подкожной инсулиновой инфузионной терапией при беременности, осложненной диабетом, может улучшить результаты инсулинотерапии [18].

НМГ может быть эффективно использовано в диагностике нейроэндокринных заболеваний, в частности инсулиномы. Инсулинома – это нейроэндокринная опухоль, в 95–99% случаев локализуемая в поджелудочной железе и секретирующая инсулин. Инсулиномы являются достаточно редкими опухолями, выявляющиеся с частотой 1–3 случая на 1 000 000 населения в год. Клинические проявления инсулиномы обусловлены ее гормональной активностью. Повышенная секреция инсулина обусловлена избыточным его синтезом в опухоли, в результате у пациента обнаруживаются гипогликемические симптомы [19]. Ученые из Китая для диагностики инсулиномы использовали систему непрерывного мониторинга глюкозы и сделали вывод о том, что данные НМГ действительно могут быть полезны для определения инсулиномы [20].

Таким образом, НМГ может быть ценным диагностическим инструментом и играть важную роль в диагностике гипо- и гипергликемии, оценке ответа на лечение больных диетой, медикаментозной терапией или хирургическим вмешательством [17]. Детальный анализ индексов variability гликемии, полученных по результатам НМГ, рассчитанных с использованием специализированных программ и калькуляторов, может помочь сделать вывод о variability гликемии у конкретного пациента в течение нескольких суток, а также определить адекватность проводимой терапии и при необходимости сформулировать индивидуальные рекомендации по ее коррекции [21–23].

Основные индексы для оценки variability гликемии:

BG (Blood glucose) – среднее значение гликемии за все время исследования;

SD (Standart Deviation) – отражает стандартное отклонение;

M – value (значение M) – отражает качество контроля гликемии;

MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excurtion) – показывает среднюю амплитуду колебаний гликемии;

CONGA (Continuous Overlapping Net Glycemic Action) – индекс длительного повышения гликемии;

MAG (Mean Absolut Glucose) – оценка скорости изменения уровня глюкозы;

HbGI (Hight Blood Glucose Index) – индекс риска гипергликемии;

LBGI (Low Blood Glucose Index) – индекс риска гипогликемии;

Индекс ADRR (Average Daily Rick Range) – среднее значение рисков гипо/гипергликемии.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ГЛИКЕМИИ ПРИ MODY-ДИАБЕТЕ

К настоящему моменту данные о состоянии углеводного обмена у лиц с MODY получены на основании определения гликемии натощак и постпрандиальной. Тип гипергликемии (натощак или постпрандиальная) у пациентов с MODY ассоциирован с расположением мутации в определенном гене. Несмотря на то, что при GCK-MODY нарушена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия натощак обычно умеренная [24–26]. Тем не менее нарушения углеводного обмена у носителей мутаций присутствуют с рождения, могут быть выявлены уже в первые годы жизни и практически у всех – к завершению полового развития [27]. Выраженность гипергликемии натощак прогрессирует очень медленно и обычно достигает уровня 6,7 ммоль/л и выше только в среднем возрасте. Поэтому у лиц с GCK-MODY редко возникает необходимость в лечении, а целевые показатели углеводного обмена достигаются рациональным питанием [28, 29].

Развитие HNF1A-MODY (MODY3) связано с мутациями в гене *HNF1A*. В β -клетках поджелудочной железы этот фактор играет важную роль в транскрипции генов, участвующих в секреции инсулина, транспорте и метаболизме глюкозы (GLUT2), транспорте аминокислот, а также синтезе нескольких митохондриальных ферментов, так или иначе связанных с синтезом инсулина [30]. Как следствие, нарушается секреция инсулина и превалирует постпрандиальная гипергликемия, поэтому определяется высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины, реакция на которые в четыре раза выше, чем при СД 2-го типа [31].

Недавние исследования показали эффективность в лечении пациентов с HNF1A-MODY агонистами ГПП-1 (лираглутидом), которые вызывали такое же снижение постпрандиальной гликемии, как при терапии глимепиридом, но при этом гипогликемии определялись в 10 раз реже [32]. В клинических случаях также упоминается эффективность ингибиторов ДПП-4 [33]. Katra et al. описали успешное добавление глиптинов (вилдаглиптина и ситаглиптина соответственно) к терапии пациентов с HNF1A-MODY, которые получали комбинации инсулина с гликлазидом и инсулина с метформином [34]. Эта терапия была связана не только с улучшением гликемического контроля, но также с улучшением функции β -клеток. У пациентов с HNF1A-MODY определяется нормальная секреция инкретинового гормона, но эффект инкретина был уменьшен. Это предполагает потенциальное снижение чувствительности инкретина, возможно, из-за дисфункции β -клеток этих пациентов. В то же время у пациентов с HNF1A-MODY определяется повышенная активность дипептидилпептидазы-4 и значительная постпрандиальная гиперглюкагонемия [35, 36].

С осторожностью назначаются ингибиторы SGLT2, так как при мутации в гене HNF1A снижен почечный порог для глюкозы и назначение данного класса препаратов может вызвать дегидратацию и урогенитальную инфекцию [37]. По данным J. Hohendorff et al., снижение HbA1c у пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY при терапии ингибиторами SGLT2 меньше, чем у лиц с СД2, тогда как глюкозурия выше [38].

В литературе описаны единичные исследования с применением НМГ у данной группы пациентов. В Турции НМГ проводилось восьми пациентам с GCK-MODY, у которых гликированный гемоглобин не превышал 7%. Показано, что у 50% пациентов значения глюкозы в течение суток превышали нормальные диапазоны. Таким образом, хотя при втором подтипе MODY наблюдается невысокий уровень глюкозы, он все равно требует коррекции (рекомендации по питанию и образу жизни) [39]. Итальянские ученые провели исследование, в котором диагностировали вариабельность гликемии, в частности эпизоды гипогликемии, у пациентов с HNF4A-MODY-диабетом (MODY1) с помощью НМГ. Было включено 14 пациентов, средний возраст которых составлял 21 год. Данной группе пациентов был установлен прибор CGMS на 72 ч.

Были выявлены эпизоды бессимптомной гипогликемии в группе пациентов с HNF4A-MODY, которые не были обусловлены отсутствием еды или физической нагрузкой. Клиническое последствие эпизодов бессимптомной гипогликемии в когорте MODY остается неизвестным [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильная диагностика типа сахарного диабета, в том числе идентификация MODY-диабета, является актуальным аспектом в эндокринологии. Диагностирование преобладания гипергликемии натощак или постпрандиальной, определение гипогликемий могут помочь в назначении патогенетической терапии и повышении качества жизни лиц с диагнозом «MODY-диабет». В России исследования с использованием НМГ у пациентов с MODY-диабетом и определение особенностей индексов вариабельности гликемии не проводились, что обуславливает высокую значимость для дальнейшего изучения эффективности данного метода у лиц с моногенными формами СД.

Поступила / Received 30.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2020

Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып. *Сахарный диабет*. 2017;20(15). doi: 10.14341/DM2017158.
- Ovsyannikova A.K., Rymar O.D., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Shakhshneider E.V., Orlov P.S. et al. A case of maturity onset diabetes of the young (MODY3) in a family with a novel HNF1A gene mutation in five generations. *Diabetes therapy*. 2018;9(1):413–420. doi: 10.1007/s13300-017-0350-8.
- Kleinberger J.W., Pollin T.I. Undiagnosed MODY: Time for action. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):110. doi: 10.1007/s11892-015-0681-7.
- Shields B.M., Hicks S., Shepherd M.H., Colclough K., Hattersley A.T., Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504–2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
- Овсянникова А.К. Генетические характеристики диабета MODY 2 в Сибири. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013;33(5):74–77. Режим доступа: http://sibmed.net/article.php?lang=eng&id_article=240.
- Rubio-Cabezas O., Hattersley A.T., Njolstad P.R., Mlynarski W., Ellard S., White N. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(20):47–64. doi: 10.1111/pedi.12192.
- Nyunt O., Wu J.Y., McGown I.N., Harris M., Huynh T., Leong G.M. et al. Investigating Maturity Onset Diabetes of the Young. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(2):67–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565026-investigating-maturity-onset-diabetes-of-the-young/>
- Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., Петров В.М., Васильев Е.В., Тюльпаков А.Н., Дедов И.И. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах GCK, HNF1A, HNF4A. *World Journal of Personalized Medicine*. 2017;1(1):40–48. doi: 10.14341/WJPM9298.
- Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Майоров А.Ю., Кошарова Е.О. Петеркова В.А., Дедов И.И. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(5):14–25. doi: 10.14341/probl201561514-25.
- Covantev S., Chiriac A., Perculeac L., Zozina V. Maturity onset diabetes of the young: Diagnosis and treatment options. *Russian Open Medical Journal*. 2016;5(4):e0402. doi: 10.15275/rusomj.2016.0402.
- Heuvel-Borsboom H., Valk H.W., Losekoot M., Westerink J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2016;74(5):193–200. Available at: <http://www.njmsonline.nl/getpdf.php?id=1716>.
- Воевода М.И., Шахтштейн Е.В., Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Воропаева О.Д., Ивановский Д.Е. и др. Молекулярная генетика и клиника MODY диабета. Новосибирск: Изд-во СО РАН; 2017. 164 с. Режим доступа: <https://www.sibran.ru/catalog/BIO/169543>.
- Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Емельянов А.О., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Гришина Д.П. Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(1):81–86. doi: 10.15690/vramn.v67i1.115.
- Brunerova L., Rahelić D., Ceriello A., Broz J. Use of oral antidiabetic drugs in the treatment of maturity-onset diabetes of the young: A mini review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(1):e2940. doi: 10.1002/dmrr.2940.
- Raile K., Schober E., Konrad K., Thon A., Grulich-Henn J., Meissner T. et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY). *Diabet Med*. 2015;32(4):526–530. doi: 10.1111/dme.12662.
- Laver T.W., Colclough K., Shepherd M., Patel K., Houghton J.A.L., Dusatkova P. et al. The common p.R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes. *Diabetes*. 2016;65(10):3212–3217. doi: 10.2337/db16-0628.
- Kusunoki E., Hidenori K., Kusano M., Teranishi R., Shibuya H., Okada T. Continuous Interstitial Subcutaneous Fluid Glucose (ISFG) Measurement during Pre- and Intraoperative Periods for Highly Invasive Surgery. *Masui*. 2016;65(3):281–287. (In Japanese) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27097509>.
- Polksy S., Garcetti R. CGM, Pregnancy, and Remote Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S3):S49–S59. doi: 10.1089/dia.2017.0023.
- Кривко А.А., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Трошина Е.А., Дедов И.И. Современные технологии в диагностике и лечении инсулинозависимого сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(5):36–41. doi: 10.14341/probl20135936-41.
- Gu W., Liu Y., Liu H., Yang G., Guo Q., Du J. et al. Characteristics of Glucose Metabolism Indexes and Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in Patients with Insulinoma. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:17. doi: 10.1186/s13098-017-0215-3.
- Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Новосибирск: ИПЦ НГУ; 2016. 251 с.
- Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет*. 2014;17(2):76–82. doi: 10.14341/DM2014276-82.
- Klimontov V.V., Myakina N.E. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(2):119–124. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.023.
- Tang L., Ye H., Hong Q., Wang L., Wang Q., Wang H. et al. Elevated CpG island methylation of GSK gene predicts the risk of type 2 diabetes in Chinese males. *Gene*. 2014;547(2):329–333. doi: 10.1016/j.gene.2014.06.062.
- Negahdar M., Aukrust I., Molnes J., Solheim M.H., Johansson B.B., Sagen J.V. et al. GSK-MODY diabetes as a protein misfolding disease: the mutation R275C promotes protein misfolding, self-association and cellular degra-

- dition. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):55–65. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.020.
26. Thanabalasingham G, Kaur K, Talbot F, Colclough K, Mathews A, Taylor J. et al. Atypical phenotype associated with reported GCK exon 10 deletions: clinical judgement is needed alongside appropriate genetic investigations. *Diabet Med*. 2013;30(8):e233–e238. doi: 10.1111/dme.12210.
 27. Steele A.M., Wensley K.J., Ellard S., Murphy R., Shepherd M., Colclough K. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: Observational case control studies. *Plos One*. 2013;8(6):e65326. doi: 10.1371/journal.pone.0065326.
 28. Lachance C.-H. Practical Aspects of Monogenic Diabetes: A Clinical Point of View. *Can J Diabetes*. 2016;40(5):368–375. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.11.004.
 29. Timsit J., Saint-Martin C., Dubois-Laforge D., Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes*. 2016;40(5):455–461. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.12.005.
 30. Pihoker C., Gilliam L., Ellard S., Dabelea D., Davis C., Dolan L.M. et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the search for diabetes in youth. *JCEM*. 2013;98(10):4055–4062. doi: 10.1210/jc.2013.1279.
 31. Pearson E.R., Starkey B.J., Powell R.J., Gribble F., Clark P.M., Hattersley A.T. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14571-0.
 32. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., Pedersen O., Faber J., Holst J.J. et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: A double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1797–1805. doi: 10.2337/dc13-3007.
 33. Lumb A.N., Gullen I.W. Treatment of HNF1A-MODY with the DPP-4 inhibitor sitagliptin(1). *Diabet Med*. 2009;26(2):189–190. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02645.x.
 34. Katra B., Klupa T., Skupien J., Szopa M., Nowak N., Borowiec M. et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients – report of two cases. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(4):313–316. doi: 10.1089/dia.2009.0159.
 35. Østoft S.H. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young – pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Dan Med J*. 2015;62(9):B4860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324089>.
 36. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., Hartmann B., Pedersen O., Holst J.J. et al. Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(2):205–215. doi: 10.1530/EJE-15-0070.
 37. Stride A., Ellard S., Clark P., Shakespeare L., Slzmann M., Shepherd M. et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751–1756. doi: 10.2337/diacare.28.7.1751.
 38. Hohendorf J., Szopa M., Skupien J. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017;57(2):272–279. doi: 10.1007/s12020-017-1341-2.
 39. Tatli Z.U., Direk G., Hepokur M., Hatipoğlu N., Akin L., Kendirci M., Kurtoglu S. Continuous Glucose Monitoring Results of Our Cases with MODY Type 2 Diabetes. *ESPE Abstracts*. 2018;89:P3-P124. Available at: <http://abstracts.eurospe.org/hrp/0089/hrp0089p3-p124>.
 40. Bacon S., Kythar M.P., Condron E.M., Vizzard N., Burke M., Byrne M.M. Prolonged Episodes of Hypoglycaemia in HNF4A-MODY Mutation Carriers with IGT: Evidence of Persistent Hyperinsulinism into Early Adulthood. *Acta Diabetologica*. 2016;53:965–972. doi: 10.1007/s00592-016-0890-9.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.) Standards of specialized diabetes care. 8th ed. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(15). (In Russ.) doi: 10.14341/DM2017158.
2. Ovsyannikova A.K., Rymar O.D., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Shakhshneider E.V., Orlov P.S. et al. A case of maturity onset diabetes of the young (MODY3) in a family with a novel HNF1A gene mutation in five generations. *Diabetes therapy*. 2018;9(1):413–420. doi: 10.1007/s13300-017-0350-8.
3. Kleinberger J.W., Pollin T.I. Undiagnosed MODY: Time for action. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):110. doi: 10.1007/s11892-015-0681-7.
4. Shields B.M., Hicks S., Shepherd M.H., Colclough K., Hattersley A.T., Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504–2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
5. Ovsyannikova A.K. The genetic characteristics of MODY 2 diabetes in Siberia. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;33(5):74–77. (In Russ.) Available at: http://sibmed.net/article.php?lang=eng&id_article=240.
6. Rubio-Cabezas O., Hattersley A.T., Njølstad P.R., Mlynarski W., Ellard S., White N. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(20):47–64. doi: 10.1111/pedi.12192.
7. Nyunt O., Wu J.Y., McGown I.N., Harris M., Huynh T., Leong G.M. et al. Investigating Maturity Onset Diabetes of the Young. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(2):67–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565026-investigating-maturity-onset-diabetes-of-the-young/>
8. Zubkova N.A., Gioeva O.A., Tikhonovich Y.V., Petrov V.M., Vasil'ev E.V., Tyul'pakov A.N., Dedov I.I. Genotype-based personalized correction of glycemic control in patients with MODY due to mutations in GCK, HNF1A and HNF4A genes. *World Journal of Personalized Medicine = World Journal of Personalized Medicine*. 2017;1(1):40–48. (In Russ.) doi: 10.14341/WJPM9298.
9. Kuraeva T.L., Sechko E.A., Zilberman L.I., Ivanova O.N., Mayorov A.Yu., Koksharova E.O., Peterkova V.A., Dedov I.I. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):14–25. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201561514-25.
10. Covantev S., Chiriac A., Perciuleac L., Zozina V. Maturity onset diabetes of the young: Diagnosis and treatment options. *Russian Open Medical Journal*. 2016;5(4):e0402. doi: 10.15275/rusomj.2016.0402.
11. Heuvel-Borsboom H., Valk H.W., Losekoot M., Westerink J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2016;74(5):193–200. Available at: <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1716>.
12. Voevoda M.I., Shakhshneyder E.V., Rymar O.D., Ovsyannikova A.K., Voropaeva O.D., Ivanoshchuk D.E. et al. *Molecular genetics and clinical findings of MODY diabetes*. Novosibirsk: Publishing House SB RAS; 2017. 164 p. (In Russ.) Available at: <https://www.sibran.ru/catalog/BIO/169543/>
13. Peterkova V.A., Kuraeva T.L., Prokofev S.A., Emelyanov A.O., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Grishina D.P. Molecular genetics and clinical aspects of monogenic Diabetes Mellitus. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(1):81–86. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v67i1.115.
14. Brunerova L., Rahelić D., Cieriello A., Broz J. Use of oral antidiabetic drugs in the treatment of maturity-onset diabetes of the young: A mini review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(1):e2940. doi: 10.1002/dmrr.2940.
15. Raile K., Schober E., Konrad K., Thon A., Grulich-Henn J., Meissner T. et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY). *Diabet Med*. 2015;32(4):526–530. doi: 10.1111/dme.12662.
16. Laver T.W., Colclough K., Shepherd M., Patel K., Houghton J.A.L., Dusatkova P. et al. The common p.R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes. *Diabetes*. 2016;65(10):3212–3217. doi: 10.2337/db16-0628.
17. Kusunoki E., Hidenori K., Kusano M., Teranishi R., Shibuya H., Okada T. Continuous Interstitial Subcutaneous Fluid Glucose (ISFG) Measurement during Pre- and Intraoperative Periods for Highly Invasive Surgery. *Masui*. 2016;65(3):281–287. (In Japanese) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27097509>.
18. Kusunoki E., Hidenori K., Kusano M., Teranishi R., Shibuya H., Okada T. Continuous Interstitial Subcutaneous Fluid Glucose (ISFG) Measurement during Pre- and Intraoperative Periods for Highly Invasive Surgery. *Masui*. 2016;65(3):281–287. (In Japanese) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27097509>.
19. Krivko A.A., Melnichenko G.A., Kuznetsov N.S., Troshina E.A., Dedov I.I. Modern technologies for diagnostics and treatment of insulinoma. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2013;59(5):36–41. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201359536-41.
20. Gu W., Liu Y., Liu H., Yang G., Guo Q., Du J. et al. Characteristics of Glucose Metabolism Indexes and Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in Patients with Insulinoma. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:17. doi: 10.1186/s13098-017-0215-3.
21. Klimontov V.V., Myakina N.E. *Glycemia variability in diabetes mellitus*. Novosibirsk: PPC NSU; 2016. 251 p. (In Russ.)
22. Klimontov V.V., Myakina N.E. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2014;17(2):76–82. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2014276-82.
23. Klimontov V.V., Myakina N.E. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(2):119–124. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.023.

24. Tang L., Ye H., Hong Q., Wang L., Wang Q., Wang H. et al. Elevated CpG island methylation of GCK gene predicts the risk of type 2 diabetes in Chinese males. *Gene*. 2014;547(2):329–333. doi: 10.1016/j.gene.2014.06.062.
25. Negahdar M., Aukrust I., Molnes J., Solheim M.H., Johansson B.B., Sagen J.V. et al. GCK-MODY diabetes as a protein misfolding disease: the mutation R275C promotes protein misfolding, self-association and cellular degradation. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):55–65. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.020.
26. Thanabalasingham G., Kaur K., Talbot F., Colclough K., Mathews A., Taylor J. et al. Atypical phenotype associated with reported GCK exon 10 deletions: clinical judgement is needed alongside appropriate genetic investigations. *Diabet Med*. 2013;30(8):e233–e238. doi: 10.1111/dme.12210.
27. Steele A.M., Wensley K.J., Ellard S., Murphy R., Shepherd M., Colclough K. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: Observational case control studies. *Plos One*. 2013;8(6):e65326. doi: 10.1371/journal.pone.0065326.
28. Lachance C.-H. Practical Aspects of Monogenic Diabetes: A Clinical Point of View. *Can J Diabetes*. 2016;40(5):368–375. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.11.004.
29. Timsit J., Saint-Martin C., Dubois-Laforge D., Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes*. 2016;40(5):455–461. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.12.005.
30. Pihoker C., Gilliam L., Ellard S., Dabelea D., Davis C., Dolan L.M. et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the search for diabetes in youth. *JCEM*. 2013;98(10):4055–4062. doi: 10.1210/jc.2013-1279.
31. Pearson E.R., Starkey B.J., Powell R.J., Gribble F., Clark P.M., Hattersley A.T. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14571-0.
32. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., Pedersen O., Faber J., Holst J.J. et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: A double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1797–1805. doi: 10.2337/dc13-3007.
33. Lumb A.N., Gallen I.W. Treatment of HNF1-alpha MODY with the DPP-4 inhibitor sitagliptin(1). *Diabet Med*. 2009;26(2):189–190. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02645.x.
34. Katra B., Klupa T., Skupien J., Szopa M., Nowak N., Borowiec M. et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients – report of two cases. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(4):313–316. doi: 10.1089/dia.2009.0159.
35. Østoft S.H. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young – pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Dan Med J*. 2015;62(9):B4860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324089>.
36. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., Hartmann B., Pedersen O., Holst J.J. et al. Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(2):205–215. doi: 10.1530/EJE-15-0070.
37. Stride A., Ellard S., Clark P., Shakespeare L., Slzmann M., Shepherd M. et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751–1756. doi: 10.2337/diacare.28.7.1751.
38. Hohendorf J., Szopa M., Skupien J. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017;57(2):272–279. doi: 10.1007/s12020-017-1341-2.
39. Tatli Z.U., Direk G., Hepokur M., Hatipoğlu N., Akin L., Kendirci M., Kurtoglu S. Continuous Glucose Monitoring Results of Our Cases with MODY Type 2 Diabetes. *ESPE Abstracts*. 2018;89:P3-P124. Available at: <http://abstracts.eurospe.org/hrp/0089/hrp0089p3-p124>.
40. Bacon S., Kythar M.P., Condron E.M., Vizzard N., Burke M., Byrne M.M. Prolonged Episodes of Hypoglycaemia in HNF4A-MODY Mutation Carriers with IGT. Evidence of Persistent Hyperinsulinism into Early Adulthood. *Acta Diabetologica*. 2016;53:965–972. doi: 10.1007/s00592-016-0890-9.

Информация об авторах:

Овсянникова Алла Константиновна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Боготкова, д. 175/1; e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Рябец Марина Владимировна, ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; e-mail: marina_5.95@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., заведующая лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Боготкова, д. 175/1; e-mail: orymar23@gmail.com

Information about the authors:

Alla K. Ovsyannikova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Population and Prophylactic Research of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Marina V. Ryabets, Resident, State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; e-mail: marina_5.95@mail.ru

Oksana D. Ryamar, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Population and Prophylactic Research of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; e-mail: orymar23@gmail.com

Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа

В.В. Салухов[✉], ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Т.А. Ильинская, ORCID: 0000-0002-7961-4755, e-mail: tany120982@mail.ru

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) тесно ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Новый подход к терапии сахарного диабета 2-го типа, основанный на ингибировании натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), позволяет обеспечивать надежный и инсулинонезависимый гликемический контроль с быстрым преодолением глюкозотоксичности, снижением инсулинорезистентности и одновременным положительным влиянием на массу тела, артериальное давление и другие показатели. Высокая клиническая эффективность ингибиторов SGLT2 при этом характеризуется хорошей безопасностью их применения и минимальным количеством нежелательных явлений. Вместе с этим результаты закончившихся рандомизированных клинических исследований (РКИ) кардиоваскулярной безопасности различных ингибиторов SGLT2 показали, что помимо влияния на факторы риска ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа приводит к кардио- и нефропротективным эффектам. При этом их влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы проявляется тем сильнее, чем более измененным является предшествующий статус сердечно-сосудистых заболеваний пациента, состояние его почечной функции и выраженность альбуминурии. В настоящей статье приведены и проанализированы основные результаты состоявшихся РКИ ингибиторов SGLT2, продемонстрировавших сердечно-сосудистые преимущества, а также обобщены обнадеживающие результаты многоцентровых исследований VERTIS, изучавших различные аспекты использования нового ингибитора SGLT2 эртуглифлозина у пациентов с СД 2-го типа. Показаны данные, свидетельствующие о мощном сахароснижающем действии, вес-редуцирующем и гипотензивном эффектах эртуглифлозина, которые сопоставимы с аналогичными показателями лучших представителей класса. Изложена доказательная база применения препарата в монотерапии и различных комбинациях с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПСПП), а также отмечена высокая безопасность использования эртуглифлозина, соответствующая минимальным нежелательным явлениям, связанным с ингибированием SGLT2. Раскрыт потенциал ингибиторов SGLT2 и его нового представителя эртуглифлозина как многообещающей стратегии лечения пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипергликемия, хроническая сердечная недостаточность, факторы риска, ингибитор SGLT2, эртуглифлозин

Для цитирования: Салухов В.В., Ильинская Т.А. Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2020;(7):32–41. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-32-41.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New SGLT2 inhibitor ertugliflozin: safe and effective in the management of type 2 diabetes

Vladimir V. Salukhov[✉], ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Tatiana A. Ilyinskaya, ORCID: 0000-0002-7961-4755, e-mail: tany120982@mail.ru

S.M. Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is closely associated with the risk of developing cardiovascular complications. A new approach to treatment of T2DM, based on the inhibition of the sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) ensures reliable insulin-independent glycemic control with quick overcome of glucotoxicity, reduction of insulin resistance, and positive effects on body mass, blood pressure and other rates. Besides, pronounced clinical efficacy of SGLT2 inhibitor is marked by its use safety and minimized frequency of adverse events. Along with this, the results of carried-out, randomized clinical studies of cardiovascular safety of different SGLT2 inhibitors showed, that apart from bearing on the risk factors, the inhibition of sodium-glucose cotransporter type 2 leads to cardio- and renoprotective effects. In addition, their influence on cardiovascular and renal outcomes is the stronger the more different the pre-existing status of cardiovascular diseases of the patient is, the condition of his renal function and the severity of albuminuria. This article summarizes the main results of carried-out randomized clinical studies of SGLT2 inhibitors, which demonstrate their cardiovascular advantages and compile encouraging results of multicentered studies VERTIS, examining different aspects of the use of the ertugliflozin SGLT2 inhibitor in patients with type 2 diabetes. There is data provided demonstrating a powerful glucose-lowering, body-mass lowering and hypotensive impacts of ertugliflozin comparable to the same performance of the best representatives of the class. This article describes an evidence base of the use of the drug in monotherapy and its ability to be combined with other oral hypoglycemic agents and highlights a high level of safety of the use of ertugliflozin corresponding to minimized frequency of adverse outcomes of SGLT2 inhibition and so the potential of SGLT2 inhibitors as a new promising class for the treatment of patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease is revealed.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, chronic heart failure, risk factors, SGLT2 inhibitor, ertugliflozin

For citation: Salukhov V.V., Ilyinskaya T.A. New SGLT2 inhibitor ertugliflozin: safe and effective in the management of type 2 diabetes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):32–41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-32-41.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — хроническое прогрессирующее, социально значимое заболевание, характеризующееся многофакторностью звеньев патогенеза. Учитывая неослабевающую актуальность данной патологии, поиск ученых направлен на изучение новых подходов к управлению СД 2-го типа, которые позволят более эффективно и комплексно не только влиять на течение заболевания, но и замедлять его прогрессирование. Патогенез СД 2-го типа многогранен, следовательно, и его лечение также является сложной многоступенчатой задачей [1]. Сегодня арсенал сахароснижающей терапии включает в себя более 10 классов препаратов и несколько новых классов, которые в настоящее время проходят разные этапы клинических испытаний. Тем не менее лекарственная терапия СД 2-го типа остается недостаточно эффективной и безопасной, требует постоянного совершенствования и созидательной работы по созданию новых классов препаратов.

СД 2-го типа в значительной степени ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и является фактором риска сердечной недостаточности (СН). Известно, что пациенты с сахарным диабетом госпитализируются с СН примерно в четыре раза чаще, чем при его отсутствии. Многолетние исследования по изучению влияния факторов риска на кардиальный прогноз показывают, что СД 2-го типа ассоциируется с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений, а комбинация СД 2-го типа и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) связана с четырехкратным увеличением кардиоваскулярного риска по сравнению с пациентами без СД 2-го типа или ИМ [2]. С другой стороны, еще одним грозным предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза является диабетическая нефропатия (ДН), которая приводит к снижению клубочковой фильтрации и является основной причиной развития терминальной почечной недостаточности (ТПН), которая существенно сокращает продолжительность жизни больных СД 2-го типа. В крупных популяционных исследованиях (ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESS-HF и др.) было отмечено, что сочетание СД 2-го типа и диабетической нефропатии повышает частоту сердечно-сосудистых событий, что по риску осложнений позволяет признать последнюю эквивалентом ишемической болезни сердца [3, 4].

Таким образом, в настоящий момент к созданию новых классов сахароснижающих препаратов для лечения СД 2-го типа предъявляются только самые строгие требования кардиоренальной безопасности. Очевидно, что помимо сахароснижающей эффективности мишенью современной терапии должны стать различные патогенетические звенья кардионефрометаболических взаимодействий при СД 2-го типа. А между тем большинство широко применяемых в мире сахароснижающих средств имеют серьезные побочные эффекты. Так, группа тиазолидиндионов ассоциирована с увеличением веса и частоты госпитализаций по поводу СН. К тому же, как было отмечено в исследовании RECORD, помимо этого, в некоторых подгруппах у пациентов на фоне приема росиглитазона состоялось увеличение сер-

дечно-сосудистой смертности. Препараты сульфонилмочевинны способствуют увеличению веса и имеют высокий риск развития гипогликемии, которая является самостоятельным предиктором инфаркта миокарда и инсульта, что нашло свое косвенное подтверждение в исследовании TOSCA.IT, показавшем, что препараты сульфонилмочевинны имели схожую частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с пиоглитазоном (1,5/100 пациентов-лет для обеих групп, соотношение риска ЧСС = 0,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–1,26, $p = 0,79$) [5].

Ингибиторы ДПП-4, продемонстрировав в крупномасштабных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) нейтральность во влиянии на атеросклеротические сердечно-сосудистые события, в случае саксаглиптина и отчасти алоглиптина, сформировали осторожность в отношении связи их применения с повышением частоты госпитализаций по поводу СН у больных СД2.

Таким образом, клиническая диабетология постепенно сформировала запрос на такую противодиабетическую терапию, которая отвечает всем требованиям кардиоваскулярной безопасности, но при хорошей сахароснижающей эффективности не вызывает гипогликемии, снижает вес и обладает кардио- и нефропротективным потенциалом [6]. Сегодня таким инновационным классом препаратов, в равной степени демонстрирующих позитивное влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных СД 2-го типа, являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Это стало очевидным после появления в 2015 г. революционных результатов исследования EMPA-REG OUTCOME, в котором эмпаглифлозин впервые в современной диабетологии продемонстрировал кардио- и нефропротективные свойства, убедительно снизив у больных СД 2-го типа сердечно-сосудистую и общую смертность, частоту госпитализации по поводу СН и относительный риск (ОР) достижения комбинированной почечной точки [7].

После этого были последовательно представлены результаты еще нескольких исследований кардиоваскулярной безопасности и SGLT2, и/или их ветвей: CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS [8], что позволило войти в реальную клиническую практику еще трем ингибиторам SGLT2: канаглифлозину (Invokana), дапаглифлозину (Farxiga) и эртуглифлозину (Steglatro). Пятый ингибитор SGLT2, ипраглифлозин (Suglat), прошел регистрацию на основании результатов небольших РКИ, шестой, сотаглифлозин (Zynquista), находится на последней стадии крупного клинического исследования, а многочисленные международные консенсусные решения экспертов подтверждают потенциал ингибиторов SGLT2 как нового многообещающего класса для лечения пациентов с СД 2-го типа и установленным ССЗ и/или хронической болезнью почек (ХБП).

ГЛАВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

На настоящий момент завершены 5 крупных рандомизированных клинических исследований препаратов из класса ингибиторов SGLT2 у больных СД 2-го типа: EMPA-REG

OUTCOME, посвященный эмпаглифлозину, CANVAS Program (CANVAS, CANVAS-R) и CREDENCE, в ходе которых оценивался канаглифлозин, и DECLARE-TIMI 58, DAPA HF, изучавшие влияние дапаглифлозина [9–12]. Важно отметить, что в этих РКИ изучались разные когорты пациентов, что затрудняет сопоставление эффективности обсуждаемых препаратов.

Все исследования сравнивали ингибиторы SGLT2 с плацебо. Три из них были спланированы для оценки кардиоваскулярной безопасности у больных с СД 2-го типа (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58) – первичной комбинированной точки (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, кардиоваскулярная смерть). Исследование CREDENCE планировалось по оценке влияния канаглифлозина на время до наступления первичной конечной почечной точки у пациентов с СД 2-го типа и ХБП с высоким уровнем альбуминурии. Интересно задуманное исследование DAPA HF своей целью ставило оценку применения дапаглифлозина у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), с сахарным диабетом 2-го типа или без него.

В результате обсуждаемых исследований у больных на фоне приема эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина были продемонстрированы сердечно-сосудистые преимущества, а в случае применения эмпаглифлозина у больных очень высокого кардиоваскулярного риска произошло достоверное снижение относительного риска общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с плацебо [13].

На фоне приема только эмпаглифлозина и канаглифлозина у больных с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями состоялось статистически значимое снижение ОР развития первичной комбинированной конечной точки – MACE [14]. Вместе с тем в когортах пациентов, имеющих множественные факторы риска и применявших канаглифлозин или дапаглифлозин, отмечено лишь нейтральное влияние этой терапии на частоту достижения MACE [10, 11].

Высокую эффективность в отношении снижения госпитализаций по поводу СН продемонстрировали все обсуждаемые препараты. Однако важно, что по данным субанализов этих исследований снижение госпитализаций по поводу СН на фоне приема ингибиторов SGLT2 наблюдается у пациентов как уже имевших данное заболевание, так и без него [8]. Интересно, что применение дапаглифлозина, не показавшего достоверного влияния на большие атеросклеротические события у более благоприятных пациентов, привело у больных очень высокого кардиоваскулярного риска со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ к значимому снижению частоты сердечно-сосудистой смерти и частоты ухудшения течения СН независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа.

Также в этих РКИ оценивали влияние обсуждаемых препаратов на почечные события [8]. Результаты оценивали по комбинированной почечной точке – возникновению нефропатии или ее прогрессированию (с некоторым варьированием суррогатных критериев). Анализ почечных результатов показывает, что пациенты, принимавшие

эмпаглифлозин, или канаглифлозин, или дапаглифлозин, по сравнению с группой плацебо характеризовались значительно более низким риском возникновения нефропатии или ее ухудшения, что позволяет уверенно отнести ингибиторы SGLT2 к препаратам с нефропротективной эффективностью. Особенно в этом убеждают результаты исследования CREDENCE, включавшего пациентов с высоким уровнем альбуминурии (более 300 мг/г) и в большинстве случаев с ХБП менее 60 мл/мин/1,73 м² [12]. У пациентов со столь скомпрометированной почечной функцией, получавших в течение 2,6 лет канаглифлозин, состоялось снижение на 30% ОР развития первичной конечной точки (удвоение креатинина крови, развившаяся терминальная почечная недостаточность или летальный исход от почечных/кардиоваскулярных причин). Это сопровождалось устойчивым снижением альбуминурии, а также замедлением снижения СКФ по сравнению с плацебо [15].

Таким образом, такие ингибиторы SGLT2, как эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, демонстрируют очевидные кардио- и нефропротективные свойства, с разной эффективностью снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от свойств самой молекулы, предшествующего статуса сердечно-сосудистых заболеваний и состояния почечной функции [16].

Учитывая вышесказанное, закономерно активное внедрение представителей класса ингибиторов SGLT2 в клиническую практику в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими средствами, а появление каждого нового препарата этой группы требует скрупулезного изучения его эффективности и терапевтической безопасности через призму проведенных клинических испытаний. В настоящем обзоре мы рассмотрим доказательную базу применения последнего из одобренных в РФ к использованию ингибитора SGLT2 эртуглифлозина.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ФАРМАКОДИНАМИКИ И РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ЭРТУГЛИФЛОЗИНА

Эртуглифлозин (Steglatro) является новым пероральным, мощным, высокоселективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, разработанным для лечения СД 2-го типа [17]. Эффект препарата является дозозависимым: блокируя обратный захват глюкозы из первичной мочи, он приводит почти к максимальной глюкозурии у пациентов с СД 2-го типа в дозах 5 и 15 мг, обеспечивая 87%-ное и 96%-ное от максимально возможного ингибирование SGLT2 соответственно. Препарат в любой зарегистрированной дозировке одобрен к применению 1 р/сут, независимо от приема пищи, что является дополнительным фактором приверженности пациентов к терапии. Эртуглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450, что позволяет назначать этот препарат одновременно с другими лекарственными средствами.

Высокая селективность препарата очевидна при сравнительной оценке этого показателя с другими ингибиторами SGLT2 (табл. 1).

● **Таблица 1.** Сравнительная оценка ингибирования котранспортеров SGLT1 и 2 среди препаратов класса иSGLT2 [18]

● **Table 1.** Comparative assessment of SGLT1 and 2 inhibition among SGLT2 inhibitors [18]

Активное вещество	IC ₅₀ SGLT2, нмоль/л	IC ₅₀ SGLT1, нмоль/л	Селективность SGLT2/SGLT1
Эмпаглифлозин	3,1	8300	2700
Эртуглифлозин	0,9	1960	2200
Дапаглифлозин	1,2	1400	1200
Ипраглифлозин	7,4	1876	254
Канаглифлозин	4,2	663	160
Сотаглифлозин	1,8	36	20

Примечание: IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования.

В декабре 2017 г. эртуглифлозин был одобрен для лечения взрослых пациентов с СД 2-го типа в США, в январе 2018-го получил положительное заключение Комитета Европейского союза по лекарственным средствам, а 2 декабря 2019-го одобрен к применению в РФ [19]. В Российской Федерации препарат эртуглифлозин (Стиглатра) будет доступен в дозировке 5 мг.

СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ VERTIS: ВЕКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭРТУГЛИФЛОЗИНА, РЕАЛИЗОВАННЫЙ В ВОСЬМИ ЗАВЕРШЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Для оценки эффективности и безопасности эртуглифлозина была намечена и практически полностью реализована масштабная программа исследований III фазы VERTIS, изучавшая применение препарата в максимально полном перечне вариантов фармакотерапии с учетом особых клинических ситуаций (рис. 1).

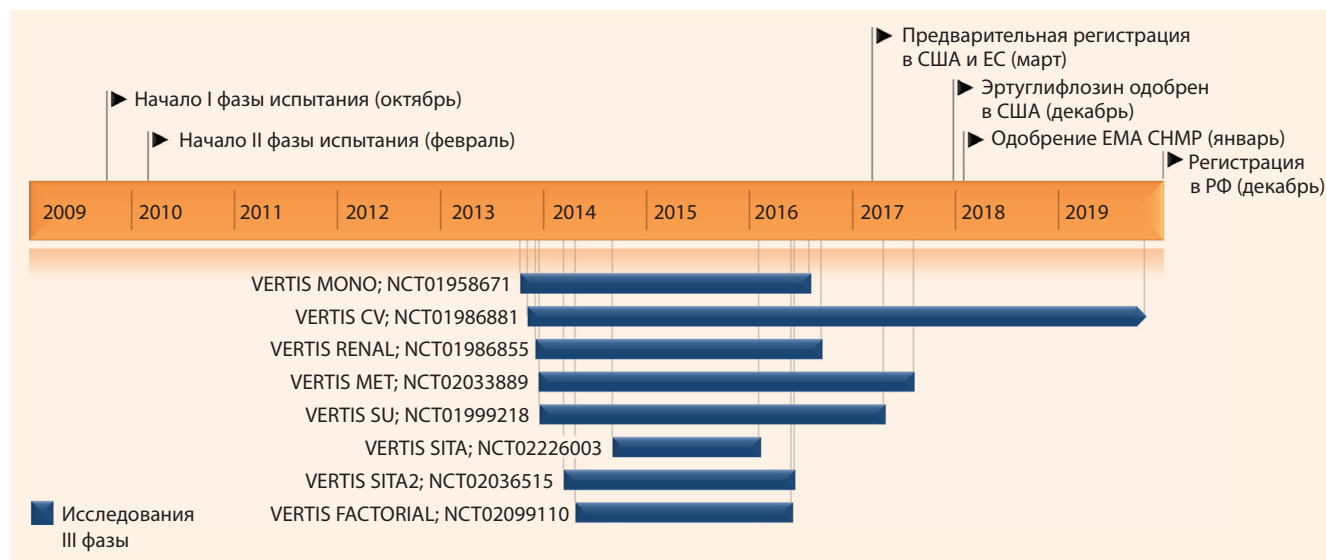
Протокол VERTIS MONO дал старт исследованию эффективности и безопасности терапии эртуглифлозином у пациентов с СД 2-го типа, не достигших целевых показателей углеводного обмена, несмотря на диетотерапию и физические нагрузки. Он представляет собой 52-недельное многоцентровое рандомизированное исследование в параллельных группах, которое имело 26-недельный двойной слепой плацебо-контролируемый период лечения (фаза А), за которым следовал 26-недельный активный контролируемый период лечения (фаза В).

Критерии включения в исследование: пациенты с СД2 в возрасте ≥ 18 лет, текущий HbA1c 7–10%, без предшествующего лечения сахароснижающими препаратами в течение ≥ 8 недель до скрининга.

Ключевые критерии исключения включали в себя сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз в анамнезе, неконтролируемую гипергликемию (глюкоза > 15 ммоль/л), снижение клубочковой фильтрации (pСКФ) < 55 мл/мин/1,73 м² или креатинин сыворотки ≥ 115 мкмоль/л у мужчин или ≥ 106 мкмоль/л у женщин, а также анамнез сердечно-сосудистых осложнений в течение 3 месяцев перед обследованием. В исследование были рандомизированы 461 участник, которые были случайным образом разделены на три группы: получающие плацебо, эртуглифлозин 5 мг или эртуглифлозин 15 мг. Пациенты получали дополнительную терапию (терапию спасения) метформином, если значения глюкозы в плазме натощак составляли более 15,0 ммоль/л до шестой недели после рандомизации, более 13,3 ммоль/л между 6–12-й неделями, более 11,1 ммоль/л после 12-й недели и до окончания исследования. Первичной конечной точкой эффективности стала разница между исходным уровнем HbA1c и его значением на 26-й неделе протокола. Запланированными вторичными конечными точками явились изменения следующих показателей к 26-й неделе исследования: уровень глюкозы

● **Рисунок 1.** Основные исследования III фазы эртуглифлозина и сроки их проведения (адаптировано [20])

● **Figure 1.** Main Phase III studies of ertugliflozin and terms of their conduction (adapted [20])



плазмы натошак и через 2 часа после приема пищи, а также массы тела. Помимо этого, оценивалась динамика систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления во второй временной конечной точке по сравнению с исходным уровнем. Результаты исследования показывают, что статистически значимое снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе было более выражено в группах эртуглифлозина 5 (-0,79%; $n = 155$) и 15 мг (-0,96%; $n = 151$) по сравнению с плацебо. При этом важно, что вероятность получить на 26-й неделе HbA1c менее 7% была значимо выше у пациентов на фоне приема эртуглифлозина 5 и 15 мг по сравнению с группой плацебо. Оценка вторичных конечных точек к 26-й неделе показывает, что относительно исходных значений уровень глюкозы в плазме натошак снизился на 1,92 и 2,44 ммоль/л, а масса тела – на 1,76 и 2,16 кг при приеме эртуглифлозина 5 и 15 мг соответственно. Снижение показателей САД в исследовании составило к 26-й неделе 5,5 и 3,9 мм рт. ст. для эртуглифлозина 5 и 15 мг соответственно, однако не достигло статистической значимости различий с группой плацебо, где такое снижение состоялось на 2,2 мм рт. ст. [21].

Таким образом, анализ первичных и вторичных конечных точек показывает, что монотерапия эртуглифлозином приводит к улучшению контроля гликемии, более выраженному снижению веса у пациентов по сравнению с плацебо. При этом важно отметить, что в исследовании VERTIS MONO сахаро- и вес-снижающая эффективность эртуглифлозина имела дозозависимый характер с более существенным влиянием дозы 15 мг на гликемические показатели и массу тела. Преимущества эртуглифлозина по отношению к группе плацебо после 26-недельного активно контролируемого периода в целом сохранялись до 52-й недели наблюдения [22].

Не менее интересные и позитивные результаты получены и при комбинированном применении эртуглифлозина. Так, 104-недельное многоцентровое рандомизированное исследование VERTIS MET имело своей целью оценить эффективность и безопасность применения эртуглифлозина в сравнении с плацебо у взрослых с СД 2-го типа, недостаточно контролируемых монотерапией метформином. Учитывая возрастающий интерес к влиянию ингибиторов SGLT2 на минеральную плотность костей, в оценку безопасности терапии были включены маркеры костного обмена, а к когорте исследуемых добавлена группа, включающая в себя женщин в постменопаузальном периоде в течение трех лет и более [23]. В этом исследовании добавление эртуглифлозина в дозах 5 и 15 мг один раз в день к монотерапии метформином в течение 26 недель улучшило гликемический контроль, уменьшило массу тела, САД и ДАД без влияния на минеральную плотность костной ткани. Обе дозы эртуглифлозина продемонстрировали клинически значимое снижение HbA1c. Динамика снижения HbA1c от исходного уровня на 26-й неделе была значительно выше при добавлении к метформину эртуглифлозина 5 мг (-0,7%; $n = 205$) и 15 мг (-0,9%; $n = 201$) один раз в день, чем при приеме плацебо (0,0%; $n = 207$), что находит подтверждение в результатах исследований дру-

гих ингибиторов SGLT2. Помимо этого, добавление эртуглифлозина обеспечило значимое снижением уровня глюкозы в плазме натошак ($p < 0,001$), веса ($p < 0,001$), систолического ($p < 0,002$) и диастолического ($p < 0,013$) артериального давления по сравнению с плацебо [24].

Таким образом, это исследование демонстрирует пользу назначения эртуглифлозина в комбинации с метформином, что не изменяет позитивные свойства препарата во влиянии на углеводный обмен, вес и АД. Важным аспектом безопасности, который изучался в исследовании VERTIS MET, явилось исследование влияния эртуглифлозина на минеральную плотность кости (МПК). Прием препарата, оцененный через 26 недель, не выявил неблагоприятного воздействия на МПК ни в общей популяции, ни в группе женщин, которые находились в постменопаузе в течение ≥ 3 лет. При этом следует отметить, что участники в группах эртуглифлозина имели повышенный сывороточный телопептид (CTX) – биомаркер резорбции кости – по сравнению с таковым в группе плацебо. Уровни P1NP (биомаркер формирования костного матрикса) и паратгормона не различались между группами в течение 26 недель [24]. Протокол исследования предусматривал оценку МПК на 52-й и 104-й неделе. Так, прием эртуглифлозина был связан с минимальными изменениями МПК, которые были сопоставимы с группой плацебо для всех локализаций (кроме бедра, где снижение МПК было больше в группе эртуглифлозина 15 мг). Аналогичные результаты были получены среди женщин, которые находились в постменопаузе в течение ≥ 3 лет. Также в продленном исследовании VERTIS MET не было отмечено заметных изменений в содержании паратгормона, на протяжении всего исследования среднее увеличение CTX и P1NP наблюдалось во всех трех группах. Наиболее важным результатом этой части исследования стало отсутствие разницы между частотой переломов в группах эртуглифлозина и плацебо [25].

Определенным эквивалентом исследования VERTIS MET в особой популяции стало исследование VERTIS ASIA, в котором аналогично изучались эффективность и безопасность эртуглифлозина в случае неадекватного контроля метформином, но у азиатских пациентов, из которых 80,2% составили пациенты, проживающие в материковом Китае. В результате этого исследования было установлено, что эртуглифлозин к 26-й неделе значительно улучшил гликемические показатели и привел к снижению массы тела и САД у азиатских пациентов с СД2, при этом хорошо переносился и не вызывал развитие дополнительных нежелательных явлений [26].

Протокол VERTIS SU выполнен для сравнения эффективности эртуглифлозина с глимеипридом, которые в разных группах применялись у пациентов с СД 2-го типа при недостаточном контроле гликемии метформином [27]. Снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 52-й неделе было сопоставимо в группе эртуглифлозина 5 мг (-0,6%; $n = 448$), в группах эртуглифлозина 15 мг (-0,6%; $n = 440$) и глимеипирида, средняя доза 3,0 мг (-0,7%; $n = 437$). В этих же группах на 52-й неделе HbA1c менее 7,0% был достигнут у 34,4, 38,0 и 43,5% пациентов

соответственно, что сопровождалось снижением глюкозы плазмы натощак на 1,0, 1,3 и 0,9 ммоль/л относительно исходных значений. Наиболее существенными различиями ожидаемо характеризовалась динамика массы тела: после 52 недель лечения по сравнению с исходным уровнем вес снизился на 3,0 и 3,4 кг в группах эртуглифлозина 5 и 15 мг соответственно и увеличился на 0,9 кг в группе глимепирида. Аналогичная тенденция была отмечена в отношении влияния сравниваемых препаратов на САД, которое снижалось на 2,2 и 3,8 мм рт. ст. в группах эртуглифлозина 5 и 15 мг и повышалось на 1,0 мм рт. ст. в группе глимепирида [8].

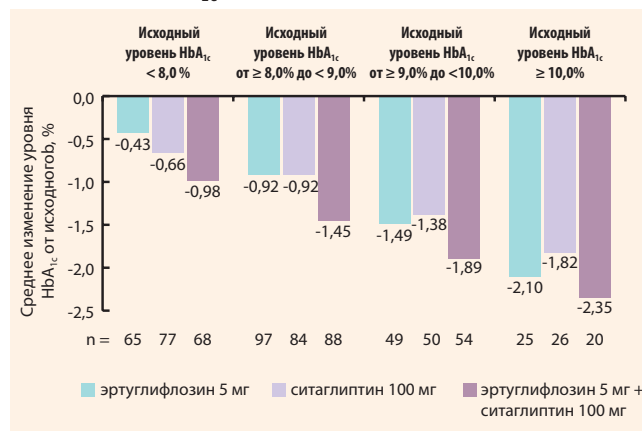
В исследовании VERTIS SITA комбинированная терапия эртуглифлозином в обеих дозах и ситаглиптином 100 мг обеспечила эффективный гликемический контроль у пациентов с СД 2-го типа, которые на диете и физических нагрузках не достигали целевых значений гликемии. При этом через 26 недель использования комбинации «эртуглифлозин 5 мг/ситаглиптин 100 мг (n = 98)» и комбинации «эртуглифлозин 15 мг/ситаглиптин 100 мг (n = 96)» средний уровень HbA_{1c} от исходного уровня значимо снижался на 1,6 и 1,7% соответственно, при этом снижение HbA_{1c} в группе плацебо составило только 0,4% (p < 0,001 для обеих групп). На 26-й неделе вероятность достичь HbA_{1c} менее 7,0% была значительно выше при совместном применении эртуглифлозина 5 мг/ситаглиптина и эртуглифлозина 15 мг/ситаглиптина, чем в группе плацебо (p < 0,001 для обеих групп). Такие же существенные различия с группой плацебо были отмечены во влиянии изучаемых комбинаций на глюкозу плазмы натощак и САД [9].

В не менее важном исследовании VERTIS SITA2 изучалась тройная комбинация эртуглифлозина (в обеих дозах), метформина и ситаглиптина 100 мг/сут по сравнению с двойной терапией метформином/ситаглиптином 100 мг/сут (группа плацебо), не достигающей у пациентов с СД 2-го типа целевого уровня гликемических показателей. Снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным на фоне тройной комбинации с эртуглифлозином 5 (-0,8%; n = 155) и 15 мг (-0,9%; n = 152) на 26-й неделе было более выраженным, чем в группе плацебо (0,1%; n = 152; p < 0,001 для обеих доз), и сохранялось к 52-й неделе. В соответствии с этим на 26-й неделе вероятность достичь HbA_{1c} менее 7,0% была достоверно выше в группах эртуглифлозина (p < 0,001 для обеих доз), чем в группе плацебо. Также следует отметить, что обе дозы эртуглифлозина характеризовались на 26-й неделе более выраженным, чем в плацебо, снижением глюкозы плазмы натощак (p < 0,001 для обеих доз), массы тела (p < 0,001 для обеих доз) и САД (p < 0,019 для обеих доз) [17].

Исследование пользы комбинации эртуглифлозина с ситаглиптином при интенсификации терапии по сравнению с добавлением каждого из препаратов в отдельности у пациентов, недостаточно контролируемых метформином, проводилось в протоколе VERTIS FACTORIAL [30]. Снижение HbA_{1c} от исходного уровня на 26-й неделе было заметно больше при назначении комбинации эртуглифлозина 5 или 15 мг с ситаглиптином 100 мг/сут (-1,5% для обоих; n = 243 и 244), чем при добавлении к метфор-

● **Рисунок 2.** Анализ сахароснижающей эффективности в подгруппах в зависимости от исходного уровня HbA_{1c}

● **Figure 2.** Antihyperglycemic efficiency analysis in subgroups depending on HbA_{1c} reference level



мину только эртуглифлозина 5 мг (1,0%; n = 250), только эртуглифлозина 15 мг (1,1%; n = 248), только ситаглиптина 100 мг (1,1%; n = 247) (p < 0,001 для всех сравнений). На 26-й неделе доля пациентов, достигших HbA_{1c} менее 7,0%, была значительно выше в группах совместного применения эртуглифлозина с ситаглиптином, чем в группах, где отдельно добавлялся эртуглифлозин (5 или 15 мг) или ситаглиптин (p < 0,001 для всех сравнений). Примечательный результат сравнительной сахароснижающей эффективности эртуглифлозина и ситаглиптина и их совместного применения был получен к 26-й неделе (рис. 2).

Такая же закономерность значимо большего влияния комбинированной терапии на изучаемые показатели была продемонстрирована в отношении снижения глюкозы плазмы натощак (p < 0,004 для всех сравнений), снижения массы тела и САД по сравнению с одним ситаглиптином (p < 0,005). Важным обстоятельством является тот факт, что состоявшееся улучшение в гликемическом контроле, массе тела и САД, выявленное к 26-й неделе, имело долгосрочный эффект и сохранялось до 52 недель, что является дополнительным преимуществом эртуглифлозина [31].

В VERTIS RENAL изучалось применение эртуглифлозина у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек 3-й стадии (СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²). На фоне назначения эртуглифлозина и плацебо на 26-й неделе состоялось сопоставимое снижение среднего HbA_{1c} от исходного уровня: 5 мг (-0,3%, n = 158), 15 мг (-0,4%, n = 155), плацебо (-0,3%, n = 154) соответственно. Однако следует отметить, что дополнительное использование метформина в нарушение протокола во время исследования было выявлено у 17% участников, что затрудняет интерпретацию полученных плацебо-скорректированных изменений [32].

На основании результатов вышеперечисленных исследований следует отметить безусловное, в большинстве случаев статистически значимое положительное влияние эртуглифлозина на гликемический контроль, массу тела и артериальное давление как в монотерапии обеих доз, так и в различных комбинациях исследований серии VERTIS, которые систематизированы на рис. 3.

VERTIS CV – наиболее ожидаемое и в должной степени масштабное исследование, охватывающее 34 страны и посвященное изучению кардиоваскулярной безопасности эртуглифлозина. В исследование включены 8 246 пациентов с СД 2-го типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (99,9%), средний возраст которых составляет 64 года, средняя продолжительность СД 2-го типа – 12,9 года, с индексом массы тела 32,0 кг/м² и HbA1c в интервале между 7,0 и 10,5% (среднее значение 8,03%) [31]. Следует отметить, что более 50% участников имеют хроническую болезнь почек 2-й стадии, а почти 22% имеют предполагаемую скорость клубочковой фильтрации в диапазоне 30–60 мл/мин/1,73 м². Более чем 75% пациентов, включенных в исследование, имели ишемическую болезнь сердца, более 20% – цереброваскулярное заболевание и почти 20% страдают заболеванием периферических артерий. Кроме того, почти половина участников исследования перенесли инфаркт миокарда в анамнезе и более 20% характеризуются анамнезом по СН. В рамках существующей клинической практики метформин – наиболее распространенный исходный антигипергликемический препарат, который принимали более 75% участников при включении в исследование. Прочая сахароснижающая терапия представлена препаратами сульфонилмочевины, инсулином и ингибиторами ДПП-4. Основная цель этого исследования заключается в том, чтобы продемонстрировать, что группа пациентов, принимающих эртуглифлозин, не превышает плацебо по частоте достижения первичной конечной точки – серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт). Вторичными конечными точками в исследовании являются доказательства пре-

восхождения эртуглифлозина по сравнению с плацебо по времени до первого случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и по совокупности времени до первого события почечной смерти, диализа или трансплантации или удвоения креатинина сыворотки от исходного уровня. Результаты VERTIS CV – самого длительного исследования в классе ингибиторов SGLT2 (6,1 года) позволят определить влияние эртуглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные исходы и вооружат нас представлениями о долгосрочной безопасности применения препарата у больных СД 2-го типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями [33].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЭРТУГЛИФЛОЗИНА В ИССЛЕДОВАНИЯХ

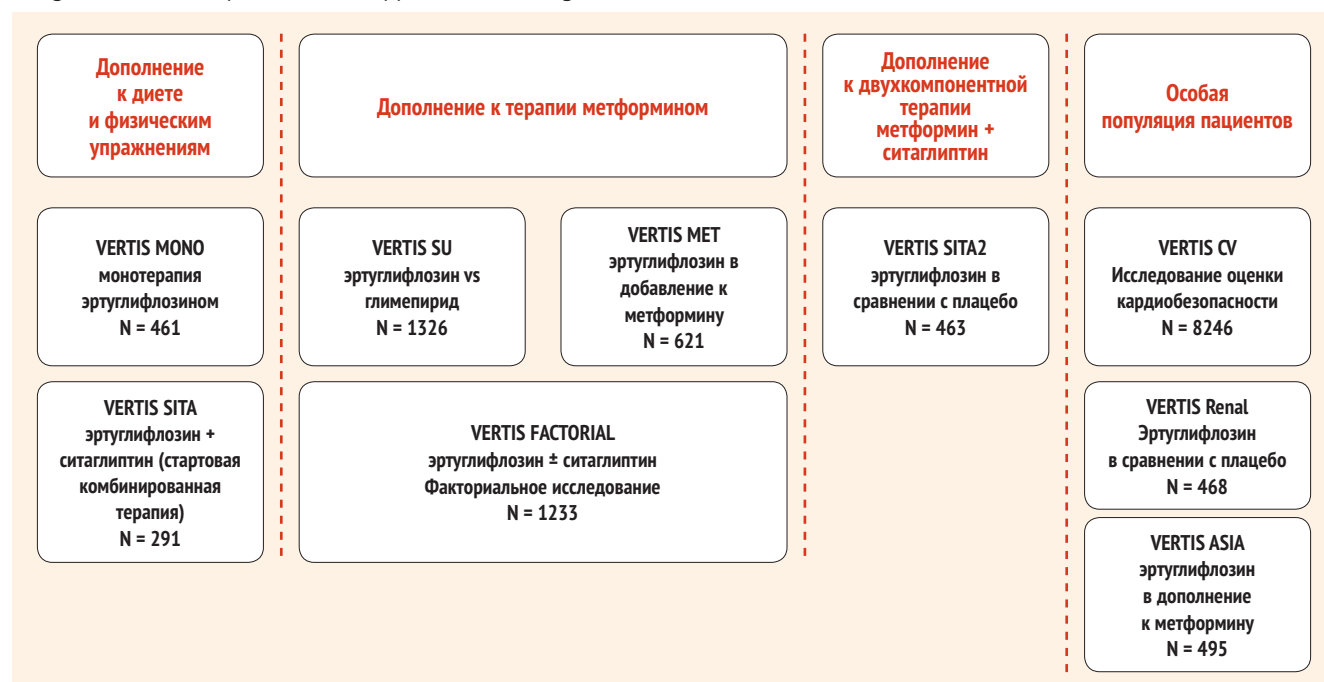
Обе дозы эртуглифлозина (5 и 15 мг) были безопасны и хорошо переносились в течение всего периода закончившихся исследований (26/52-я недели) [21].

Частота возникновения генитальных кандидозных инфекций (ГКИ) во всех ветвях исследования VERTIS была выше в группах эртуглифлозина и достоверно выше среди женщин по сравнению с группой плацебо, что согласуется с результатами других исследований, посвященных ингибиторам SGLT-2, и является признанным класс-эффектом этих препаратов (табл. 2). При этом важно отметить, что ГКИ в большинстве случаев у пациентов в исследованиях III фазы относились к легкой степени или умеренной степени выраженности и не привели к прекращению применения препарата.

Инфекции мочевыводящего тракта (ИМП) по частоте встречаемости при приеме эртуглифлозина почти не

● **Рисунок 3.** Различные варианты применения эртуглифлозина в исследованиях III фазы VERTIS

● **Figure 3.** Various options for the application of ertugliflozin in VERTIS Phase III studies



● **Таблица 2.** Нежелательные явления в исследованиях эртуглифлозина III фазы
 ● **Table 2.** Undesirable events in phase III ertugliflozin studies

Исследование	Исследуемые ветви исследования	Нежелательные явления				
		ГКИ (жен.) абс. (%)	ГКИ (муж.) абс. (%)	ИМП абс. (%)	Симптомная гипогликемия абс. (%)	Гиповолемия абс. (%)
VERTIS MONO* (на 52 нед.)	ПБ/МЕТ (n = 153)	7 (9,9)	1 (1,2)	21 (13,7)	7 (4,6)	7 (4,6)
	ЭРТУ 5 мг (n = 156)	18 (26,9) ^a	3 (3,4)	17 (10,9)	2 (1,3)	3 (1,9)
	ЭРТУ 15 мг (n = 152)	18 (29) ^b	7 (7,8) ^c	10 (6,6) ^d	4 (2,6)	3 (2,0)
VERTIS MET	ПБ (n = 209)	1 (0,9)	0 (0,0)	2 (1,0)	4 (1,9)	1 (0,5)
	ЭРТУ 5 мг (n = 207)	6 (5,5)	3 (3,1)	6 (2,9)	7 (3,4)	1 (0,5)
	ЭРТУ 15 мг (n = 205)	7 (6,3)	3 (3,2)	7 (3,4)	7 (3,4)	2 (1,0)
VERTIS FACTORIAL	ЭРТУ 5 мг (n = 250)	6 (4,9)	6 (4,7)	13 (5,2)	6 (2,4)	4,1
	ЭРТУ 15 мг (n = 248)	8 (7,0)	5 (3,7)	14 (5,6)	6 (2,4)	0
	СИТА 100 мг (n = 247)	1 (1,1)	0	8 (3,2)	6 (2,4)	0
	ЭРТУ 5 мг + СИТА 100 мг (n = 243)	6 (5,0)	5 (4,1)	8 (3,3)	6(2,5)	0
	ЭРТУ 15 мг + СИТА 100 мг (n = 244)	9 (7,6)	3 (2,4)	9 (3,7)	12 (4,9)	0
VERTIS SITA**	ПБ (n = 97)	2 (5,0)	0 (0,0)	5 (5,2)	1 (1,0)	1 (1,0)
	ЭРТУ 5 мг + СИТА 100 мг (n = 98)	2 (4,9)	3 (5,3)	8 (8,2)	3 (3,1)	2 (2,0)
	ЭРТУ 15 мг + СИТА 100 мг (n = 96)	3 (7,0)	1 (1,9)	3 (3,1)	3 (3,1)	2 (2,1)
VERTIS SITA2 (на 26 нед.)	ПБ (n = 153)	1,9	0	2	2,6	0,7
	ЭРТУ 5 мг (n = 156)	8	4,9	2,6	3,2	0,6
	ЭРТУ 15 мг (n = 153)	12,7	3,7	4,6	0,7	0
VERTIS SU	ЭРТУ 5 мг (n = 448)	17 (7,7)	10 (4,4)	30 (6,7)	14 (3,1)	5 (1,3)
	ЭРТУ 15 мг (n = 440)	25 (10,0)	4 (2,1)	28 (6,4)	23 (5,2)	3 (0,7)
	Титруемый глимеипирид (n = 437)	3 (1,4)	0 (0)	30 (6,9)	84 (19,2)	3 (0,7)

Примечания: ПБ – плацебо, МЕТ – метформин, ЭРТУ – эртуглифлозин, СИТА – ситаглиптин, ГКИ – генитальная кандидозная инфекция, ИМП – инфекция мочевыводящих путей.

* – ^ap = 0,010 vs ПБ/МЕТ; ^bp = 0,005 vs ПБ/МЕТ; ^cp = 0,042 vs ПБ/МЕТ; ^dp = 0,039 ПБ/МЕТ; ** p – значение для сравнения между ЭРТУ 5/СИТА 100 vs ПБ и ЭРТУ 15/СИТА 100 vs ПБ > 0,05.

отличались от группы плацебо, ни в одном исследовании в группе эртуглифлозина в обеих дозах не было отмечено тяжелых заболеваний мочевыводящей системы. Симптомная гипогликемия в большинстве случаев не отличалась от группы плацебо с ожидаемо более низкой частотой встречаемости по сравнению с глимеипиридом в исследовании VERTIS SU. Гиповолемия – один из самых существенных побочных эффектов механизма действия ингибиторов SGLT2, во многом определяющий риск развития эугликемического диабетического кетоацидоза, встречалась с одинаковой частотой у участников исследований, принимавших эртуглифлозин в обеих дозах и плацебо.

Таким образом, в закончившихся исследованиях III фазы эртуглифлозин по наиболее значимым и неблагоприятным для реальной клинической практики нежелательным явлениям продемонстрировал хороший профиль безопасности, сопоставимый с лучшими представителями класса ингибиторов SGLT2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина, ингибирование SGLT2 способствует пози-

тивному влиянию на сердечно-сосудистые и почечные исходы пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а в отношении СН – независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета. Их эффективное влияние на углеводный обмен, массу тела, АД, мочевую кислоту и т.д. комплексно отражается на метаболических и гемодинамических показателях больных. Эртуглифлозин как новый представитель класса ингибиторов SGLT2 в полной мере демонстрирует перечисленные клинические эффекты, мощное селективное действие которых в сочетании с высокой безопасностью применения дает возможность его широкой реализации в клинической практике. Вместе с тем требует изучения и анализа исследование сердечно-сосудистой безопасности эртуглифлозина VERTIS CV, которое в настоящий момент завершено и планируется к представлению результатов на ежегодной конференции Американской диабетической ассоциации (ADA) в июне 2020 г. Также нуждается в дальнейшем исследовании возможность многофакторного влияния эртуглифлозина на патогенез большого сахарным диабетом 2-го типа с целью управления его осложнениями и прогнозом.



Поступила / Received 01.04.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 16.04.2020
 Принята в печать / Accepted 17.04.2020

- Mintz M.L. Role of the Kidney in Type 2 Diabetes and Mechanism of Action of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *J Fam Pract.* 2016;65(12). pii: supp_az_1216. Available at: <https://www.mdedge.com/content/role-kidney-type-2-diabetes-and-mechanism-action-sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors>.
- Сергиенко И.В., Бойцов С.А., Шестакова М.В., Салухов В.В. *Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа*. СПб.: Фолиант; 2018. 64 с.
- Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R., Dahlöf B., Pitt B., Jamerson K. et al. Renal outcomes with different xed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a pre-specified secondary analysis of randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173–1781. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
- de Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T., Pillai A., Patel A., Cass A. et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):883–892. doi: 10.1681/ASN.2008070667.
- Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A., Bonora E., Del Prato S., Maggioni A.P. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinology.* 2017;5(11):887–897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
- Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардио-васкулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет.* 2018;21(3):193–205. doi: 10.14341/DM9570.
- Abdul-Ghani M., Del Prato S., Chilton R., DeFronzo R.A. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care.* 2016;39(5):717–725. doi: 10.2337/dc16-0041.
- Zelniker T.A., Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):435–447. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.036.
- Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526–1534. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A. et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial. *Am Heart J.* 2018;200:83–89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012.
- Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompoint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M. et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглитфлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет.* 2016;19(6):494–510. doi: 10.14341/DM8216.
- Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Место глифлозинов в управлении сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека.* 2019;26(4):105–110. doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.105-110.
- Rhee J.J., Jardine M.J., Chertow G.M., Mahaffey K.W. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(1):46–54. doi: 10.1111/dom.13987.
- Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019;8(3):61–74. doi: 10.24411/2304-9529-2019-13007.
- Dagogo-Jack S., Liu J., Eldor R., Amorin G., Johnson J., Hille D. et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):530–540. doi: 10.1111/dom.13116.
- Mudaliar S., Polidori D., Zambrowicz B., Henry R.R. Sodium–Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2344–2353. doi: 10.2337/dc15-0642.
- Terra S.G., Focht K., Davies M., Frias J., Derosa G., Darekar A. et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):721–728. doi: 10.1111/dom.12888.
- Markham A. Ertugliflozin: First Global Approval. *Drugs.* 2018;78(4):513–519. doi: 10.1007/s40265-018-0878-6.
- Briand F., Mayoux E., Brousseau E., Burr N., Urbain I., Costard C. et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes.* 2016;65(7):2032–2038. doi: 10.2337/db16-0049.
- Roden M., Weng J., Eilbracht J., Delafont B., Kim G., Woerle H.J. et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):208–219. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
- Bilezikian J.P., Watts N.B., Usiskin K., Polidori D., Fung A., Sullivan D., Rosenthal N. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):44–51. doi: 10.1210/jc.2015-1860.
- Rosenstock J., Frias J., Páll D., Charbonnel B., Pascu R., Saur D. et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):520–529. doi: 10.1111/dom.13103.
- Gallo S., Charbonnel B., Goldman A., Shi H., Huyck S., Darekar A., Laurant B., Terra S.G. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: 104-week VERTIS MET trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):1027–1036. doi: 10.1111/dom.13631.
- Ji L., Liu Y., Miao H., Xie Y., Yang M., Wang W. et al. Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1474–1482. doi: 10.1111/dom.13681.
- Vlontides G., Mertens P.R. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015;30(8):1272–1276. doi: 10.1093/ndt/gfu299.
- Hollander P., Liu J., Hill J., Johnson J., Jiang Z.W., Golm G. et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):193–207. doi: 10.1007/s13300-017-0354-4.
- Miller S., Krumins T., Zhou H., Huyck S., Johnson J., Golm G. et al. Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: the VERTIS SITA randomized study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):253–268. doi: 10.1007/s13300-017-0358-0.
- Pratley R.E., Eldor R., Raji A., Golm G., Huyck S.B., Qiu Y. et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1111–1120. doi: 10.1111/dom.13194.
- Scheen A.J. Pharmacokinetic characteristics and clinical efficacy of an SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor combination therapy in type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(7):703–718. doi: 10.1007/s40262-016-0498-9.
- Grunberger G., Camp S., Johnson J., Huyck S., Terra S.G., Mancuso J.P. et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):49–66. doi: 10.1007/s13300-017-0337-5.
- Cannon C.P., McGuire D.K., Pratley R., Dagogo-Jack S., Mancuso J., Huyck S. et al. Design and baseline characteristics of the evaluation of ertugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J.* 2018;206:11–23. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.016.

References

- Mintz M.L. Role of the Kidney in Type 2 Diabetes and Mechanism of Action of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *J Fam Pract.* 2016;65(12). pii: supp_az_1216. Available at: <https://www.mdedge.com/content/role-kidney-type-2-diabetes-and-mechanism-action-sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors>.
- Sergiyenko I.V., Boytsov S.A., Shestakova M.V., Salukhov V.V. *Cardiological aspects of type 2 diabetes mellitus*. Saint-Petersburg: Foliant; 2018. 64 p. (In Russ.)
- Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R., Dahlöf B., Pitt B., Jamerson K. et al. Renal outcomes with different xed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a pre-specified secondary analysis of randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173–1781. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
- de Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T., Pillai A., Patel A., Cass A. et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):883–892. doi: 10.1681/ASN.2008070667.
- Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A., Bonora E., Del Prato S., Maggioni A.P. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled

- with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2017;5(11):887–897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
6. Salukhov V.V., Khalimov Y.S., Shustov S.B., Kadin D.V. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2018;21(3):193–205. doi: 10.14341/DM9570.
 7. Abdul-Ghani M., Del Prato S., Chilton R., DeFronzo R.A. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):717–725. doi: 10.2337/dc16-0041.
 8. Zelniker T.A., Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):435–447. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.036.
 9. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526–1534. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.
 10. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
 11. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A. et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial. *Am Heart J*. 2018;200:83–89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012.
 12. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompoint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M. et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
 13. Salukhov V.V., Demidova T.Y. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2016;19(6):494–510. (In Russ.) doi: 10.14341/DM8216.
 14. Sharonova L.A., Verbovoy A.F. The place of glyflosins in the management of type 2 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2019;26(4):105–110. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2019.4.105-110.
 15. Rhee J.J., Jardine M.J., Chertow G.M., Mahaffey K.W. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(1):46–54. doi: 10.1111/dom.13987.
 16. Salukhov V.V., Kotova M.E. Main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: news, opinions, training*. 2019;8(3):61–74. (In Russ.) doi: 10.24411/2304-9529-2019-13007.
 17. Dagogo-Jack S., Liu J., Eldor R., Amorin G., Johnson J., Hille D. et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):530–540. doi: 10.1111/dom.13116.
 18. Mudaliar S., Polidori D., Zambrowicz B., Henry R.R. Sodium–Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2344–2353. doi: 10.2337/dc15-0642.
 19. Terra S.G., Focht K., Davies M., Frias J., Derosa G., Darekar A. et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(5):721–728. doi: 10.1111/dom.12888.
 20. Markham A. Ertugliflozin: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(4):513–519. doi: 10.1007/s40265-018-0878-6.
 21. Briand F., Mayoux E., Brousseau E., Burr N., Urbain I., Costard C. et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes*. 2016;65(7):2032–2038. doi: 10.2337/db16-0049.
 22. Roden M., Weng J., Eilbracht J., Delafont B., Kim G., Woerle H.J. et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):208–219. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
 23. Bilezikian J.P., Watts N.B., Usiskin K., Polidori D., Fung A., Sullivan D., Rosenthal N. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):44–51. doi: 10.1210/jc.2015-1860.
 24. Rosenstock J., Frias J., Páll D., Charbonnel B., Pascu R., Saur D. et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):520–529. doi: 10.1111/dom.13103.
 25. Gallo S., Charbonnel B., Goldman A., Shi H., Huyck S., Darekar A., Lauring B., Terra S.G. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: 104-week VERTIS MET trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):1027–1036. doi: 10.1111/dom.13631.
 26. Ji L., Liu Y., Miao H., Xie Y., Yang M., Wang W. et al. Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1474–1482. doi: 10.1111/dom.13681.
 27. Vlotides G., Mertens P.R. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(8):1272–1276. doi: 10.1093/ndt/gfu299.
 28. Hollander P., Liu J., Hill J., Johnson J., Jiang Z.W., Golm G. et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):193–207. doi: 10.1007/s13300-017-0354-4.
 29. Miller S., Krumins T., Zhou H., Huyck S., Johnson J., Golm G. et al. Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: the VERTIS SITA randomized study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):253–268. doi: 10.1007/s13300-017-0358-0.
 30. Pratley R.E., Eldor R., Raji A., Golm G., Huyck S.B., Qiu Y. et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1111–1120. doi: 10.1111/dom.13194.
 31. Scheen A.J. Pharmacokinetic characteristics and clinical efficacy of an SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor combination therapy in type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(7):703–718. doi: 10.1007/s40262-016-0498-9.
 32. Grunberger G., Camp S., Johnson J., Huyck S., Terra S.G., Mancuso J.P. et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):49–66. doi: 10.1007/s13300-017-0337-5.
 33. Cannon C.P., McGuire D.K., Pratley R., Dagogo-Jack S., Mancuso J., Huyck S. et al. Design and baseline characteristics of the evaluation of ertugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J*. 2018;206:11–23. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.016.

Вклад авторов

Проведение поисково-аналитической работы, написание текста – Салухов В.В., Ильинская Т.А.
Редактирование – Салухов В.В.

Contribution of authors

Prospecting and analysis, text development – Salukhov V.V., Il'inskaya T.A.
Text correction – Salukhov V.V.

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru.

Ильинская Татьяна Александровна, к.м.н., преподаватель 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей), Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 5734-7868; e-mail: tany120982@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med), Head of the 1st Clinic of therapy for postgraduate education, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Tatiana A. Ilyinskaya, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Clinic of therapy for postgraduate education, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 5734-7868; e-mail: tany120982@mail.ru

Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности

Л.Ю. Моргунов, ORCID: 0000-0002-6608-2825, e-mail: morgunov.Ly@mail.ru

Медицинский институт Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Алоглиптин, ингибитор дипептидилпептидазы-4, является пероральным сахароснижающим средством, одобренным во многих странах для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, включая США, Европу и Японию. Препарат эффективен как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнительного или комбинированного лечения сахарного диабета 2-го типа. Алоглиптин хорошо переносится пациентами, включая пожилых, а также страдающих почечной и/или печеночной недостаточностью или обладающих высоким риском сердечно-сосудистых событий. Низкий риск развития гипогликемии, увеличения массы тела, острого панкреатита и нежелательных желудочно-кишечных явлений при лечении алоглиптином продемонстрирован как в долгосрочных (продолжительностью до 4,5 лет) исследованиях, так и в реальной клинической практике. Алоглиптин повышает постпрандиальные уровни глюкагоноподобного пептида-1, что приводит к секреции инсулина и нормализации гомеостаза глюкозы. Лечение алоглиптином ассоциируется не только с улучшением метаболизма глюкозы, но также со снижением артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и диабетом, а также с нормализацией липидного профиля. У пациентов с сахарным диабетом, недавно перенесших острый коронарный синдром и получавших алоглиптин, частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не возрастает. Экспериментальные данные показывают, что алоглиптин уменьшает гипертрофию желудочков, интерстициальный фиброз и диастолическую дисфункцию. Алоглиптин обладает целым рядом уникальных свойств. Предполагается его способностью увеличивать количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, играющих важную роль в репарации эндотелия и неоваскуляризации. Алоглиптин сохраняет функциональные возможности и структуру митохондрий миокардиоцитов. Препарат может быть потенциальным средством лечения пациентов с диабетом подтипа MODY1 на ранней стадии заболевания, когда остаточная секреция инсулина сохранена. Лечение фиксированной комбинацией *алоглиптин + метформин* приводит к лучшему гликемическому контролю, чем монотерапия, и хорошо переносится. Представлены данные, что лечение алоглиптином не ассоциируется с повышенным риском развития панкреатита или рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибитор дипептидилпептидазы-4, алоглиптин, безопасность, фиксированная комбинация

Для цитирования: Моргунов Л.Ю. Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности. *Медицинский совет*. 2020;(7):42–49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-42-49.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Alogliptin: efficiency, safety, new possibilities

Leonid Yu. Morgunov, ORCID: 0000-0002-6608-2825, e-mail: morgunov.Ly@mail.ru

Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Alogliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, is an oral hypoglycemic agent approved in many countries for the treatment of patients with type 2 diabetes, including the United States, Europe, and Japan. The drug is effective both as a monotherapy, and as an additional or combined treatment of type 2 diabetes. Alogliptin is well tolerated by patients, including the elderly, as well as those suffering from kidney and / or liver failure or having a high risk of cardiovascular events. The low risk of hypoglycemia, weight gain, acute pancreatitis, and side gastrointestinal events. During treatment with alogliptin has been demonstrated in both long-term (up to 4.5 years) studies and in actual clinical practice. Alogliptin increases postprandial levels of the glucagon-like peptide-1, which leads to insulin secretion and normalization of glucose homeostasis. Treatment with alogliptin is associated not only with improved glucose metabolism, but also with a decrease in blood pressure and arterial rigidity in patients with arterial hypertension and diabetes, as well as normalizing the lipid profile. In patients with diabetes mellitus who have recently undergone acute coronary syndrome and received alogliptin, the frequency of serious adverse cardiovascular events does not increase. Experimental data show that alogliptin reduces ventricular hypertrophy, interstitial fibrosis, and diastolic dysfunction. Alogliptin has a number of unique properties. It is assumed that it can increase the number of circulating endothelial progenitor cells that play an important role in endothelial repair and neovascularization. Alogliptin preserves the functionality and structure of the mitochondria of cardiomyocytes. The drug may be a potential treatment for patients with MODY1 diabetes at an early stage of the disease, when residual insulin secretion is preserved. Treatment with a fixed combination of Alogliptin + Metformin results in better glycemic control than monotherapy and is well tolerated. There is evidence that treatment with alogliptin is not associated with an increased risk of pancreatitis or pancreatic cancer.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, alogliptin, safety, fixed-dose combination

For citation: Morgunov L.Yu. Alogliptin: efficiency, safety, new possibilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):42–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-42-49.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет. По данным Всемирной организации здравоохранения, на 2018 г. в мире зарегистрировано 425 млн пациентов с СД [1]. С увеличением продолжительности жизни населения происходит и рост числа пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), который составляет 90–95% случаев СД у взрослых, а в XXI в. отмечено заметное распространение пандемии этого заболевания.

Цели лечения больных СД 2-го типа зависят от ожидаемой средней продолжительности жизни больного, состояния сердечно-сосудистой системы, риска развития гипогликемических состояний, общего соматического статуса, способности проводить регулярный самоконтроль гликемии. Стратегия лечения и цели должны быть индивидуализированы с учетом наличия у пациента сопутствующих заболеваний, фармакокинетики лекарственных средств и их фармакодинамических свойств [1]. Во многом этим целям отвечает лечение ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП4), которые продемонстрировали эффективность и безопасность в применении.

АЛОГЛИПТИН. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Алоглиптин, ИДПП4, является пероральным сахароснижающим средством, одобренным во многих странах для лечения пациентов с СД2, включая США, Европу и Японию. Препарат эффективен как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнительного или комбинированного лечения СД2. В целом алоглиптин хорошо переносится пациентами, включая пожилых, а также страдающих почечной и/или печеночной недостаточностью или обладающих высоким риском сердечно-сосудистых событий. Низкий риск развития гипогликемии, увеличения массы тела, острого панкреатита и нежелательных желудочно-кишечных явлений при лечении алоглиптином продемонстрирован как в долгосрочных (продолжительностью до 4,5 лет) исследованиях, так и в реальной клинической практике. Кроме того, алоглиптин имеет в целом благоприятный профиль безопасности. Следует отметить, что из-за этнического разнообразия в эпидемиологии СД2 алоглиптин более эффективен у азиатских пациентов, страдающих СД2, однако и в других популяциях обладает сходным профилем действенности. Полученные данные указывают на то, что алоглиптин является важным компонентом лечения СД2 и обладает необходимым потенциалом в качестве терапии первой линии СД2, ориентируя клиницистов в выборе оптимального метода коррекции углеводного обмена [2].

В 2019 г. Шестакова М.В. с соавт. представили результаты многоцентрового исследования, посвященного оценке эффективности алоглиптина у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики, проведенного в РФ с 2016 по 2018 г., в которое включались пациенты, не достигшие целевых показателей гликемии. Алоглиптин назначался в дозах 12,5 мг или 25 мг один раз в сутки. В исследовании приняли участие 64,8% женщин и 35,2% мужчин, 74,5% пациентов было моложе 65 лет. Средний исходный

индекс массы тела (ИМТ) составил $32,5 \pm 5,4$ кг/м², средняя продолжительность СД2 – $4,4 \pm 5,1$ года. У 71,4% пациентов была выявлена артериальная гипертензия, у 18,4% – ИБС, у 15,2% – сердечная недостаточность. Через 6 месяцев у 52% исследуемых был достигнут целевой уровень HbA1c < 7,0%, у 89,1% снижение уровня составило $\geq 0,3\%$. Эффективность лечения не зависела от возраста, пола, сердечно-сосудистого риска, длительности СД2. Снижение уровня гликемии натошак в большей степени наблюдалось у пациентов с более высокими исходными показателями HbA1c. Снижение массы тела составило 2,6 кг через 6 месяцев терапии, ИМТ снизился на $0,9$ кг/м² по сравнению с исходным уровнем, однако динамика данных показателей отмечалась в большей степени в группе пациентов, которые либо не получали лечения до включения в исследование, либо принимали метформин. Снижение уровня общего холестерина было выражено в большей степени в подгруппах пациентов с длительностью СД2 менее 10 лет. За время исследования также наблюдалось значимое снижение уровней триглицеридов и ХС-ЛПНП, различий в динамике ХС-ЛПВП не отмечалось. Все нежелательные явления были расценены как легкие или умеренные, при этом не фиксировалось случаев панкреатита, а также ухудшения течения сердечной недостаточности [3].

В 2015 г. Marino A.B. et al. провели метаанализ и представили суммированные данные клинических исследований, которые позволили одобрить алоглиптин Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и дать представление о его месте в терапии СД2. Как ингибитор ДПП4, алоглиптин повышает постприандиальные уровни глюкагоноподобного пептида-1, что приводит к секреции инсулина и нормализации гомеостаза глюкозы. В качестве монотерапии алоглиптин обладает способностью снижать HbA1c на 0,4–1,0%; комбинированная терапия продемонстрировала аналогичное снижение с некоторой вариативностью в зависимости от агента, в комбинации с которым он использовался. Как показали проведенные исследования, среднее снижение уровня HbA1c, наблюдаемое при лечении алоглиптином, зависит от его исходного уровня. Считается, что лечение алоглиптином дает нейтральный эффект в отношении массы тела пациента и относительно хорошо переносится, обладая при этом небольшим количеством побочных эффектов. Кроме того, доказано, что алоглиптин сопоставим по эффективности и переносимости у пожилых людей по сравнению с молодыми. Таким образом, алоглиптин в качестве монотерапии или в комбинации с другими противодиабетическими средствами продемонстрировал эффективное снижение уровня HbA1c, оставаясь при этом безопасным препаратом с хорошей переносимостью [4].

В 2019 г. Takeshita Y. et al. исследовали влияние метформина и алоглиптина на композиционный состав тела в 12-недельном рандомизированном исследовании у азиатских пациентов с СД2. В общей сложности 84 участника с плохо контролируемым СД2 были случайным образом распределены на получающих алоглиптин (25 мг один раз в день) или метформин (1000 мг два раза в день) в течение 12 недель. В качестве первичной конечной точки оцени-

вался состав тела; вторичные конечные точки включали факторы, связанные со снижением веса. По сравнению с исходными значениями алоглиптин обеспечил незначительный рост массы тела ($66,5 \pm 19,2$ до $67,6 \pm 19,3$ кг), индекса массы тела (ИМТ; $25,4 \pm 6,1$ до $25,8 \pm 6,3$ кг/м²) и жировой массы ($20,3 \pm 12,8$ до $21,8 \pm 14,5$ кг), тогда как метформин оказывал противоположное действие. Алоглиптин уступал метформину в эффекте снижении массы тела ($0,84 \pm 1,57$ против $-0,35 \pm 1,53$ кг, $p = 0,002$), ИМТ (от $0,34 \pm 0,69$ до $-0,15 \pm 0,56$ кг/м², $p = 0,002$) и жировой массы ($1,49 \pm 5,06$ против $-0,04 \pm 1,81$ кг, $p = 0,042$). ИМТ в начале исследования имел отрицательную корреляцию в группе метформина и положительную в группе алоглиптина. Таким образом, метформин и алоглиптин оказывают противоположное влияние на массу тела у больных СД2 с ее избытком [5].

Оценку эффектов ингибиторов ДПП4 анаглиптина и алоглиптина на липидный профиль у амбулаторных больных СД2 в 2018 г. провели Kurozumi A. et al. Участниками исследования были 87 пациентов, которые получали иДПП4 в течение ≥ 8 недель, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) исходно превышал 120 мг/дл. Участники получали либо 200 мг/сут анаглиптина, либо 25 мг/сут алоглиптина в течение 24-недельного периода. Уровень ХС-ЛПНП достоверно снизился в обеих группах; значимого различия в процентном изменении уровня ХС-ЛПНП через 24 недели выявлено не было. Авторы полагают, что такое улучшение было опосредовано, по крайней мере частично, подавлением синтеза аполипопротеина В-100 [6].

Влияние иДПП4 на артериальное давление (АД) у пациентов с СД2 и артериальной гипертензией является спорным, это же касается их воздействия на артериальную ригидность. Также в 2019 г. Kishimoto S. et al. оценили влияние алоглиптина на АД и артериальную ригидность у пациентов с артериальной гипертензией и СД2, измеряя у них АД, скорость пульсовой волны и лодыжечно-плечевой индекс после 3, 6 и 12 месяцев лечения алоглиптином. Через 3, 6 и 12 месяцев лечение алоглиптином снизило уровень HbA1c с $7,0 \pm 0,97\%$ до $6,4 \pm 0,61\%$, $6,3 \pm 0,58\%$ и $6,3 \pm 0,75\%$ ($p < 0,01$ соответственно), средний уровень гликемии с $8,6 \pm 4,39$ ммоль/л до $7,05 \pm 2,16$, $7,05 \pm 2,28$ и $6,44 \pm 1,50$ ммоль/л ($p < 0,01$ соответственно), систолическое АД со 137 ± 18 мм рт. ст. до 127 ± 13 , 125 ± 15 и 120 ± 17 мм рт. ст., $p < 0,01$ соответственно), диастолическое АД с 79 ± 13 мм рт. ст. до 74 ± 8 , 74 ± 10 и 70 ± 8 мм рт. ст. ($p < 0,01$ соответственно) и лодыжечно-плечевой индекс с $1,947 \pm 349$ до $1,774 \pm 259$, 1856 ± 361 и 1756 ± 286 см/с ($p < 0,01$ соответственно). Базовое значение лодыжечно-плечевого индекса, равное 1643 см/с, было оптимальным пороговым значением для пациентов, у которых снижалось АД после терапии алоглиптином (чувствительность 83,3%, специфичность 75,0%). Лечение алоглиптином ассоциировалось не только с улучшением метаболизма глюкозы, но также снижением АД и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и СД2 [7].

С увеличением возраста населения пациенты с СД2 часто нуждаются в гемодиализе вследствие прогрессирую-

щей диабетической нефропатии, и, таким образом, существует потребность в разработке методов лечения, учитывающих изменения функции почек, в первую очередь у пожилых людей. Исследование эффективности алоглиптина у пожилых пациентов было проведено в 2019 г. Takeda H. et al., их лабораторные данные анализировались с интервалом в 3 месяца в течение года. Субъекты были разделены на три группы по возрасту: < 65 лет ($n = 110$), $65-74$ года ($n = 87$) и ≥ 75 лет ($n = 93$). Уровни HbA1c значительно снизились по сравнению с исходными во всех группах после 3-го месяца лечения алоглиптином: снижение на 12-м месяце составило $-0,74 \pm 1,45\%$ для возрастной группы < 65 лет, $-0,47 \pm 1,02\%$ для возрастной группы $65-74$ лет и $-0,42 \pm 1,11\%$ для возрастной группы ≥ 75 лет. Изменение клубочковой фильтрации (СКФ) за 12 месяцев исследования составило $-6,5 \pm 12,0$ мл/мин/1,73 м² для возрастной группы < 65 лет, $-2,0 \pm 8,4$ мл/мин/1,73 м² для возрастной группы $65-74$ лет и $-1,5 \pm 10,0$ мл/мин/1,73 м² для возрастной группы ≥ 75 лет; снижение в возрастной группе < 65 лет было более значимым, тогда как уменьшения СКФ в возрастных группах ≥ 65 не регистрировалось. Следовательно, алоглиптин не только эффективно снижает уровень HbA1c у пожилых людей, но и может использоваться без опасений за функцию почек [8].

Открытое исследование в параллельных группах, проведенное Nishimura R. et al. в 2019 г., ставило целью изучить влияние алоглиптина на вариабельность гликемии у пациентов с СД2. 14 пациентов с уровнем HbA1c от 6,5 до 8,5% получали алоглиптин в дозе 25 мг однократно в течение 29 дней. Непрерывный мониторинг уровня глюкозы проводился до начала лечения (исходный уровень) и с 21-го по 29-й день включительно. Первичной конечной точкой было изменение стандартного отклонения 24-часовых значений гликемии, измеряемых ежедневно в течение 7 дней. Вторичные и дополнительные конечные точки включали изменения гликемических параметров и скорость ингибирования ДПП4 соответственно. Среднее изменение гликемии для алоглиптина по сравнению с исходным уровнем в течение 24 часов (95% ДИ) на 28-й день составило 11,63 мг/дл (95% ДИ 4,59–18,67). В обеих группах лечения показатели компенсации углеводного обмена улучшились, скорость ингибирования ДПП4 сохранялась. Три пациента сообщили о нежелательных явлениях (НЯ); ни в одной из групп не было выявлено тяжелых НЯ. Таким образом, лечение алоглиптином улучшало гликемический контроль и снижало вариабельность гликемии без индукции гипогликемии [9].

Соотношение гликированный альбумин/HbA1c (ГА/HbA1c) используется в качестве индикатора гликемического контроля, который отражает постпрандиальные уровни гликемии или ее вариабельность. Masumoto N. с соавт. (2017) исследовали влияние алоглиптина на соотношение ГА/HbA1c у 38 пациентов с СД2 с хорошим гликемическим контролем, всем был назначен алоглиптин (доза – 12,5 или 25 мг/день) в течение 24 недель. Уровни HbA1c и ГА достоверно снизились через 24 недели ($p < 0,0001$), тогда как соотношение ГА/HbA1c не изменилось ($p = 0,129$). Корреляции между изменением отношения ГА/HbA1c

(отношение $\Delta\text{ГА}/\text{HbA1c}$) и уровнем HbA1c или ГА до назначения алоглиптина не наблюдалось; однако была обнаружена отрицательная корреляция между отношением $\Delta\text{ГА}/\text{HbA1c}$ и $\text{ГА}/\text{HbA1c}$ до начала лечения ($R = -0,322$, $p = 0,049$). При лечении алоглиптином достоверно снизилось соотношение $\text{ГА}/\text{HbA1c}$ в группе с высокой постпрандиальной гликемией после 24 недель терапии, следовательно, алоглиптин может быть рекомендован для таких пациентов [10].

Целью исследования, проведенного Takebayashi K. et al. было изучение долгосрочных эффектов (3 года и более) алоглиптина на контроль гликемии у пациентов с СД2. Ретроспективно оценивалось влияние алоглиптина на гликемический контроль у больных с СД2, которые участвовали в предыдущем 3-месячном исследовании и продолжали принимать алоглиптин в течение по крайней мере еще 36 месяцев. Средняя продолжительность курса лечения составила $42,8 \pm 2,2$ мес. У всех 39 пациентов было отмечено значительное снижение уровней HbA1c от исходного, которое в последнее посещение снизилось с $7,8 \pm 0,6\%$ до $7,2 \pm 1,0\%$ ($p = 0,0001$). У всех пациентов отмечалось снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности ($p = 0,0406$) ($n = 37$), в том числе в подгруппе больных, не принимавших статины, фибраты или пиоглитазон, а также у тех, кто принимал один или несколько из этих препаратов, но дозы не менялись в течение периода наблюдения ($p = 0,0250$) ($n = 27$). Данное исследование показало, что алоглиптин способен поддерживать гликемический контроль, а также снижать уровень ХС-ЛПНП при длительном применении [11].

William B. White et al. представили результаты исследования EXAMINE, в котором оценивались сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2, получавших алоглиптин и недавно перенесших острый коронарный синдром. Пациентов с СД2 и острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией, нуждающихся в госпитализации в течение предыдущих 15–90 дней, случайным образом распределяли на получающих алоглиптин или плацебо в дополнение к существующей антигипергликемической и сердечно-сосудистой терапии. Было выполнено двойное слепое исследование соотношения рисков для первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. В общей сложности 5380 пациентов прошли рандомизацию и наблюдались в течение 40 месяцев (в среднем – 18). Первичное событие конечной точки произошло у 305 пациентов, которым назначали алоглиптин (11,3%), и у 316 пациентов, получавших плацебо (11,8%) (ОР 0,96; верхняя граница ДИ 1,16; $p < 0,001$). Уровни HbA1c достоверно снизились при применении алоглиптина по сравнению с плацебо (среднее различие $-0,36$ процентных пункта; $p < 0,001$). Количество эпизодов гипогликемии, рака, панкреатита и начала диализа были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, среди пациентов с СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром и получавших алоглиптин, частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не возростала [12]. В исследовании EXAMINE также оценивалась антигипергликемическая

эффективность и безопасность добавления алоглиптина к метформину и сульфонилмочевине при лечении СД2. В подгруппе принимавшей метформин и сульфонилмочевину в начале исследования оценивалось изменение уровня HbA1c , неблагоприятные события, сердечно-сосудистые исходы, лабораторные данные и параметры безопасности. 1398 пациентов получали базовую двойную терапию (только метформин и сульфонилмочевину); они были рандомизированы на получавших алоглиптин ($n = 693$) или плацебо ($n = 705$). 550 пациентов, получавших алоглиптин, и 505 пациентов, получавших плацебо, завершили исследование ($p = 0,008$). Изменения HbA1c от исходного уровня до последнего посещения составили $-0,4\%$ для алоглиптина и $+0,1\%$ для плацебо ($p < 0,001$) у всех пациентов с базовой двойной терапией и $-0,4\%$ для алоглиптина и $+0,2\%$ для плацебо ($p < 0,001$) у пациентов, не получавших дополнительного лечения. Частота гипогликемии составила 8,8% для алоглиптина и 6,7% для плацебо ($p = 0,16$). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин были ниже у лечившихся алоглиптином по сравнению с получавшими плацебо (ОР 0,49; ДИ 95% 0,28–0,84 и 0,61; 95% ДИ 0,38–0,96 соответственно). Добавление алоглиптина к двойной терапии метформином и сульфонилмочевинной значительно снижало уровень HbA1c и хорошо переносилось; в данной подгруппе отмечались и более низкие показатели смертности [13].

Появляется все больше доказательств того, что диастолическая дисфункция левого желудочка является тяжелым исходом диабетической кардиомиопатии. В экспериментальном исследовании 2018 г. Zhang X. et al. предположили, что алоглиптин предотвращает диастолическую дисфункцию и сохраняет функциональные возможности и структуру митохондрий миокардиоцитов. 30 кроликов были рандомизированы на три группы: контрольную (CON, $n = 10$), аллоксан-индуцированную диабетическую (DM, $n = 10$) и получающую алоглиптин (12,5 мг/кг/день в течение 12 недель) группу с диабетом (DM-A, $n = 10$). In vivo проводили эхокардиографические и гемодинамические исследования, также оценивали морфологию митохондрий, дыхательную функцию, мембранный потенциал и скорость образования активных форм кислорода (АФК) в структурах левого желудочка. Измерялись сывороточные концентрации глюкагоноподобного пептида-1, маркеров инсулина, воспалительного и окислительного стресса. Экспрессию цитокина $\text{TGF-}\beta 1$, протеина NF- κB и белков, играющих роль в митохондриальном биогенезе, определяли с помощью вестерн-блоттинга. У кроликов с СД отмечались гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия при нормальной фракции выброса левого желудочка, повышенное конечное диастолическое давление в левом желудочке в сочетании со снижением в нем максимальной скорости снижения внутрижелудочкового давления. Алоглиптин уменьшал гипертрофию желудочков, интерстициальный фиброз и диастолическую дисфункцию у диабетических кроликов; эти изменения были ассоциированы со снижением скорости продукции митохондриальных АФК,

предотвращением деполяризации митохондриальной мембраны и снижением набухания митохондрий. Алоглиптин, таким образом, предотвращал диастолическую дисфункцию путем ингибирования ремоделирования желудочков, что объясняется улучшением митохондриальной функции и усилением биогенеза митохондрий [14].

Алоглиптин обладает целым рядом уникальных свойств. Предполагается, что его способность увеличивать количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) может быть частично опосредована хемокином SDF-1 α (стромально-клеточный фактор – стержневой медиатор мобилизации стволовых клеток из костного мозга). ЭКП играют важную роль в репарации эндотелия и неоваскуляризации. Функция эндотелия сосудов нарушается по мере старения организма и при таких патологических состояниях, как АГ, гиперлипидемия, ИБС, СД, хроническое воспаление. Одной из важнейших причин этого может быть дисфункция системы ЭКП, которая развивается с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Дисфункция эндотелия является одним из самых ранних этапов развития атеросклероза, в последующем – сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. В работе Negro R. et al. была предпринята попытка исследовать способность алоглиптина увеличивать концентрации ЭПК и фактора SDF-1 α у пациентов с удовлетворительным и плохим контролем диабета. Две группы пациентов с СД2, принимавших метформин, были разделены в зависимости от уровня HbA1c: группа А – с уровнем HbA1c $\leq 6,5\%$ (28 пациентов) и группа В – с уровнем HbA1c от 7,5% до 8,5% (31 пациент). Обе группы получали алоглиптин по 25 мг/сут в течение 4 месяцев. После 4-месячного лечения алоглиптином в обеих группах наблюдалось снижение уровня HbA1c и увеличение ЭКП и активного SDF-1 α . Алоглиптин продемонстрировал значительные преимущества в увеличении количества ЭКП и активного фактора SDF-1 α при любом контроле СД. Исследование показало, что алоглиптин способен увеличивать концентрации ЭПК, опосредованного фактором SDF-1 α [15]. В 2019 г. Negro R. et al. также оценивали влияние алоглиптина и гликлазида на ЭКП при СД2. 80 пациентов с СД2 и уровнем HbA1c от 7,5 до 8,5% были рандомизированы на получающих алоглиптин (25 мг/сут) либо гликлазид (30 мг/сут при уровне HbA1c 7,5–8,0% и 60 мг/сут при уровне HbA1c 8,0–8,5%) в сочетании с метформином в течение 4 месяцев. Через 4 месяца лечения алоглиптин и гликлазид приводили к аналогичному значимому снижению HbA1c (%) ($8,0 \pm 0,3$ против $7,1 \pm 0,2$ и $8,0 \pm 0,3$ против $7,0 \pm 0,2$ соответственно; $p < 0,05$) и сопоставимому значительному повышению концентрации ЭКП. Поскольку алоглиптин и гликлазид обладают разными механизмами действия, наблюдаемое увеличение ЭКП, по-видимому, связано с их сахароснижающим эффектом [16].

Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) регулирует сосудистую функцию паракринными механизмами, но ее влияние полностью ингибируется при ожирении. Целью исследования Zhu B. et al. было изучение механизмов

влияния алоглиптина на функцию эндотелия при стимуляции им процессов аутофагии в ПВЖТ у мышей с ожирением, которые содержались на диете с высоким содержанием жира, и были рандомизированы на получающих или не получающих алоглиптин. Наличие ПВЖТ значительно ухудшало эндотелий-зависимую вазодилатацию у мышей с ожирением, но лечение алоглиптином исправляло этот дефект. Процессы аутофагии в ПВЖТ замедлялись у мышей с ожирением, а алоглиптин активировал их; активация аутофагии в ПВЖТ улучшала эндотелий-зависимую вазодилатацию, в то же время блокируя ее при нарушенной функции. Полученные результаты показали, что стимулирование аутофагии в ПВЖТ улучшило функцию эндотелия в ответ на лечение алоглиптином [17].

Фиброз печени встречается при большинстве видов ее хронических заболеваний. Алоглиптин продемонстрировал в том числе и потенциал гепатопротекции. Так, Zhang H. et al. исследовали антифиброзный эффект алоглиптина *in vitro*, и было продемонстрировано, что препарат подавляет активацию звездчатых LX-2-клеток и трансформирующего фактора роста β (TGF- β). *In vivo* лечение алоглиптином уменьшало явления стеатоза и задерживало прогрессирование фиброза печени. Кроме того, алоглиптин значительно уменьшал проявления индуцированного фиброза печени, что определяет потенциальную возможность его применения для лечения данной патологии [18].

Изучить предпочтения пациентов в приеме ингибиторов ДПП4 трелаглиптина раз в неделю и алоглиптина один раз в день, назначаемых в течение 8 недель, было целью рандомизированного открытого двустороннего перекрестного исследования TRINITY, в котором пациенты получали трелаглиптин, затем алоглиптин (группа ТА) или алоглиптин, а затем вновь трелаглиптин (группа АТ); каждый препарат получали в течение 8 недель. Предпочтение в лечении оценивалось с использованием стандартизированной анкеты в общей популяции и по базовым характеристикам. Результаты включали также удовлетворенность пациентов лечением (оцениваемое с помощью опросника удовлетворенности лечением диабета DTSQ), уровни HbA1c после 8 недель лечения каждым препаратом и их безопасность. 60 пациентов из двух клинических центров были рандомизированы в соотношении 1:1 на группы ТА и АТ (каждая $n = 30$); исходные характеристики не различались. После 16 недель лечения 51,7% пациентов предпочли лечение алоглиптином по сравнению с 30,0%, выбравшими трелаглиптин ($p = 0,014$). Параметры опросника DTSQ и уровни HbA1c оказались сопоставимыми после 8 недель терапии, но пациенты отдали большее предпочтение алоглиптину [19].

Алоглиптин является высокоселективным, сильнодействующим пероральным ингибитором ДПП4, обладающим различной сахароснижающей эффективностью и безопасностью в этнических группах пациентов с СД2. Cai Y. et al. провели поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE, Web of Science и Кокрановской библиотеки для статей, опубликованных в 2017 г. и ранее на английском языке, выявляя рандомизированные контролируемые исследования (РКИ),

которые сравнивали алоглиптин с плацебо в качестве моно- или комбинированной терапии. Подгруппы разделяли по этническому признаку и сравнили результаты применения алоглиптина у пациентов из Азии и других частей света. Всего было проанализировано 15 РКИ, в которых приняли участие 4456 пациентов с СД2. Алоглиптин снижал уровни HbA1c в большей степени в исследованиях, выполненных у азиатских пациентов [0,75% (95% ДИ 0,65–0,84)], по сравнению с пациентами других этнических групп [0,61% (95% ДИ 0,54–0,68)] ($p = 0,02$). Достижение целевого уровня HbA1c у пациентов азиатского происхождения регистрировалось чаще [2,88 (95% ДИ 2,15–3,87)] и [1,93 (95% ДИ 1,55–2,41)] ($p = 0,03$). То же соответствие наблюдалось в отношении эффективности снижения постпрандиальной гликемии [2,42 ммоль/л (95% ДИ 1,85–2,99)] и [0,60 ммоль/л (95% ДИ 0,40–1,60)] ($p = 0,002$), в то время как уровень гликемии натощак и изменение массы тела были сопоставимы между двумя подгруппами, равно как и частота нежелательных явлений, таких как гипогликемия, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль и диарея [20].

В настоящее время лечение первой линии пациентов с диабетом подтипов MODY1 и MODY3 осуществляется препаратами сульфонилмочевины или инсулином. Тем не менее в нескольких сообщениях была высказана мысль о возможности использования иДПП4 для лечения пациентов с этими подтипами MODY-диабета. В 2017 г. Tonouchi R. et al. сообщили о пациентке с диабетом подтипа MODY1, которую успешно лечили алоглиптином. 13-летняя девочка с диабетом первоначально получала лечение инсулином в течение 5 месяцев, но после установления диагноза MODY1, подтвержденного генетическим анализом, оно было изменено с инсулина на алоглиптин, монотерапия которым привела к хорошей компенсации углеводного обмена. После перехода на алоглиптин пациентка поддерживала оптимальный гликемический контроль, уровни HbA1c составили 6,3–7,0%, функция β -клеток сохранялась. Побочных явлений, связанных с применением алоглиптина, не наблюдалось. Данный опыт позволяет предположить, что алоглиптин может быть потенциальным средством лечения пациентов с диабетом подтипа MODY1 на ранней стадии заболевания, когда остаточная секреция инсулина сохранена [21].

Немаловажную роль в условиях современного общества играет стоимость назначаемого лечения. Хотя существуют некоторые различия между отдельными иДПП4, Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE) рекомендовал «лицам, назначающим препараты, выбирать индивидуальный иДПП4 с наименьшей стоимостью там, где остальные факторы равны». Strain W.D. et al. провели исследование пациентов с СД2, получающих терапию иДПП4 в дополнение, по крайней мере, к еще одному сахароснижающему препарату. Для пациентов, которые были переведены с других иДПП4 на алоглиптин, была проведена оценка как абсолютных уровней HbA1c, так и их изменений. Критериям включения соответствовало 865 пациентов. Не выявлялось статистически значимой разницы между средним уровнем HbA1c до и после перевода на алоглиптин [8,44% (стан-

дартное отклонение 1,52%) против 8,42% (1,62%), $p = 0,6$]. Большинство исследуемых (80,76%) остались на лечении алоглиптином через 6 месяцев, и только 4,54% потребовалась дополнительная терапия СД. Перевод на алоглиптин привел в среднем к экономии 7,24 фунта стерлингов на пациента в месяц [22].

Патогенетическая комплементарность сочетанного применения алоглиптина и метформина явилась предпосылкой для создания их фиксированной комбинации, способной в том числе повысить приверженность пациентов к терапии. Проведенные фармакокинетические исследования подтвердили биозэквивалентность сочетанного применения отдельных лекарственных форм метформина и алоглиптина и их фиксированной комбинации, а сахароснижающая эффективность совместного применения метформина и алоглиптина была подтверждена на практике. Безопасность и переносимость комбинированной терапии была сопоставима с другими режимами [23].

Потенциальные изменения суточных гликемических профилей и удовлетворенности лечением были изучены Takahara M. et al. в 2019 г. у 20 пациентов после перехода с разового приема 25 мг алоглиптина и двукратного приема 250 мг метформина на фиксированную дозу 25 мг алоглиптина и 500 мг метформина однократно в сутки у пациентов с СД2. До и через месяц после смены терапии участников исследования просили провести самоконтроль уровня гликемии в течение 7 дней, а также мониторинг уровня глюкозы в течение 14 дней и ответить на вопросы для оценки удовлетворенности лечением. Флэш-мониторинг глюкозы продемонстрировал некоторое изменение суточных профилей гликемии ($p < 0,001$), однако средние 24-часовые уровни гликемии возросли в среднем всего на 5 мг/дл ($p < 0,001$), а удовлетворенность лечением значительно улучшилась после перевода на фиксированную комбинацию ($p < 0,001$) [24].

Эффективность и безопасность 26-недельного курса фиксированной комбинации *алоглиптин + метформин* дважды в день у пациентов с СД2 оценивали в 2017 г. Ji L. et al. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с уровнем HbA1c от 7,5 до 10,0% при условии соблюдения диеты за период более 2 месяцев и выполнении физической нагрузки, а также 4-недельного периода лечения плацебо. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 для получающих плацебо, алоглиптин 12,5 мг 2 раза в день, метформин 500 мг 2 раза в день или алоглиптин 12,5 мг плюс метформин 500 мг в виде фиксированной комбинации дважды в сутки. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c от исходного уровня (26-я неделя исследования). Всего было рандомизировано 647 пациентов. Среднее изменение уровня HbA1c от исходного до 26-й недели составило -0,19% с плацебо, -0,86% с алоглиптином, -1,04% с метформином и -1,53% с алоглиптином + метформином в фиксированной комбинации. Фиксированная комбинация *алоглиптин + метформин* была значительно более эффективна ($p < 0,0001$) в отношении снижения HbA1c, чем алоглиптин или метформин в виде монотерапии. Профиль безопасности фиксированной

комбинации алоглиптин + метформин был сходен с таковым для отдельных составляющих компонентов. Исследование продемонстрировало, что лечение фиксированной комбинацией алоглиптин + метформин приводило к лучшему гликемическому контролю, чем любая монотерапия, и хорошо переносилось [25].

В настоящее время пока недостаточно данных, оценивающих использование алоглиптина в комбинации с метформином и сульфонилмочевинной. Kay S. et al. провели сетевой метаанализ (NMA) для сравнения относительной эффективности и безопасности применения алоглиптина в дозе 25 мг один раз в день с другими иДПП4 в качестве части схемы тройной терапии у пациентов, не достигших компенсации углеводного обмена метформином и двойной терапией (вкупе с препаратами сульфонилмочевинной). Был проведен систематический анализ литературы для выявления опубликованных РКИ, в которых сравнивали алоглиптин с другими иДПП4 в рекомендуемых суточных дозах. Комплексная оценка, включающая кумулятивный байесовский метаанализ, сравнивала алоглиптин с каждым иДПП4 в отдельности и в группе. Обзор выявил 2186 статей, из которых 94 полнотекстовых работ были рассмотрены на предмет соответствия. Восемь РКИ содержали необходимые данные для включения в метаанализ; все они продемонстрировали сходные результаты и показали, что алоглиптин в дозе 25 мг эффективен (по результатам изменения HbA1c от исходного уровня) и безопасен (исходя из частоты возникновения гипогликемии и побочных эффектов, приводящих к прекращению исследования), в том числе в тройной терапии. Проведенный метаанализ показал, что алоглиптин в дозе 25 мг в день обладает высокой эффектив-

ностью и безопасностью в лечении СД2 у взрослых, у которых не удастся достичь компенсации углеводного обмена метформином и сульфонилмочевинной [26].

Обсервационные исследования и метаанализы рандомизированных исследований иДПП4 показали противоречивые результаты в отношении риска развития панкреатита и рака поджелудочной железы при использовании этого класса препаратов. Целью метаанализа, проведенного Dicembrin I. et al. в 2019 г., явилась оценка влияния лечения иДПП4 на частоту возникновения панкреатита и рака поджелудочной железы. Авторами был проведен поиск в базах данных Medline, Embase и Кокрановской библиотеки. В анализ вошло 165 исследований, в которых подтвердилось, что лечение иДПП-4, и в частности алоглиптином, не ассоциируется с повышенным риском развития панкреатита (ОШ 1,13, 95% ДИ 0,86–1,47) или рака поджелудочной железы (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,60–1,24) [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты российских и международных клинических и экспериментальных исследований, а также данные реальной клинической практики продемонстрировали эффективность алоглиптина у пациентов различных возрастных и этнических групп, в том числе с сердечно-сосудистой патологией и компонентами метаболического синдрома как в монотерапии, так и при использовании фиксированной комбинации с метформином, и подтвердили безопасность его применения.



Поступила / Received 15.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2020
Принята в печать / Accepted 11.03.2020

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(15). doi: 10.14341/DM2017158.
- Kaku K., Kisanuki K., Shibata M., Oohira T. Benefit-Risk Assessment of Alogliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drug Saf.* 2019;42:1311–1327. doi: 10.1007/s40264-019-00857-8.
- Шестакова М.В., Качко В.А. ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в РФ. *РМЖ.* 2019;8(1):3–10. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/entire-issledovanie-realnoy-klinicheskoy-praktiki-primeneniya-alogliptina-v-terapii-patsientov-s-sakharnym-diabetom-2-tipa-v-rf/>.
- Marino A.B., Cole S.W. Alogliptin: safety, efficacy, and clinical implications. *J Pharm Pract.* 2015;28(1):99–106. doi: 10.1177/0897190014522063.
- Takeshita Y., Kita Y., Kato K.I., Kanamori T., Misu H., Kaneko S., Takamura T. Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):723–730. doi: 10.1111/jdi.12920.
- Kurozumi A., Okada Y., Arai T., Kobayashi T., Masuda D., Yamashita S., Tanaka Y. Comparison of effects of anagliptin and alogliptin on serum lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Investig.* 2018;9(2):360–365. doi: 10.1111/jdi.12739.
- Kishimoto S., Kinoshita Y., Matsumoto T., Maruhashi T., Kajikawa M., Matsui S. et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens.* 2019;32(7):695–702. doi: 10.1093/ajh/hpz065.
- Takeda H., Sasai N., Ito S., Obana M., Takuma T., Takai M. et al. Efficacy and Safety of Alogliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res.* 2019;11(9):651–663. doi: 10.14740/jocmr3953.
- Nishimura R., Osonoi T., Bed Y., Miyata K., Shimasaki Y., Shio H. A randomized pilot study of the effects of trelagliptin and alogliptin on glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2019;36(11):3096–3109. doi: 10.1007/s12325-019-01097-z.
- Masumoto N., Otsuki H., Iwakawa S., Inada S., Goya K. et al. Effects of alogliptin on the ratio of glycated albumin to HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int.* 2016;8(2):212–217. doi: 10.1007/s13340-016-0298-3.
- Takebayashi K., Suzuki T., Naruse R., Hara K., Suetsugu M., Tsuchiya T., Inukai T. Long-Term Effect of Alogliptin on Glycemic Control in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A 3.5-Year Observational Study. *J Clin Med Res.* 2017;9(9):802–808. doi: 10.14740/jocmr3118w.
- White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin After Acute Coronary Syndrome in Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
- White W.B., Heller S.R., Cannon C.P., Howitt H., Khunti K., Bergenstal R.M.; EXAMINE Investigators. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. *Am J Med.* 2018;131(7):813–819.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.023.
- Zhang X., Zhang Z., Yang Y., Suo Y., Liu R., Qiu J. et al. Alogliptin prevents diastolic dysfunction and preserves left ventricular mitochondrial function in diabetic rabbits. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):160. doi: 10.1186/s12933-018-0803-z.
- Negro R., Greco E.L., Greco G. Active Stromal Cell-Derived Factor 1α and Endothelial Progenitor Cells are Equally Increased by Alogliptin in Good and Poor Diabetes Control. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2017;10:1179551417743980. doi: 10.1177/1179551417743980.
- Negro R., Greco E.L., Greco G. Alogliptin and Glucoside Similarly Increase Circulating Endothelial Progenitor Cells in Type 2 Diabetes Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(4):215–219. doi: 10.1055/s-0043-122383.
- Zhu B., Li Y., Mei W., He M., Ding Y., Meng B., Zhao H., Xiang G. Alogliptin improves endothelial function by promoting autophagy in perivascular adipose tissue of obese mice through a GLP-1-dependent mechanism. *Vascul Pharmacol.* 2019;115:55–63. doi: 10.1016/j.vph.2018.11.003.
- Zhang H., Sun D., Wang G., Cui S., Field R.A., Li J., Zang Y. Alogliptin alleviates liver fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;511(2):387–393. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.065.

19. Meguro S, Matsui S, Itoh H. Treatment preference for weekly versus daily DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: outcomes from the TRINITY trial. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(12):2071–2078. doi: 10.1080/03007995.2019.1651130.
20. Cai Y, Zeng T, Wen Z, Chen L. Ethnic Differences in Efficacy and Safety of Alogliptin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):177–191. doi: 10.1007/s13300-017-0352-6.
21. Tonouchi R, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J, Urakami T. Efficacy and safety of alogliptin in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 1. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):183–188. doi: 10.1297/cpe.26.183.
22. Strain W.D., McEwan P., Howitt H., Meadowcroft S. Retrospective Database Analysis Evaluating the Clinical Outcomes of Changing Treatment of People with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) from Other DPP-4 Inhibitor Therapy to Alogliptin in a Primary Care Setting. *Diabetes Ther.* 2019;10(4):1499–1507. doi: 10.1007/s13300-019-0662-y.
23. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Надежный выбор в терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на алоглиптин. *Медицинский совет.* 2018;(21):138–145. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-138-145.
24. Takahara M, Shiraiwa T, Katakami N, Maeno Y, Yamamoto K. et al. Different daily glycemic profiles after switching from once-daily alogliptin plus twice-daily metformin to their once-daily fixed-dose combination in Japanese type 2 diabetic patients. *Endocr J.* 2019;66(1):11–17. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0313.
25. Ji L., Li L., Kuang J., Yang T., Kim D.J., Kadir A.A., Huang C.N., Lee D. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):754–758. doi: 10.1111/dom.12875.
26. Kay S., Strickson A., Puellas J., Selby R., Benson E., Tolley K. Comparative Effectiveness of Adding Alogliptin to Metformin Plus Sulfonylurea with Other DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2017;8(2):251–273. doi: 10.1007/s13300-017-0245-8.
27. Dicembrini I., Montereggi C., Nreu B., Mannucci E., Monami M. Pancreatitis and Pancreatic Cancer in Patients Treated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: An Extensive and Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107981. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107981.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2017;20(1S). (In Russ.) doi: 10.14341/DM20171S8.
2. Kaku K., Kisanuki K., Shibata M., Oohira T. Benefit-Risk Assessment of Alogliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drug Saf.* 2019;42:1311–1327. doi: 10.1007/s40264-019-00857-8.
3. Shestakova M.V., Kachko V.A. ENTIRE: real clinical practice study on alogliptin application in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. *RMZH = RMI.* 2019;8(1):3–10. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/entire-issledovanie-realnoy-klinicheskoy-praktiki-primeneniya-alogliptina-v-terapii-patsientov-s-sakharnym-diabetom-2-tipa-v-rf/>.
4. Marino A.B., Cole S.W. Alogliptin: safety, efficacy, and clinical implications. *J Pharm Pract.* 2015;28(1):99–106. doi: 10.1177/0897190014522063.
5. Takeshita Y., Kita Y., Kato K.I., Kanamori T., Misu H., Kaneko S., Takamura T. Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):723–730. doi: 10.1111/jdi.12920.
6. Kurozumi A., Okada Y., Arai T., Kobayashi T., Masuda D., Yamashita S., Tanaka Y. Comparison of effects of anagliptin and alogliptin on serum lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Investig.* 2018;9(2):360–365. doi: 10.1111/jdi.12739.
7. Kishimoto S., Kinoshita Y., Matsumoto T., Maruhashi T., Kajikawa M., Matsui S. et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens.* 2019;32(7):695–702. doi: 10.1093/ajh/hpz065.
8. Takeda H., Sasai N., Ito S., Obana M., Takuma T., Takai M. et al. Efficacy and Safety of Alogliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res.* 2019;11(9):651–663. doi: 10.14740/jocmr3953.
9. Nishimura R., Osonoi T., Bed Y., Miyata K., Shimasaki Y., Shio H. A randomized pilot study of the effects of trelagliptin and alogliptin on glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2019;36(11):3096–3109. doi: 10.1007/s12325-019-01097-z.
10. Masumoto N., Otsuki H., Iwakawa S., Inada S., Goya K. et al. Effects of alogliptin on the ratio of glycated albumin to HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int.* 2016;8(2):212–217. doi: 10.1007/s13340-016-0298-3.
11. Takebayashi K., Suzuki T., Naruse R., Hara K., Suetsugu M., Tsuchiya T., Inukai T. Long-Term Effect of Alogliptin on Glycemic Control in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A 3.5-Year Observational Study. *J Clin Med Res.* 2017;9(9):802–808. doi: 10.14740/jocmr3118w.
12. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin After Acute Coronary Syndrome in Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
13. White W.B., Heller S.R., Cannon C.P., Howitt H., Khunti K., Bergenstal R.M.; EXAMINE Investigators. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. *Am J Med.* 2018;131(7):813–819.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.023.
14. Zhang X., Zhang Z., Yang Y., Suo Y., Liu R., Qiu J. et al. Alogliptin prevents diastolic dysfunction and preserves left ventricular mitochondrial function in diabetic rabbits. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):160. doi: 10.1186/s12933-018-0803-z.
15. Negro R., Greco E.L., Greco G. Active Stromal Cell-Derived Factor 1α and Endothelial Progenitor Cells are Equally Increased by Alogliptin in Good and Poor Diabetes Control. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2017;10:1179551417743980. doi: 10.1177/1179551417743980.
16. Negro R., Greco E.L., Greco G. Alogliptin and Glucagon-like peptide-1 Receptor Agonists Increase Circulating Endothelial Progenitor Cells in Type 2 Diabetes Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(4):215–219. doi: 10.1055/s-0043-122383.
17. Zhu B., Li Y., Mei W., He M., Ding Y., Meng B., Zhao H., Xiang G. Alogliptin improves endothelial function by promoting autophagy in perivascular adipose tissue of obese mice through a GLP-1-dependent mechanism. *Vascul Pharmacol.* 2019;115:55–63. doi: 10.1016/j.vph.2018.11.003.
18. Zhang H., Sun D., Wang G., Cui S., Field R.A., Li J., Zang Y. Alogliptin alleviates liver fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;511(2):387–393. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.065.
19. Meguro S, Matsui S, Itoh H. Treatment preference for weekly versus daily DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: outcomes from the TRINITY trial. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(12):2071–2078. doi: 10.1080/03007995.2019.1651130.
20. Cai Y, Zeng T, Wen Z, Chen L. Ethnic Differences in Efficacy and Safety of Alogliptin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):177–191. doi: 10.1007/s13300-017-0352-6.
21. Tonouchi R, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J, Urakami T. Efficacy and safety of alogliptin in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 1. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):183–188. doi: 10.1297/cpe.26.183.
22. Strain W.D., McEwan P., Howitt H., Meadowcroft S. Retrospective Database Analysis Evaluating the Clinical Outcomes of Changing Treatment of People with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) from Other DPP-4 Inhibitor Therapy to Alogliptin in a Primary Care Setting. *Diabetes Ther.* 2019;10(4):1499–1507. doi: 10.1007/s13300-019-0662-y.
23. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Reliable choice in therapy of type 2 diabetes mellitus: focus on alogliptin. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(21):138–145. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-138-145.
24. Takahara M, Shiraiwa T, Katakami N, Maeno Y, Yamamoto K. et al. Different daily glycemic profiles after switching from once-daily alogliptin plus twice-daily metformin to their once-daily fixed-dose combination in Japanese type 2 diabetic patients. *Endocr J.* 2019;66(1):11–17. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0313.
25. Ji L., Li L., Kuang J., Yang T., Kim D.J., Kadir A.A., Huang C.N., Lee D. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):754–758. doi: 10.1111/dom.12875.
26. Kay S., Strickson A., Puellas J., Selby R., Benson E., Tolley K. Comparative Effectiveness of Adding Alogliptin to Metformin Plus Sulfonylurea with Other DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2017;8(2):251–273. doi: 10.1007/s13300-017-0245-8.
27. Dicembrini I., Montereggi C., Nreu B., Mannucci E., Monami M. Pancreatitis and Pancreatic Cancer in Patients Treated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: An Extensive and Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107981. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107981.

Информация об авторе:

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: morgunov.l.y@mail.ru

Information about the author:

Leonid Yu. Morgunov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Hospital Therapy with Endocrinology, Haematology and Clinical Laboratory Diagnostics Module, Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: morgunov.l.y@mail.ru

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, выбор внутри класса. Рациональная комбинация «инсулин гларгин 100 + ликсисенатид»

М.В. Мартянова[✉], ORCID: 0000-0002-1414-0034, e-mail: ya.martjanova@yandex.ru

А.Ю. Бабенко, ORCID: 0000-0002-0559-697X, e-mail: alina_babenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – это прогрессирующее заболевание, сопровождающееся постепенным ухудшением функции β -клеток. При длительном течении СД2 у значительной части пациентов развивается абсолютная инсулинопения и возникает необходимость перевода пациента с пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) на терапию базальным инсулином в комбинации с ПСП или на базис-болюсную схему инсулинотерапии (ИТ). У более чем 80% пациентов с СД2 имеется ожирение или избыточная масса тела, и добавление к терапии инсулина, который является липогенетическим гормоном, способствует еще большей прибавке веса, что служит предпосылкой к повышению сердечно-сосудистых рисков, а также к появлению и прогрессированию биомеханических проблем, таких как артроз суставов, венозная недостаточность. В данной обзорной статье мы рассмотрим и оценим преимущества назначения пациентам, нуждающимся в интенсификации терапии, комбинации базального инсулина гларгин в сочетании с препаратом агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) ликсисенатидом, как одну из наиболее рациональных схем лечения для пациентов с СД2 с дефицитом инсулина и сохраняющейся инсулинрезистентностью. Также в статье уделено внимание вариативности гликемии, которая, по данным исследований, может играть важную роль в патогенезе атеросклероза и может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетом. Ввиду того что гликемический контроль основан на определении преимущественно гликированного гемоглобина (HbA1c) в качестве меры средней концентрации глюкозы, известно, что этот маркер не точно отражает вариативность гликемии, которая характеризуется амплитудой, частотой и продолжительностью гипо- и гипергликемических колебаний. Фиксированная комбинация препаратов инсулина гларгин 100 и арГПП-1 ликсисенатид позволит комплаентно подобрать индивидуально эффективную дозировку пациенту с СД2 и ожирением, поможет достичь нескольких целей одновременно – от улучшения гликемических показателей без увеличения массы тела и без повышения рисков гипогликемий до возможности существенно снизить потребность в инсулине при его предшествующем применении, а также снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин гларгин, ликсисенатид, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ожирение, кардиоваскулярный риск, сердечно-сосудистые осложнения, вариативность гликемии

Для цитирования: Мартянова М.В., Бабенко А.Ю. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, выбор внутри класса. Рациональная комбинация «инсулин гларгин 100 + ликсисенатид». *Медицинский совет*. 2020;(7):50–55. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-50-55.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, selection within the class. The rational combination of insulin glargine 100 + lixisenatide

Mariia V. Martjanova[✉], ORCID: 0000-0002-1414-0034, e-mail: ya.martjanova@yandex.ru

Alina Yu. Babenko, ORCID: 0000-0002-0559-697X, e-mail: alina_babenko@mail.ru

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St. Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a progressive disease accompanied by a gradual worsening of β -cell function. With a long course of T2DM, a significant proportion of patients develop absolute insulinopenia and there is a need to transfer the patient from oral hypoglycemic drugs (OHD) to basal insulin therapy in combination with OHD or to the basal-bolus regimen of insulin therapy (IT). More than 80% of patients with T2DM are obese or overweight and the addition of insulin, which is a lipogenic hormone, to the therapy contributes to even greater weight gain, which serves as a prerequisite for increasing cardiovascular risks, as well as the appearance and progression of biomechanical problems such as arthrosis of the joints, venous insufficiency. In this review article, we will consider and evaluate the benefits of administering combinations of basal insulin glargine in combination with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1ra) lixisenatide to one of the most rational treatment regimens for patients with T2DM insulin deficiency and persistent insulin resistance. Also, the article focuses on the variability of glycemia, which according to research can play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis and can be an independent risk factor for cardiovascular complications in patients with diabetes. Due to the fact that glycemic control is based on the determination of predominantly

glycated hemoglobin (HbA1c) as a measure of average glucose concentration, it is known that this marker does not accurately reflect glycemic variability, which is characterized by the amplitude, frequency and duration of hypo- and hyperglycemic fluctuations. A fixed combination of insulin preparations glargine 100 and GLP-1ra lixisenatide allows to select individually effective dosage for a patient with type 2 diabetes and obesity, will help to achieve several goals at the same time - from improving glycemic parameters without increasing body weight and without increasing the risk of hypoglycemia, to significantly reduce the need for insulin with its previous use, as well as reduce the risk of cardiovascular complications.

Keywords: diabetes mellitus, insulin glargine, lixisenatide, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, obesity, cardiovascular risk, cardiovascular complications, glycaemic variability.

For citation: Martianova M.V., Babenko A.Yu. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, selection within the class. The rational combination of insulin glargine 100 + lixisenatide. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):50–55. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-50-55.

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

ВВЕДЕНИЕ

Как сахарный диабет 2-го типа (СД2), так и ожирение являются глобальными медико-социальными проблемами, снижение потерь от которых относится к приоритетным направлениям в развитии современной медицины. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, на 1 января 2019 г. в России насчитывалось около 4,6 млн пациентов, что составляет 3,12% населения. Из них на СД2 приходится 4,24 млн, что составляет 92,4% от всех случаев сахарного диабета [1]. Распространенность СД2 коррелирует с избыточной массой тела, а также увеличивается с возрастом [2]. Наличие висцерального ожирения способствует развитию и прогрессированию СД2, а также способствует развитию кардиометаболических факторов риска (дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ)), увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также ее острые формы (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), которые приводят к снижению трудоспособности, ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных. Помимо того, что ожирение влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний, оно также приводит к ухудшению качества жизни по мере нарастания его степени. Согласно современным представлениям, модификация образа жизни, направленная на нормализацию веса, может помочь избежать дальнейшего прогрессирования СД2 и его осложнений [3]. Между тем успешное снижение веса до целевых значений удается достичь у небольшого числа пациентов. Это поднимает вопрос о применении эффективной и рациональной комбинации препаратов, позволяющих и нормализовать уровень гликемии, и снизить вес у пациентов с СД2.

МЕХАНИЗМЫ И ЭФФЕКТЫ АРГПП-1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – новый класс антидиабетических препаратов, широкий спектр плейотропных эффектов которых позволяет не только обеспечить коррекцию гликемии, но и добиться значимого снижения веса, улучшения липидных показателей и уровня артериального давления при СД2. По данным ряда исследований они про-

демонстрировали способность снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и ассоциированными ССЗ, а также риск почечных исходов [4–6]. Среди многочисленных метаболических эффектов глюкагоноподобного пептида-1 выделяют глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона, снижение скорости опорожнения желудка, централизованно регулируемое ингибирование приема пищи, увеличение натрийуреза и диуреза и модуляцию пролиферации В-клеток. ГПП-1 и арГПП-1 также обладают кардио- и нейропротективными свойствами, уменьшают выраженность воспаления и апоптоза, оказывают влияние на обучение и память, пищевое поведение и вкусовое восприятие [7]. Выделяют два вида арГПП-1 – прандиальные и пролонгированные, которые имеют отличия в эффектах в отношении уровня глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии. Изученные различия эффектов арГПП-1 указывают, что прандиальные арГПП-1 подавляют секрецию глюкагона и стимулируют секрецию инсулина преимущественно во время приема пищи, приводя к значительному снижению постпрандиальной гликемии и вариабельности гликемии. Пролонгированные арГПП-1 стимулируют секрецию инсулина и подавляют секрецию глюкагона на протяжении длительных периодов времени как натощак, так и в меньшей степени в постпищевом статусе. При этом пролонгированные арГПП-1 способствуют умеренному снижению постпрандиальной гликемии и значительному уменьшению гликемии натощак за счет подавления секреции глюкагона и снижения аппетита.

Известно, что арГПП-1 – класс препаратов, отличающийся высокой стоимостью, при этом хороший эффект от их приема имеют далеко не все пациенты, процент респондеров колеблется от 50 до 65%. Также существенными проблемами применения арГПП-1 является непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнота и рвота. Эти явления обычно носят преходящий характер, но их частота при применении различных арГПП-1 варьирует [8]. Среди прандиальных арГПП-1 ликсисенатид проявил себя как препарат с низкой выраженностью этих побочных эффектов, что было продемонстрировано в исследовании по прямому сравнению ликсисенатида и эксенатида GETGOAL-X [9].

ПОИСК ВОЗМОЖНОСТЕЙ УДЕРЖАНИЯ ВЕСА, НАРЯДУ С ИНТЕНСИФИКАЦИЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛИНОМ, У ПАЦИЕНТОВ С СД2

Идентифицирован ряд предикторов ответа на терапию препаратами арГПП-1, среди которых негативными предикторами являются большая длительность СД2, низкий уровень С-пептида. Длительное течение СД2 связано со снижением функциональной активности и массы бета-клеток [10, 11]. Снижение пролиферативной способности бета-клеток также зависит от возраста [10, 12–14]. Так как основным эффектом арГПП-1 на уровень гликемии является модуляция секреции инсулина бета-клетками, пациенты с нарушенной функцией бета-клеток неспособны адекватно снизить HbA1c на терапии арГПП-1. Между тем вес-снижающий эффект данной группы препаратов реализуется через другие механизмы (центральная регуляция аппетита, изменение моторики ЖКТ), и они сохраняются у пациентов с нарушенной функцией бета-клеток. Инсулинотерапия является единственным методом контроля гликемии у пациентов с абсолютной инсулинопенией и нередко требуется пациентам с сохраненной функцией бета-клеток. Данные наблюдательной программы A1chieve подтверждают, что в России базальные инсулины используют более половины получающих инсулинотерапию пациентов с СД2 (из них 41% – в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и 18% – в составе базис-болюсного режима) (данные ресурса www.a1chieve.com). У большинства больных с СД2 старт инсулинотерапии сопровождается прибавкой веса, что не позволяет им достигнуть адекватного контроля гликемии из-за нарастания инсулинорезистентности. Индуцированная инсулином гипогликемия дополнительно стимулирует аппетит, более того, пациенты часто переедают с целью предотвращения гипогликемий [15], что также способствует прибавке веса. Снижение секреции инсулина или относительная инсулиновая недостаточность в сочетании с инсулинорезистентностью у пациентов с СД2 и ожирением требует правильной тактики лечения. Одним из вариантов интенсификации лечения при СД2, как известно, является базальная инсулинотерапия, преимущество в проведении которой отдается аналогам инсулина, имеющим лучший профиль эффективности и безопасности в сравнении с человеческими инсулинами [16]. Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета 2018 г., а также российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г., одним из вариантов старта инъекционной терапии являются фиксированные комбинации базального инсулина и арГПП-1 [17, 18]. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов имеют целью повышение эффективности лечения сахарного диабета 2-го типа при одновременном повышении безопасности проводимого лечения [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ СВОЕВРЕМЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ОБЗОРА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Своевременное назначение на старте комбинированного препарата арГПП-1 и инсулина позволяет избежать прибавки веса, снизить постпрандиальную гликемию и гликозилированный гемоглобин, избежать гипогликемических состояний и побочных эффектов арГПП-1 [20]. Это было продемонстрировано в двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях с активным контролем у пациентов с СД2 LixiLan-O и LixiLan-L при назначении комбинации базального инсулина гларгин и прандиального арГПП-1 ликсисенатида пациентам с СД2. Так, в рандомизированном открытом 30-недельном исследовании с активным контролем LixiLan-O, проведенном у пациентов с СД2, не получавших ранее терапию инсулином и с недостаточным гликемическим контролем при применении пероральных гипогликемических препаратов, оценена эффективность и безопасность препарата Соликва СолоСтар® (фиксированная комбинация базального инсулина гларгин 100 ЕД/мл и арГПП-1 ликсисенатида, Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия, регистрационный номер ЛП-004874, дата регистрации 30.05.2018) (n = 468), в сравнении с инсулином гларгин (n = 466) и ликсисенатидом (n = 233). При добавлении к лечению препарата Соликва СолоСтар® 74% (n = 345) пациентов к 30-й неделе достигли значений гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) < 7%, по сравнению с 59% (n = 277) пациентов при добавлении только инсулина гларгин и 33% (n = 77) пациентов при добавлении только ликсисенатида. Снижение средних значений HbA1c к 30-й неделе у пациентов, получавших препарат Соликва СолоСтар®, составило -1,6%, а у пациентов в группах лечения инсулином гларгин и ликсисенатидом оно составляло -1,3% и -0,9% соответственно (p < 0,0001 для всех). Средние значения концентрации глюкозы в плазме крови натощак у пациентов, получавших препарат Соликва СолоСтар®, к концу исследования снизились на 3,46 ммоль/л, а при добавлении инсулина гларгин или ликсисенатида – на 3,27 ммоль/л и 1,5 ммоль/л (p < 0,0001) соответственно. Снижение средних значений постпрандиальной концентрации глюкозы в крови (через 2 ч после приема пищи) у пациентов к 30-й неделе при добавлении к лечению препарата Соликва СолоСтар® составило -5,68 ммоль/л, по сравнению с -3,31 ммоль/л при добавлении только инсулина гларгин и -4,58 ммоль/л (p < 0,0001) при добавлении только ликсисенатида. К концу 30-недельного периода среднее значение изменения массы тела составило у пациентов, получавших препарат Соликва СолоСтар®, -0,3 кг, а на инсулине гларгин +1,1 кг. При добавлении ликсисенатида изменение массы тела составило -2,3 кг. Таким образом, добавление комбинации гларгина с ликсисенатидом обеспечило лучший гликемический контроль, чем добавление одного из препаратов, и позволило избежать прибавки веса, отмеченной при добавлении только инсулина гларгин. Аналогичные данные были получены еще в одном исследовании.

довании LixiLan-L, сравнившим эффективность и безопасность препарата Соликва СолоСтар® с инсулином гларгин. Процент пациентов, достигших HbA1c <7% при применении препарата Соликва СолоСтар®, составил 54,9% пациентов (n = 201), а в группе лечения только инсулином гларгин – 29,6% пациентов (n = 108). В этом исследовании к концу 30-недельного периода среднее изменение массы тела у пациентов, получавших препарат Соликва СолоСтар®, составило -0,7 кг, а у пациентов, получавших инсулин гларгин, +0,7 кг. Таким образом, лечение препаратом Соликва СолоСтар® обеспечило достижение целевых значений HbA1c у в два раза большего числа пациентов, при этом оно не увеличивало частоту развития гипогликемии по сравнению с монотерапией инсулином гларгин [21, 22]. Вышеуказанные данные подтверждают, что прандиальные арГПП-1, в частности ликсисенатид, лучше использовать в составе комбинированной терапии с базальным инсулином [23]. Согласно результатам исследования LixiLan-O, применение препарата значительно снижает уровень гликированного гемоглобина, что позволяет 75% пациентов, не достигших целей терапии сахарного диабета 2-го типа на пероральных сахароснижающих препаратах, достичь целевых показателей без увеличения массы тела и повышения рисков гипогликемий в сравнении с терапией только лишь базальным инсулином [24]. Введение в комбинацию ликсисенатида позволяет существенно снизить потребность в инсулине, что было продемонстрировано в исследовании LixiLan-L (NCT 02058160) и LixiLan-O (NCT 02058147) [25].

ВЛИЯНИЕ ПРАНДИАЛЬНЫХ АРГПП-1 НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ, МИКРО-И МАКРОСУДУСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

У пациентов с сохраненной функцией бета-клеток или парциальной недостаточностью, прандиальный арГПП-1 позволяет в большей степени сгладить постпрандиальные пики гликемии, улучшить гликемический контроль путем уменьшения вариабельности гликемии (ВГ). Снижение вариабельности гликемии имеет важнейшее клиническое значение: из всех параметров гликемического контроля нормализация вариабельности в наибольшей степени снижает риск микро- [26, 27] и макрососудистых осложнений [28, 29] у пациентов с СД2, является важным фактором жизненного прогноза у ургентных пациентов [30, 31], влияет на жизнеспособность бета-кле-

ток. При анализе данных исследования LixiLan-O, в котором сравнивали титруемую комбинацию фиксированного соотношения арГПП-1 ликсисенатида и инсулина гларгин 100 единиц/мл (iGlarLixi) с его отдельными компонентами ликсисенатидом (Lixi) и гларгином (iGlar) и испытанием LixiLan-L, в котором сравнивали iGlarLixi с iGlar, измеряемыми признаками вариабельности гликемии были: среднее значение и стандартное отклонение (SD) измеряемой глюкозы в плазме (SMPG), высокий индекс глюкозы в крови (HBGI) и низкий индекс глюкозы в крови, площадь под кривой SMPG для каждого пациента (AUCn), средняя абсолютная глюкоза (MAG) и средняя амплитуда гликемических колебаний (MAGE). К 30-й неделе iGlarLixi улучшил все маркеры ВГ по сравнению с исходным уровнем, без повышенного риска гипогликемии. Значительные улучшения наблюдались в SMPG, SD SMPG, HBGI, AUCn, MAG и MAGE по сравнению с гларгином, и в SMPG, HBGI и AUCn по сравнению с ликсисенатидом (Lixi) [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализация подходов к лечению СД2 требует поиска определенных схем терапии для различных пациентов. Длительно болеющие и/или развившие парциальный дефицит инсулина, но сохранившие выраженную инсулинрезистентность пациенты с СД2, требуют старта инсулинотерапии. Но наилучшим образом улучшить свой метаболический контроль с достижением нормогликемии и без прибавки веса они могут при использовании комбинированного препарата Соликва, содержащего в своем составе, кроме беспикового базиса – гларгин, прандиальный арГПП-1 ликсисенатид. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в настоящее время все более широко используются для лечения СД2. Пациенты со значительно нарушенной функцией бета-клеток не достигают целевых значений гликемии на ПССП и им необходим базальный инсулин для контроля уровня глюкозы в плазме, однако он вызывает гипогликемии и увеличение веса. Добавление прандиального агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 позволяет избежать увеличения веса и существенно снижает вариабельность гликемии, что в отдаленном периоде может улучшить сердечно-сосудистый прогноз.



Поступила / Received 16.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 01.04.2020
Принята в печать / Accepted 05.04.2020

Список литературы

- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Fujitani Y. How does glucagon-like peptide 1 stimulate human β -cell proliferation? A lesson from islet graft experiments. *J Diabetes Invest*. 2018;9(6):1255–1257. doi: 10.1111/jdi.12861.
- Аметов А.С., Тертычная Е.А. Инсулинорезистентность и липотоксичность – две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):25–33. Режим доступа: <http://endo-profi.ru/research/insulinorezistentnost-i-lipotoksichnost-dve-grani-odnoj-problemy-pri-saharnom-diabete-tipa-2-i-ozhirenii-2/>.
- Heuvelman V.D., Van Raalte D.H., Smits M.M. Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res*. 2020;116(5):916–930. doi: 10.1093/cvr/cvz323.
- Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Furtado R.H.M. 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):2022–2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.

6. Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Huang Y., Liu M., Saremi A., Heerspink H.J.L. et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):859–869. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
7. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D., Drucker D.J., Flatt P.R. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72–130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
8. Drucker D.J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3(3):153–165. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.004.
9. Rosenstock J., Raccach D., Korányi L., Maffei L., Boka G., Miossec P. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomised, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care.* 2013;36(10):2945–2951. doi: 10.2337/dc12-2709.
10. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(1):102–110. doi: 10.2337/diabetes.52.1.102.
11. Rahier J., Guiot Y., Goebbels R.M., Sempoux C., Henquin J.C. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(4):32–42. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x.
12. Butler P.C., Meier J.J., Butler A.E., Bhushan A. The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(11):758–768. doi: 10.1038/ncpendmet0647.
13. Cnop M., Hughes S.J., Igoillo-Estève M., Hoppa M.B., Sayeed F., van de Laar L. et al. The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation. *Diabetologia.* 2010;53(2):321–330. doi: 10.1007/s00125-009-1562-x.
14. Gregg B.E., Moore P.C., Demozay D., Hall B.A., Li M., Husain A. et al. Formation of a human β -cell population within pancreatic islets is set early in life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3197–3206. doi: 10.1210/jc.2012-1206.
15. Domecq J.P., Prutsky G., Leppin A., Sonbol M.B., Altayar O., Undavalli C. et al. Drugs commonly associated with weight change: Asystematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):363–370. doi: 10.1210/jc.2014-3421.
16. Heise T., Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):3–12. doi: 10.1111/dom.12782.
17. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-е изд. М.: УПРИНТ; 2019.* Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41436983>.
19. Trujillo J.M., Roberts M., Dex T., Chao J., White J., La Salle J. Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide alone. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2690–2694. doi: 10.1111/dom.13444.
20. Frias J.P., Dex T., Roberts M., Kaplan A.A. Review of the Safety and Adverse Event Profile of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):21–33. doi: 10.1007/s13300-018-0547-5.
21. Scott L.J. Insulin Glargine/Lixisenatide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017;77(12):1353–1362. doi: 10.1007/s40265-017-0783-4.
22. Rosenstock H., Handelsman Y., Vidal J., Blasco F.J.A., Giorgino F., Liu M. et al. Propensity score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio iGlarLixi (LixiLan) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):1–9. doi: 10.1111/dom.13462.
23. Полубояринова И.В., Фадеев В.В. Прандиальные агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 в клинической практике. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2015;4:48–60. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prandialnye-agonisty-retseptora-glyukagonopodobnogo-peptida-1-v-klinicheskoy-praktike>.
24. Rosenstock J., Aronson R., Grunberger G., Hanefeld M., Piatti P., Serusclat P. et al. LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a Titrateable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2026–2035. doi: 10.2337/dc16-0917.
25. Valentine V., Goldman J., Shubrook J.H. Rationale for, Initiation and Titration of the Basal Insulin/GLP-1RA Fixed-Ratio Combination Products, IDegLira and iGlarLixi, for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):739–752. doi: 10.1007/s13300-017-0287-y.
26. Jun J.E., Jin S.M., Baek J., Oh S., Hur K.Y., Lee M.S. et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:70. doi: 10.1186/s12933-015-0233-0.
27. Klimontov V.V., Myakina N.E., Tyan N.V. Heart rate variability is associated with interstitial glucose fluctuations in type 2 diabetic women treated with insulin. *Springerplus.* 2016;5:337. doi: 10.1186/s40064-016-1932-z.
28. Su G., Mi Sh., Tao H., Li Zh., Yang H., Zheng H. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:19. doi: 10.1186/1475-2840-10-19.
29. Okada K., Hibi K., Gohbara M., Kataoka S., Takano K., Akiyama E. et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:111. doi: 10.1186/s12933-015-0275-3.
30. Krinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3008–3013. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2.
31. Su G., Mi Sh., Tao H., Li Zh., Yang H., Zheng H. et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1026–1032. doi: 10.2337/dc12-0925.
32. Aronson R., Umpierrez G., Stager W., Kovatchev B. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination improves glycaemic variability and control without increasing hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):726–731. doi: 10.1111/dom.13580.

References

1. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4–13. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
2. Fujitani Y. How does glucagon-like peptide 1 stimulate human β -cell proliferation? A lesson from islet graft experiments. *J Diabetes Investig.* 2018;9(6):1255–1257. doi: 10.1111/jdi.12861.
3. Ametov A.S., Tertychnaya E.A. Insulin resistance and lipotoxicity-2 facets of one problem. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2019;8 (2):25–33. (In Russ.) Available at: <http://endo-profi.ru/research/insulinorezistentnost-i-lipotoksichnost-dve-grani-dnoj-problemy-pri-saharnom-diabete-tipa-2-i-ozhirenii-2/>.
4. Heuvelman V.D., Van Raalte D.H., Smits M.M. Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res.* 2020;116(5):916–930. doi: 10.1093/cvr/cvz323.
5. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Furtado R.H.M. 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):2022–2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
6. Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Huang Y., Liu M., Saremi A., Heerspink H.J.L. et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):859–869. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
7. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D., Drucker D.J., Flatt P.R. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72–130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
8. Drucker D.J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3(3):153–165. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.004.
9. Rosenstock J., Raccach D., Korányi L., Maffei L., Boka G., Miossec P. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomised, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care.* 2013;36(10):2945–2951. doi: 10.2337/dc12-2709.
10. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(1):102–110. doi: 10.2337/diabetes.52.1.102.
11. Rahier J., Guiot Y., Goebbels R.M., Sempoux C., Henquin J.C. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(4):32–42. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x.
12. Butler P.C., Meier J.J., Butler A.E., Bhushan A. The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(11):758–768. doi: 10.1038/ncpendmet0647.
13. Cnop M., Hughes S.J., Igoillo-Estève M., Hoppa M.B., Sayeed F., van de Laar L. et al. The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation. *Diabetologia.* 2010;53(2):321–330. doi: 10.1007/s00125-009-1562-x.
14. Gregg B.E., Moore P.C., Demozay D., Hall B.A., Li M., Husain A. et al. Formation of a human β -cell population within pancreatic islets is set

- early in life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3197–3206. doi: 10.1210/jc.2012-1206.
15. Domecq J.P., Prutsky G., Leppin A., Sonbol M.B., Altayar O., Undavalli C. et al. Drugs commonly associated with weight change: Asystematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):363–370. doi: 10.1210/jc.2014-3421.
 16. Heise T., Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):3–12. doi: 10.1111/dom.12782.
 17. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
 18. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). *Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes.* 9th ed. M.: UPPRINT; 2019. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41436983>.
 19. Trujillo J.M., Roberts M., Dex T., Chao J., White J., La Salle J. Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide alone. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2690–2694. doi: 10.1111/dom.13444.
 20. Frias J.P., Dex T., Roberts M., Kaplan A.A. Review of the Safety and Adverse Event Profile of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):21–33. doi: 10.1007/s13300-018-0547-5.
 21. Scott L.J. Insulin Glargine/Lixisenatide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017;77(12):1353–1362. doi: 10.1007/s40265-017-0783-4.
 22. Rosenstock H., Handelsman Y., Vidal J., Blasco F.J.A., Giorgino F., Liu M. et al. Propensity score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio iGlarLixi (LixiLan) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):1–9. doi: 10.1111/dom.13462.
 23. Poluboyarinova I.V., Fadeyev V.V. Prandial glucagon-like peptide-1 receptor agonists in clinical practice. *Ehndokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training* 2015;(4):48–60. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prandialnye-agonisty-retseptora-glyukagonopodobnogo-peptida-1-v-klinicheskoy-praktike>.
 24. Rosenstock J., Aronson R., Grunberger G., Hanefeld M., Piatti P., Serusclat P. et al. LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2026–2035. doi: 10.2337/dc16-0917.
 25. Valentine V., Goldman J., Shubrook J.H. Rationale for, Initiation and Titration of the Basal Insulin/GLP-1RA Fixed-Ratio Combination Products, iDegLira and iGlarLixi, for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):739–752. doi: 10.1007/s13300-017-0287-y.
 26. Jun J.E., Jin S.M., Baek J., Oh S., Hur K.Y., Lee M.S. et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:70. doi: 10.1186/s12933-015-0233-0.
 27. Klimontov V.V., Myakina N.E., Tyan N.V. Heart rate variability is associated with interstitial glucose fluctuations in type 2 diabetic women treated with insulin. *Springerplus.* 2016;5:337. doi: 10.1186/s40064-016-1932-z.
 28. Su G., Mi Sh., Tao H., Li Zh., Yang H., Zheng H. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:19. doi: 10.1186/1475-2840-10-19.
 29. Okada K., Hibi K., Gohbara M., Kataoka S., Takano K., Akiyama E. et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:111. doi: 10.1186/s12933-015-0275-3.
 30. Krinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3008–3013. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2.
 31. Su G., Mi Sh., Tao H., Li Zh., Yang H., Zheng H. et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1026–1032. doi: 10.2337/dc12-0925.
 32. Aronson R., Umpierrez G., Stager W., Kovatchev B. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination improves glycaemic variability and control without increasing hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):726–731. doi: 10.1111/dom.13580.

Информация об авторах:

Мартьянова Мария Владимировна, аспирант кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог высшей категории, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; e-mail: ya.martjanova@yandex.ru

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии, врач-эндокринолог высшей категории, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; SCOPUS ID: 33767446300; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Information about the authors:

Mariia V. Martjanova, Postgraduate student of the Department of Endocrinology, Board Certified in Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratov St., St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: ya.martjanova@yandex.ru

Alina Yu. Babenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor Department of Internal Medicine Institute of Medical Education, Leading Researcher, Head of Research Laboratory Institute of Diabetology, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratov St., St. Petersburg, 197341, Russia; SCOPUS ID: 33767446300; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии

В.Н. Храминин✉, ORCID: 0000-0002-5161-7743, e-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru

А.Н. Завьялов, ORCID: 0000-0002-4632-6829

И.Ю. Демидова, ORCID: 0000-0001-7214-6795

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Диабетическая полинейропатия является самым ранним и наиболее частым осложнением сахарного диабета. Диабетическая полинейропатия может развиваться на ранних стадиях нарушения углеводного обмена, более того, дистальная полинейропатия может развиваться и у пациентов с метаболическим синдромом, не имеющих нарушений углеводного обмена. Гипергликемия является важнейшим, но не единственным фактором риска развития и прогрессии диабетической полинейропатии. Поражение периферической нервной системы при преддиабете и на начальных этапах сахарного диабета преимущественно затрагивает тонкие нервные волокна, что обуславливает достаточно частое развитие нарушений со стороны вегетативной нервной системы. Так, уже на момент диагностики сахарного диабета 1-го и 2-го типов кардиальная автономная нейропатия диагностируется у 5–7,7%. Скрининг диабетической полинейропатии рекомендован не только при сахарном диабете 1-го типа длительностью 5 лет и более и сахарном диабете 2-го типа с момента диагноза, но и среди симптомных пациентов с преддиабетом. Для ранней диагностики диабетической полинейропатии могут использоваться как рутинные тесты оценки периферической чувствительности, так и специализированные методики (симпатические кожные реакции, биопсия кожи, конфокальная корнеальная микроскопия, количественные сенсорные тесты) и валидизированные опросники (шкала Юта для диагностики ранних проявлений нейропатии), акцентированные на оценке функции тонких нервных волокон. Для диагностики ранней диабетической полинейропатии могут быть использованы и неэлектрофизиологические исследования: соноэластография периферических нервов, оптическая когерентная томография, МРТ-нейрография, спиральная позитронно-эмиссионная КТ с 123 йод-метайодобензилгуанидином. Ранняя диагностика диабетической полинейропатии крайне важна, т. к. изменение образа жизни, расширение физической активности способно замедлить развитие данного осложнения. Соотношение выраженности оксидативного стресса и активности антиоксидантной защиты рассматривается как потенциальный механизм раннего поражения периферической нервной системы при гипергликемии и как возможная цель терапевтического воздействия. В обзоре обсуждаются вопросы эпидемиологии, диагностики и потенциальные терапевтические стратегии ранней диабетической полинейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, преддиабет, диабетическая полинейропатия, автономная нейропатия, диагностика диабетической полинейропатии

Для цитирования: Храминин В.Н., Завьялов А.Н., Демидова И.Ю. Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии. *Медицинский совет.* 2020;(7):56–65. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-56-65.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and treatment of the early stages of diabetic polyneuropathy

Vladimir N. Khramilin✉, ORCID: 0000-0002-5161-7743, e-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru

Alexander N. Zavyalov, ORCID: 0000-0002-4632-6829

Irina Yu. Demidova, ORCID: 0000-0001-7214-6795

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most common and earliest complication of diabetes mellitus and it may occur much earlier in patients with type-2 diabetes than in patients with type-1. Distal polyneuropathy can develop not only in diabetes mellitus, but also at the stage of prediabetes and even in patients with metabolic syndrome without impaired glycemic state. Hyperglycemia viewed as a major, but not the sole factor, responsible for development and progression DPN. The control of blood glucose as an obligatory step of therapy to delay or reverse DPN is no longer an arguable issue. Damage of peripheral nervous system in pre-diabetes and in the initial stages of diabetes mainly affects small nerve fibers, which also leads to disorders of the autonomic nervous system. Cardiac autonomic neuropathy diagnosed in 5-7.7% of patients at the time of diagnosis of type 1 and type 2 diabetes mellitus. For the early diagnosis of DPN, both routine assessment of peripheral sensation can be used, as well as specialized methods (sympathetic skin reactions, skin biopsy, confocal corneal microscopy, quantitative sensory tests) and validated questionnaires (Utah Early Neuropathy Scale) focused on assessing the function of small nerve fibers. Non-electrophysiological studies also were tested for early diagnosis of DPN: peripheral nerve sonoelastography, optical coherence tomography, MRI neurography, spiral positron emission CT (SPECT) with 123I-MIBG. DPN diagnosis in the pre-clinical stage very important, because

treatment with diet and lifestyle intervention may be successful. The correlation between the severity of oxidative stress and the activity of antioxidant defense is considered as a potential mechanism for early nerves damage with hyperglycemia and as a possible target for therapeutic intervention. In this work, we will review prevalence, diagnostic approaches and potential treatment options for early diabetic polyneuropathy.

Keywords: diabetes mellitus, prediabetes, diabetic polyneuropathy, autonomic neuropathy, diagnostic tests for early detection diabetic neuropathy

For citation: Khramilin V.N., Zavyalov A.N., Demidova I.Y. Diagnosis and treatment of the early stages of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):56–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-56-65.

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

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из основных осложнений сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов, значительно повышая риск развития язвенных дефектов стоп и ампутаций, а также ассоциируется с более высоким уровнем смертности и увеличением расходов здравоохранения [1, 2]. У пожилых пациентов с СД2 ДПН увеличивает риск падения, что приводит к негативным последствиям, таким как госпитализация и смерть [3].

ДПН гетерогенна по клиническому течению и паттерну поражения периферической нервной системы. В зависимости от первичного поражения «толстых» или «тонких» нервных волокон возможно различное начало, течение и клинические проявления полинейропатии. В совместном согласительном документе (19th annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (NEURODIAB) and the 8th International Symposium on Diabetic Neuropathy in Toronto, Canada, 13–18 October 2009) предложено определять ДПН как симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон (length-dependent polyneuropathy), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска. Также предложено разделить дефиниции типичной диабетической сенсомоторной полинейропатии и атипичной диабетической полинейропатии [4]. Представленные градации, «типичная» и «атипичная» ДПН не совсем удачны. Так, в консенсусе Американской диабетологической ассоциации по ДПН 2017 г. предлагается классифицировать ДПН на три варианта: с первичным поражением тонких нервных волокон; с первичным поражением толстых нервных волокон и смешанный вариант поражения (наиболее частый) [5].

ДПН развивается в результате длительной гипергликемии, связанной с накоплением конечных продуктов неферментативного гликирования, активацией полиолового пути, развитием оксидативного стресса, нарушениями липидного обмена и изменениями в микрососудистом русле [6]. ДПН является наиболее распространенным и самым ранним осложнением СД и может возникать гораздо раньше у пациентов с СД2, чем у пациентов с СД1. При СД1 гипергликемия обуславливает основной патофизиологический эффект, в то время как при СД2 другие факторы, такие как ожирение, гипертония, высокая концентрация ЛПНП в крови и гипертриглицериде-

мия, могут способствовать повреждению нерва [7]. При СД2 поражение нерва начинается на ранней стадии нарушения углеводного обмена, т.е. до явной гипергликемии. Нарушение толерантности к глюкозе, по-видимому, является одним из возможных факторов хронической аксональной нейропатии, в основном болевой, вероятнее, из-за преобладающего первичного поражения тонких нервных волокон. Более того, у пациентов на самых ранних стадиях нарушения углеводного обмена может быть отмечена положительная динамика нейропатии при интенсификации диеты и физических нагрузок [8]. Установлено, что уровни нейрофиламентной мРНК выше в крови пациентов, страдающих преддиабетом, что может указывать на повреждение аксонов, вызванное преходящей гипергликемией. Ингибирование опосредованной оксидом азота вазодилатации может привести к ишемии периферических нервов, что также играет роль в развитии полинейропатии у пациентов с преддиабетом [9]. Наличие резистентности к инсулину может также играть важную роль в развитии периферической полинейропатии при метаболическом синдроме из-за ослабления нейротрофических эффектов инсулина, что приводит к дисфункции митохондрий [10]. Метаболический синдром, без нарушенной толерантности к глюкозе, может быть независимым фактором риска периферической полинейропатии, что может быть связано с ролью дислипидемии в развитии полинейропатии из-за клеточных и молекулярных эффектов, связанных с угнетением выработки оксида азота и дисрегуляцией сосудов, а также с оксидативным стрессом. Таким образом, существует связь между ожирением, тучностью, инсулинорезистентностью и патогенезом полинейропатии [11].

Частота выявления ДПН при СД2 составляет 10–49% на момент диагноза и 50% при длительности заболевания 10 лет [5, 12]. Болевая ДПН выявляется у 20% взрослых с СД или как минимум у 30% пациентов с диагнозом «ДПН». Минимум у 50% пациентов ДПН протекает бессимптомно [7]. По данным Американской академии неврологии, имеются убедительные доказательства того, что наличие только симптомов имеет низкую точность в диагностике нейропатии. Результаты объективного обследования (далее – признаки) являются более точными, чем симптомы; множественные признаки более точны, чем единичные; простые методы объективного обследования так же точны, как сложные системы оценки [3, 13]. Американская ассоциация диабета рекомендует проводить скрининг всех пациентов с диабетом при выявлении

СД2 и через 5 лет после постановки диагноза при СД1, далее скрининг следует повторять ежегодно. Клиническая оценка должна включать в себя тщательный сбор анамнеза и оценку температурной или болевой чувствительности, а также вибрационной чувствительности с использованием камертона с частотой 128 Гц, а также ежегодную оценку тактильной чувствительности 10-граммовым монофиламентом для оценки риска изъязвления и ампутации стоп [14].

Распространенность ДПН при преддиабете составляет 10–30%, в среднем 18% [15]. Более того, в последнее время опубликовано достаточно много исследований по поражению периферической нервной системы у пациентов с метаболическим синдромом и дислипидемией. Показательно исследование PROMICE, включившее пациентов с метаболическим синдромом в состоянии нормогликемии. Уже на момент включения у 29% пациентов выявлялась т.н. криптогенная сенсорная полинейропатия. В ходе наблюдения при развитии преддиабета или СД менялся характер поражения и частота, а именно ДПН была диагностирована у 49 и 50% больных соответственно [16].

Скрининг ДПН рекомендован не только при СД1 длительностью 5 лет и более и СД2 с момента диагноза, но и среди симптомных пациентов с преддиабетом. Диагностика строится на оценке симптоматики и различных видов чувствительности (температурной, болевой, тактильной и вибрационной чувствительности), что позволяет оценить состояние и крупнокалиберных, и тонких нервных волокон [5].

Для градации стадий ДПН может использоваться классификация, предложенная P.J. Dyck [17]. Стадия 0 означает отсутствие полинейропатии; стадия 1 – доклиническая (бессимптомная) полинейропатия; стадия 2 – клиническая полинейропатия; стадия 3 – осложненная ДПН. Диагностика бессимптомной или доклинической стадии полинейропатии имеет решающее значение для профилактики прогрессирования заболевания до поздних или необратимых стадий и предотвращения дальнейших осложнений [18]. Признаки и симптомы полинейропатии имеют низкую распространенность на ранних стадиях нарушения углеводного обмена; по данным электромиографии ранняя полинейропатия диагностируется у 15,2% пациентов [2].

ДИАГНОСТИКА РАННЕЙ ДПН

«Монофиламент Semmes – Weinstein 10 грамм» – это недорогой и простой диагностический инструмент для врачей первичного звена и специализированной помощи. Положительный результат обследования с использованием монофиламента 10 г указывает на повышенный риск язвенных дефектов и ампутации нижних конечностей, при отрицательном результате обследования такой риск ниже. Несмотря на отсутствие стандартизации метода, тест с монофиламентом удобен для использования в условиях первичной медицинской помощи [19]. Следует отметить, что методики оценки тактильной чувствитель-

ности для выявления риска развития СДС и для диагностики ДПН различаются. Для диагностики ДПН рекомендован алгоритм оценки тактильной чувствительности, предложенный Канадской диабетологической ассоциацией [5, 20]. Тем не менее тест с монофиламентом не рекомендуется использовать в качестве единственного инструмента для диагностики нейропатии [21].

В настоящее время для диагностики ДПН, оценки выраженности сенсорных нарушений и симптоматики широко используются валидизированные опросники. Опросник «Мичиганский инструмент скрининга нейропатии (Michigan Neuropathy Screening Instrument)» был создан для облегчения ранней диагностики диабетической нейропатии с высокой чувствительностью и специфичностью при суммарном индексе вопросов 7 и более. Высока вероятность ДПН и рекомендовано обследование, если в ходе последнего определяется индекс 2,5 и более [22]. Для более точной диагностики возможно использование заниженной точки отсечки: 4 и более балла для опросника и более 2 баллов для осмотра [23, 24].

Шкала Юта для диагностики ранних проявлений нейропатии (Utah Early Neuropathy Scale) была разработана специально для выявления и количественной оценки ранней сенсорной полинейропатии с акцентом на оценку состояния тонких нервных волокон [25].

Опросник «Норфолк QOL-DN» был разработан и валидизирован для измерения восприятия пациентом проявлений нейропатии: это специфический неврологический опросник для оценки качества жизни пациентов с диабетической нейропатией, чувствительностью > 75% и специфичностью 71–89%, позитивной прогностической ценностью 90,9% и негативной прогностической ценностью 85–90% [26].

Стандартные исследования нервной проводимости – метод выбора для диагностики нейропатии, поскольку они являются специфичными, чувствительными и воспроизводимыми средствами диагностики нарушения нервной функции [27]. Помимо использования стандартных методов (исследования моторной и сенсорной проводимости), должны быть включены в процесс диагностики некоторые дополнительные методы. Отношение амплитуды икроножного/лучевого нервов менее 0,5 при нормальном стандартном исследовании сенсорной нервной проводимости продемонстрировало чувствительность и специфичность 90% в одном из исследований [28]. В ряде случаев следует рассмотреть возможность использования композитных индексов для диагностики ДПН, т. к. они более чувствительны, воспроизводимы и лучше указывают на тяжесть полинейропатии, чем отдельные показатели нервной проводимости [29]. Следует также оценивать нервную проводимость в верхних конечностях, поскольку нейропатию срединного нерва можно считать ранним проявлением диабетической нейропатии [30, 31]. Тестирование возбудимости чувствительных нервных волокон может быть потенциальным инструментом скрининга для обнаружения субклинической нейропатии [32]. Возбудимость моторных волокон общего малоберцового нерва оценивалась у подростков с СД1, была продемон-

стрирована сниженная возбудимость аксонов у пациентов с диабетом по сравнению с контрольной группой. Авторы предположили, что этот метод может быть полезен для выявления субклинической нейропатии [33].

Консенсус по итогам конференции, посвященной ДПН, в Сан-Антонио рекомендует включить определение F-волн в панель электродиагностических тестов [34]. Оценка F-волн – один из лучших способов обнаружения ранних изменений проводимости нерва [28, 35–37]. Установлено, что исследования H-рефлекса также играют роль в обнаружении ранней нейропатии [38, 39]. Вызванные потенциалы с длительным латентным ответом просты в описании, а также воспроизводимы и могут быть выполнены в любой лаборатории ЭМГ, поскольку нет необходимости в специальном оборудовании [39].

Тонкие волокна могут первично поражаться на ранней стадии СД, что приводит к раннему снижению болевой и температурной чувствительности. Более того, было продемонстрировано раннее и субклиническое избирательное повреждение тонких нервных волокон у пациентов с СД1, СД2 [40]. Кроме того, у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе полинейропатия чаще ограничивается поражением только тонких нервных волокон, а у пациентов с СД имеется сочетанное поражение тонких и крупных нервных волокон [41]. Нейропатия тонких волокон часто не выявляется стандартными электрофизиологическими методами, поэтому следует использовать другие методы для количественной оценки периферической дисфункции тонких нервных волокон [42].

Количественное сенсорное тестирование (КСТ) позволяет оценить сенсорные пороги, связанные с функцией толстых и тонких нервных волокон. Эти тесты могут быть включены в оценку ДПН даже на доклинической стадии. КСТ не следует использовать в качестве единственного критерия для диагностики ДПН, но эти тесты могут быть использованы для оценки степени ухудшения периферической чувствительности в динамике [43]. Тем не менее тесты КСТ в значительной степени субъективны, изменчивы и имеют ограниченную воспроизводимость [44].

Период замедления кожной чувствительности (cutaneous silent period) был описан Хоффманом в 1922 г. и оценивает спинальный ингибирующий рефлекс после электрического раздражения чувствительного нерва (время задержки сигнала на сокращение мышц в ответ на электрическую стимуляцию кожных нервов). Его можно получить с помощью любого устройства для ЭМГ и использовать для изучения А-дельта-волокон при периферической нейропатии [45, 46]. Это может быть полезным методом ранней диагностики диабетической нейропатии тонких волокон [43, 47, 48].

Симпатические кожные реакции используются для ранней диагностики автономной нейропатии [47]. В некоторых исследованиях были обнаружены следующие отклонения при ранних стадиях диабета и при нарушении толерантности к глюкозе: отсутствие симпатических кожных реакций, увеличение латентного периода и понижение амплитуды [49, 50]. Симпатические кожные реакции могут ухудшиться раньше, чем функция *n. vagus* в

отношении сердца. Так, например, прибор Sudoscan был разработан для неинвазивного тестирования функции потовых желез. Основанный на обратном ионтофорезе и хроноамперометрии, это устройство измеряет электрохимическую проводимость кожи и может иметь потенциал применения в качестве быстрого скринингового теста для выявления ранней диабетической нейропатии и для оценки ответа на терапевтические вмешательства у пациентов с диабетом с сопоставимой эффективностью по сравнению с биопсией кожи [51–56].

Neuropad – это простой в использовании пластырь, который оценивает выделение пота на подошве путем изменения цвета с синего на розовый с чувствительностью 95% и специфичностью 68,9% [57].

С помощью количественного судомоторного аксонального рефлексорного теста (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test) можно оценить симпатическую судомоторную реакцию на химические или электрические раздражители. Было показано, что оценка функции постганглионарных симпатических судомоторных нейронов может выявить раннюю диабетическую нейропатию более точно, чем симпатические кожные реакции [58, 59]. Однако эта методика занимает много времени и требует специального оборудования, которое доступно не во всех клиниках [60].

Конфокальная корнеальная микроскопия является методом диагностики, в котором роговица освещается сфокусированным световым пятном, а затем ее изображение фокусируется линзой объектива в небольшой фокусный объем, позволяя улучшить оптическое сечение роговицы и провести трехмерную реконструкцию [61]. Метод количественно определяет раннее повреждение тонких нервных волокон и обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления ДПН. Более того, он обнаруживает субклиническое преддиабетическое повреждение нервов, даже до снижения плотности интраэпидермальных нервов [44, 62].

Биопсия кожи в настоящее время является золотым стандартом для количественной оценки состояния тонких нервных волокон, которые невидимы для обычных электрофизиологических тестов, несмотря на то, что они могут быть затронуты первыми при ранней ДПН. Биопсия обычно выполняется с использованием 3-миллиметровой иглы в стерильных условиях с местной анестезией и оценивает плотность интраэпидермальных нервных волокон путем маркировки нервных волокон с помощью PGP 9.5, панаксонального маркера. Результат выражается в количестве интраэпидермальных нервных волокон на миллиметр [63]. Снижение количества интраэпидермальных нервных волокон не только позволяет диагностировать ДПН, но и может использоваться для объективной оценки эффективности лечения ДПН [64]. Плотность эпидермальных нервных волокон аномально снижена примерно у 75% пациентов с подозрением на нейропатию тонких нервных волокон. Следовательно, нормальный результат биопсии не исключает нейропатию тонких нервных волокон [65, 66]. Недостатком метода является то, что этот тест инвазивный, дорогостоящий и требует специальной гистологической техники [44].

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) может возникать у пациентов с СД2 на ранних стадиях заболевания. Незначительные нарушения вегетативных функций могут начаться до установления диагноза СД, даже до развития инсулинорезистентности, в дебюте метаболического синдрома, чаще у физически малоактивных пациентов, риск ассоциирован с дислипидемией, ожирением, курением, мужским полом [67, 68]. Данные по распространенности КАН в дебюте СД широко варьируют, что связано с использованием разных диагностических подходов и составляют как минимум 5–7,7%. Средняя распространенность КАН при СД1 составляет 25% и 34% при СД2. Симптомы могут отсутствовать в течение десятилетий: ранняя диагностика крайне необходима, т. к. КАН является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [69].

Опросник автономных симптомов (The Survey of Autonomic Symptoms) может помочь в выявлении и диагностике ранней диабетической КАН [70]. Золотым стандартом диагностики КАН являются сердечно-сосудистые рефлекторные тесты. Комбинация этих тестов с тестами на судомоторную функцию позволяет более точно установить диагноз автономной нейропатии [4]. Наиболее часто оценивают стандартные тесты Юинга (Ewing), также возможен спектральный анализ вариабельности сердечного ритма [69]. На рис. 1 представлены все нейрофизиологические тесты, которые следует использовать для диагностики ранней ДПН.

Для диагностики ранней ДПН могут быть использованы и неэлектрофизиологические исследования. В частности, были получены многообещающие результаты при оценке возможности применения магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования нервов для диагностики ДПН [71–73]. Магнитно-резонансная нейрография с использованием высокопольных томографов

- **Рисунок 1.** Нейрофизиологические методы обследования для диагностики ранних стадий диабетической нейропатии
- **Figure 1.** Neurophysiological examination methods for diagnosing early stages of diabetic neuropathy

Толстые волокна

- Сенсорные и моторные традиционные исследования [27]
- Отношение амплитуды икроножного/лучевого нервов [28]
- Обследование нервов верхних конечностей [30, 31]
- Возбудимость сенсорных волокон [32]
- Возбудимость моторных волокон [33]
- Вызванные потенциалы: измерение F-волны и H-рефлекса [28, 35–37, 39]

Тонкие волокна

- Период замедления кожной чувствительности (cutaneous silent period) [42, 46, 48]
- Симпатические кожные реакции (Sympathetic Skin Responses) [49]
- Количественное сенсорное тестирование [43]
- Количественный судомоторный аксональный рефлекторный тест (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test, QSART) [58]
- Sudoscan [51–56]
- Neuropad [57]

Автономная нейропатия

- Тесты Юинга/Ewing [69]
- Спектральный анализ частотных диапазонов [69]

(3 Тл) и T2-взвешенных последовательностей с сильным подавлением сигнала от жировой ткани может позволить визуализировать ранние поражения нервных пучков, которые остаются необнаруженными в исследованиях нервной проводимости [73]. В одном из исследований с помощью магнитно-резонансной нейрографии был обнаружен преобладающий участок микроструктурного изменения нерва на уровне бедра с сильным проксимально-дистальным градиентом. Протонная спиновая плотность нерва на уровне бедра может в будущем стать новым биомаркером ранней ДПН [74]. В другом исследовании оценивалась соноэластография большеберцового нерва у пациентов с ДПН, с диабетом, но без нейропатии и у здоровых добровольцев контрольной группы: соноэластографические показатели были снижены у пациентов с СД без нейропатии и в еще большей степени снижены у пациентов с нейропатией. Кроме того, площадь поперечного сечения большеберцового нерва была больше у пациентов с диабетом, чем в контрольной группе: чем больше была площадь поперечного сечения нерва, тем тяжелее нейропатия [71].

В одном из исследований была продемонстрирована связь между ранними аномалиями сетчатки, измеренными с помощью спектральной оптической когерентной томографии и КАН, оцененной с помощью кардиальных автономных тестов, у пациентов с СД2. Так, у пациентов с ранней и подтвержденной формой КАН отмечено значительное истончение внутреннего сплетениевидного слоя. Авторы подчеркивают целесообразность поиска ранних патологических изменений сетчатки, в частности, рекомендуют уделять пристальное внимание пациентам с аномальным истончением сплетениевидного слоя желтого пятна, т. к. выявление данной патологии в значительной степени коррелирует с выявлением КАН [75].

В одном из исследований показана положительная корреляция индекса TyG (индекс триглицеридов и глюкозы – Triglyceride-Glucose Index) с некоторыми автономными тестами (изменение ЧСС при глубоком дыхании, изменение ЧСС при вставании, изменение диастолического АД в ответ на изометрическую нагрузку и изменение систолического АД при вставании). Этот индекс может быть полезен в качестве альтернативного инструмента для раннего скрининга диабетической автономной нейропатии [76].

Спиральная позитронно-эмиссионная КТ с ¹²³йод-метайодобензилгуанидином играет важную роль в диагностике ранней КАН. Здоровые пациенты демонстрируют хорошее поглощение радиоактивной метки, допустимо снижение поглощения в нижних отделах сердца. У пациентов с клинической симпатической КАН наблюдается значительное снижение поглощения радиометки в миокарде [77]. На ранних стадиях КАН поглощение уменьшается в нижней стенке, а при прогрессировании КАН – и в соседних сегментах. Отношение поглощения радиометки нижней стенкой к поглощению передней стенкой является чувствительным методом для диагностики ранней КАН, хотя показатели поглощения сердцем в целом остаются в пределах нормы [78]. С помощью данной техники визуализи-

зации нарушение симпатической иннервации сердца выявляется раньше, чем клиническая кардиальная автономная нейропатия [79]. Это может быть объяснено тем, что нарушения симпатической иннервации сердца возникают до нарушения вариабельности сердечного ритма, которое затрагивает парасимпатические волокна [80]. На *рис. 2* показаны методы визуализации, которые могут быть полезны для диагностики ранней нейропатии.

- **Рисунок 2.** Дополнительные визуализирующие методы диагностики ранних проявлений ДПН
- **Figure 2.** Additional imaging methods for diagnosing early manifestations of diabetic peripheral neuropathy (DPN)

Соноэластография большеберцового нерва [71, 72]

МРТ-нейрография [74]

Спектральная оптическая когерентная томография [73, 75]

Спиральная позитронно-эмиссионная КТ (SPECT) с ^{123}I -йод-метайодобензилгуанидином (^{123}I -MIBG) [77, 78]

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РАННЕЙ ДПН

Гликемический контроль может быть наиболее эффективным средством для замедления прогрессии или развития ДПН у пациентов с СД1 [81]. В исследовании Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) было показано, что у пациентов, получающих интенсивную терапию, в меньшей степени снижалась амплитуда чувствительных нервов и было меньше длительных латентных периодов F-волн, чем у пациентов, получавших традиционную терапию. Кроме того, интенсивное лечение замедляло снижение вариабельности R-R. Таким образом, интенсифицированная терапия СД1 снижает распространенность клинических и лабораторных показателей нейропатии [82].

С другой стороны, в Кокрановском обзоре интенсивный контроль уровня глюкозы у пациентов с СД2 значительно не снижал частоту клинической нейропатии. Однако он значительно снижал частоту нарушения нервной проводимости и нарушения вибрационной чувствительности. Следовательно, более агрессивное лечение гипергликемии может отсрочить начало ДПН у таких пациентов. Тем не менее следует учитывать, что при более интенсивной терапии значительно повышается риск гипогликемии, которая может привести к негативным последствиям со стороны центральной нервной системы и увеличению показателей смертности [83]. В более позднем метаанализе (исследования ACCORD, ADVANCE, UKPDS и VADT) было показано, что интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД2 снижал риск поражения глаз и почек, но не риск поражения периферической нервной системы – медианный срок наблюдения составил 5 лет (*рис. 3*) [84].

Поскольку метаболический синдром играет центральную роль в повреждении периферических нервов, лечение метаболических изменений является разумной стратегией на ранних стадиях заболевания. Как только нейропатия диагностирована, ее трудно обратить вспять.

Ключевым моментом первичной профилактики ДПН являются стратегии, основанные на образе жизни, такие как диета, снижение веса и увеличение физических нагрузок. Особенно следует обращать внимание на расширение физической активности и недопустимости длительного ее отсутствия, например с помощью вибротактильного стимулятора, который включается, заставляя пациента двигаться, если пациент сидит или лежит более 20 минут непрерывно [85]. В одном из исследований в течение года наблюдали 32 пациента с нарушенной толерантностью к глюкозе и полинейропатией. Пациентов консультировали по диете и физическим упражнениям. Масса тела, гликемия и концентрация холестерина в крови в результате такого вмешательства приблизились к нормальным значениям. Плотность внутриэпидермальных нервных волокон и количественный судомоторный аксональный рефлекторный тест значительно улучшились [86]. В другом исследовании пациенты с СД2 без полинейропатии получали консультирование по образу жизни 1 раз в 3 мес. или структурированную физическую нагрузку 1 раз в неделю в течение одного года. В группе с контролируемой физической нагрузкой было отмечено увеличение показателя интраэпидермальной плотности нервных окончаний в дистальной части нижних конечностей, но в когорте консультирования по образу жизни он остался неизменным. Таким образом, доклиническое повреждение немиелинизированных аксонов может быть обратимым [87]. Поскольку метаболический синдром связан с ранним снижением интраэпидермальной плотности нервных окончаний, индуцированное структурированной физической нагрузкой улучшение метаболического синдрома усиливало реиннервацию кожи. Кроме того, как снижение массы тела, так и физические упражнения снижают симпатическую стимуляцию, характерную для метаболического синдрома [88].

Физические нагрузки улучшают функцию автономной нервной системы: они хорошо влияют на вариабельность сердечного ритма за счет увеличения эластичности стенок крупных артерий, что улучшает барорефлекс и увеличивает парасимпатический тонус. Кроме того, может быть улучшена регуляция кардиореспираторной системы на уровне ствола головного мозга. Это приводит к снижению симпатической и усилению парасимпатической нервной стимуляции и, как результат, увеличению модуляции сердечного ритма через блуждающий нерв. В конечном итоге это улучшает переносимость кардиореспираторных

- **Рисунок 3.** Лечение ранних стадий нейропатии
- **Figure 3.** Treatment of early stages of neuropathy

Интенсивный контроль гликемии при СД1 [82]

Диетотерапия [82, 85]

Модификация образа жизни/физической активности

Консультации по изменению образа жизни 1 раз в 3 мес. [86, 87]

Еженедельная структурированная физическая нагрузка под наблюдением инструктора [86, 87]

Физическая нагрузка средней интенсивности при ранних стадиях КАН [89]

нагрузок. Физические упражнения умеренной интенсивности полезны для вегетативной функции у пациентов с СД1 и СД2 с ранней диагностированной КАН. Умеренные нагрузки на выносливость и аэробные упражнения улучшают автономную функцию сердца [89]. Пациенты с подозрением на КАН должны пройти велоэргометрическое обследование или иной вариант стресс-теста перед началом программы физических нагрузок. Однако нужно осознавать, что изменение образа жизни у пациентов с уже диагностированной КАН не всегда дает положительные результаты (рис. 3) [90].

Альфа-липоевая кислота (АЛК), природное соединение, которое играет важную роль в митохондриальных энергетических реакциях, используется в качестве антиоксиданта при лечении осложнений диабета: она нейтрализует активные формы кислорода, хелатирует ионы металлов, уменьшает концентрацию окисленных форм других антиоксидантов (витамин С, витамин D и глутатион), а также усиливает антиоксидантную защиту, регулируя экспрессию нескольких генов. Кроме того, она обладает противовоспалительным действием [91]. Применение АЛК изучалось в качестве дополнительной адъювантной терапии при метаболическом синдроме, в частности, в результате применения АЛК наблюдалось умеренное снижение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме без изменений концентрации глюкозы или инсулина в крови [92]. Также обсуждается применение АЛК у пациентов с ожирением, что приводит к небольшому снижению массы тела и индекса массы тела, однако для подтверждения этого эффекта необходимы дополнительные исследования [93]. Вместе с тем при ранних стадиях диабетической нефропатии АЛК может оказывать нефропротективный эффект в отношении окислительного стресса при ранних стадиях поражения [94]. АЛК является безопасным и эффективным лекарственным средством для лечения болевой ДПН, а также автономной нейропатии [95–99]. Помимо АЛК, имеются данные об эффективности применения бенфотиамина и эпалрестата у пациентов с болевой ДПН [100, 101]. Также

имеются данные о применении при ДПН L-карнитина, гамма-линоленовой кислоты, актовегина [102–105]. Однако следует подчеркнуть практически полное отсутствие рандомизированных клинических исследований по метаболической терапии при ранней ДПН. Необходимо изучение влияния АЛК, бенфотиамина, ингибиторов альдозоредуктазы и других субстанций на раннюю ДПН.

Соотношение выраженности оксидативного стресса и активности антиоксидантной защиты рассматривается как потенциальный механизм раннего поражения периферической нервной системы при преддиабете и СД. При преддиабете в большей степени сохранен регенераторный потенциал периферических нейронов, что открывает новые перспективы ранней метаболической терапии и, в частности, исследование эффективности АЛК и других субстанций. Однако выраженность оксидативного стресса и риск поражения периферической нервной системы зависят не только от гипергликемии, но и от многих параметров: возраста, нутриентов (токсичные вещества, жиры, недостаток витаминов (тиамин, В12, Д, фолаты)), ожирения, генетически детерминированных факторов, в частности определяющих активность ключевых ферментных систем антиоксидантной защиты. Большое значение в инициации поражения периферической нервной системы при гипергликемии отводят субклиническому воспалению – маркеры более выражены изменены у пожилых пациентов [67]. Все это следует учитывать при поиске и разработке новых стратегий медикаментозной терапии ранней ДПН.

В заключение следует отметить, что поражение периферической нервной системы начинается на ранних стадиях нарушения углеводного обмена. Диагностика нейропатии на доклинической стадии является сложной задачей, но должна быть проведена обязательно, поскольку успешное лечение с помощью диеты, изменения образа жизни имеет достаточную эффективность только до появления явных клинических симптомов нейропатии.



Поступила / Received 09.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2020

Принята в печать / Accepted 25.03.2020

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., Кантемирова М.А., Закиев В.Д., Фадеев В.В. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):403–419. doi: 10.14341/DM9278. Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Y., Kolbin A.S., Rafalskiy V.V., Cheberda A.E., Kantemirova M.A., Zakiev V.D., Fadeyev V.V. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSIGHT-T2DM). *Sakharni Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403–419. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9278
2. Malik R.A. Which test for diagnosing early diabetic neuropathy? *Diabetes*. 2014;63(7):2206–2208. doi: https://doi.org/10.2337/db14-0492.
3. Vinik A.I., Casellini C., Nevoret M.L. Alternative quantitative tools in the assessment of diabetic peripheral and autonomic neuropathy. *Int Rev Neurobiol*. 2016;127:235–285. doi: 10.1016/bs.irn.2016.03.010.
4. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic care, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
5. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042
6. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.J., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620–628. doi: 10.1002/dmrr.1226.
7. Won J.C., Park T.S. Recent advances in diagnostic strategies for diabetic peripheral neuropathy. *Endocrinol Metab*. 2016;31(2):230–238. doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.230.
8. Rajabally Y.A. Neuropathy and impaired glucose tolerance: an updated review of the evidence. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(1):1–8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01425.x.
9. Celikbilek A., Tank N., Sabah S., Borecki E., Akyol L., Ak H. et al. Elevated neurofilament light chain (NLC) mRNA levels in pre-diabetic peripheral neuropathy. *Mol Biol Rep*. 2014;41:4017–4022. doi: 10.1007/s11033-014-3270-y.
10. Han L., Ji L., Chang J., Wen J., Zhao W., Shi H. et al. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;3(7):14. doi: 10.1186/s13098-015-0010-y.
11. Smith A.G., Rose K., Singleton J.R. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci*. 2008;273(1–2):25–28. doi: 10.1016/j.jns.2008.06.005.

12. Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G. et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2604–2608. doi: 10.2337/diacare.26.9.2604.
13. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Miller R.G., Asbury A.K., Carter G.T. et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic medicine, and the American Academy of Physical medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64(2):199–207. doi: 10.1212/01.WNL.0000149522.32823.EA.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2017;40(1):88–98. doi: 10.2337/dc17-S013.
15. Alam U. Prevalence of Peripheral Neuropathy in Prediabetes. *Diabetes*. 2018;67(Suppl. 1):552-P. doi: 10.2337/db18-552-P.
16. Lee C.C., Perkins B.A., Kayaniyil S., Harris S.B., Retnakaran R., Gerstein H.C., Zinman B., Hanley A.J. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015;38(5):793–800. doi: 10.2337/dc14-2585.
17. Dyck P.J. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve*. 1988;11(1):21–32. doi: 10.1002/mus.880110106.
18. Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014;20(5):1226–140. doi: 10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2.
19. Feng Y., Schossler P.J., Sumpio B.E. The Semmes-Weinstein monofilament is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 2011;53(1):220–226. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.100.
20. Bril V., Perkins B., Toth C. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines. Neuropathy. *Can J Diabetes*. 2013;37(1):142–144. doi: 10.1016/j.cjcd.2013.01.039.
21. Dros J., Wewerinke A., Bindels P.J., von Weert H.C. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2009;7(6):555–558. doi: 10.1370/afm.1016.
22. Feldman E.L., Stevens M.J., Thomas P.K., Brown M.B., Canal M., Greene D.A. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281–1289. doi: 10.2337/diacare.17.11.1281.
23. Herman W.H., Pop-Busui R., Braffett B.H., Martin C.L., Cleary P.A., Albers J.W., Feldman E.L.; DCCT/EDIC Research Group. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29(7):937–944. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x.
24. Moghtaderi A., Bakhshpour A., Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(5):477–481. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.08.003.
25. Singleton J.R., Bixby B., Russell J.W., Feldman E.L., Peltier A., Goldstein J., Howard J., Smith A.G. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Periph Nerv Syst*. 2008;13(3):218–227. doi: 10.1111/j.1529-8027.2008.00180.x.
26. Vinik E., Hayes R.P., Oglesby A., Bastyr E., Barlow P., Ford-Molvik S.L., Vinik A.I. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther*. 2008;7(3):497–508. doi: 10.1089/dia.2005.7.497.
27. Hillenmark L., Alstrand N., Jonsson B., Ludvigsson J., Cooray G., Wahlberg-Topp J. Early electrophysiological abnormalities and clinical neuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3187–3194. doi: 10.2337/dc12-2226.
28. Shin J.B., Seong Y.J., Lee H.J., Kim S.H., Suk H., Lee Y.J. The usefulness of minimal F-wave latency and sural/radial amplitude ratio in diabetic polyneuropathy. *Yonsei Med J*. 2000;41(3):393–397. doi: 10.3349/ymj.2000.41.3.393.
29. Dyck P.J., Litchy W., Daube J.R., Harper M., Dyck J.B., Davies J., O'Brien P.C. Individual attributes versus composite scores of nerve conduction abnormality: sensitivity, reproducibility and concordance with impairment. *Muscle Nerve* 2003;27(2):202–210. doi: 10.1002/mus.10320.
30. Albers J.W., Brown M.B., Sima A.A.F., Greene D.A. Frequency of median nerve mononeuropathy in patients with mild diabetic polyneuropathy in the early diabetes intervention trial (EDIT). *Muscle Nerve*;1996;19(2):140–146. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199602)19:2<140::AID-MUS3>3.0.CO;2-E.
31. Horinouchi S., Deguchi T., Arimura K., Arimura A., Dochi Y., Uto T. et al. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy. *J Diabetes Invest*. 2014;5(6):709–713. doi: 10.5455/medarh.2014.68.98-101.
32. Sung J.-Y., Tani J., Chang T.-S., Lin C.-S.-Y. Uncovering sensory axonal dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic neuropathy. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171223. doi: 10.1371/journal.pone.0171223.
33. Van der Heyden J.C., van der Meer P., Birnie E., de Co F.M. et al. Decreased excitability of the distal motor nerve of young patients with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(7):519–525. doi: 10.1111/pedi.12048.
34. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1988;11(7):592–597. doi: 10.2337/diacare.11.7.592.
35. Andresen H., Stalberg E., Falck B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. *Muscle Nerve*. 1997;20(10):1296–1302. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199710)20:10<1296::AID-MUS12>3.0.CO;2-1.
36. Kohara N., Kimura J., Kaji R., Goyo Y., Ishii J., Takiguchi M., Nakai M. F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: multicenter analysis in healthy patients and patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetologia* 2000;43:915–921. doi: 10.1007/s001250051469.
37. Pan H., Jian F., Lin J., Chen N., Zhang C., Zhang Z. et al. F-wave latencies in patients with diabetes mellitus. *Muscle Nerve*. 2014;49(6):804–808. doi: 10.1002/mus.24127.
38. Lachman T., Shahani B.T., Young R.R. Late responses as aids to diagnosis in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43:156–162. doi: 10.1136/jnnp.43.2.156.
39. Toopchizadeh V., Shiva S., Khiabani N.Y., Ghergherechi R. Electrophysiological pattern and prevalence of subclinical peripheral neuropathy in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus in Iran. *Saudi Med J*. 2016;37(3):299–303. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/26905353/Electrophysiological-pattern-and-prevalence-of-subclinical-peripheral-neuropathy-in-children-and-adolescents>.
40. Pozzessere G., Rossi P., Gabriele A., Cipriani R., Morocutti A., Di Mario U., Morano S. Early detection of small fiber neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;25(12):2355–2357. doi: 10.2337/diacare.25.12.2355.
41. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W., Cornblath D.R., Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003;60(1):108–111. doi: 10.1212/wnl.60.1.108.
42. Yaman M., Uluduz D., Yuksel S., Pay G., Kiziltan M.E. The cutaneous silent period in diabetes mellitus. *Neurosci Lett*. 2007;419(3):258–262. doi: 10.1016/j.neulet.2007.04.018.
43. Shy M.E., Frohman E.M., So Y.T., Arezzo J.C., Cornblath D.R., Giuliani M.J. et al. Quantitative sensory testing. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003;60(6):898–904. doi: 10.1212/01.wnl.0000058546.16985.11.
44. Tavakoli M., Petropoulos I.N., Malik R.A. Corneal confocal microscopy to assess diabetic neuropathy. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(5):1179–1189. doi: 10.1177/193229681300700509.
45. Merita Tiric-Campara, Miro Denislic, Jasminka Djelilovic-Vranic, Azra Alajbegovic, Emir Tupkovic, Refet Gojak, Rok Zorec, Jasem Y. Al-Hashel. Cutaneous Silent Period in the Evaluation of Small Nerve Fibres. *Med Arh*. 2014 Apr; 68(2):98–101. doi: 10.5455/medarh.2014.68.98-101.
46. Švilpaukaitė J., Truffert A., Vaičiūnė N., Magistris M.R. Electrophysiology of small peripheral nerve fibers in man. A study using the cutaneous silent period. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(4):300–312. Available at: <http://medicina.lsmuni.lt/med/0604/0604-06e.pdf>.
47. Koytac P.K., Isak B., Borucu D., Uluk K. Assessment of symptomatic diabetic patients with normal nerve conduction studies: utility of cutaneous silent period and autonomic tests. *Muscle Nerve*. 2011;43(3):317–323. doi: 10.1002/mus.21877.
48. Onal M.R., Ulas U.H., Oz O., Bek V.S., Yucel M., Talispinar A., Odabasi Z. Cutaneous silent period changes in type-2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(5):714–718. doi: 10.1016/j.clinph.2009.12.024.
49. Braune H.J., Horter C. Sympathetic skin responses in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol Sci*. 1996;138(1–2):120–124. doi: 10.1016/0022-510x(96)00023-8.
50. Isak B., Oflazoglu B., Tanridag T., Yitmen I., Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(7):563–569. doi: 10.1002/dmrr.859.
51. Casellini C.M., Parson H.K., Richardson M.S., Nevoret M.L., Vinik A.I. SUDOSCAN, a non-invasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(11):948–953. doi: 10.1089/dia.2013.0129.
52. Mao F., Liu S., Qiao X., Zheng H., Xiong Q., Wen J. et al. Sudoscan is an effective screening method for asymptomatic diabetic neuropathy in chinese type-2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Investig*. 2017;8(3):363–368. doi: 10.1111/jdi.12575.
53. Mayaudon H., Miloché P.O., Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: Relevance in type-2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010;6 Pt 1:450–454. doi: 10.1016/j.diabet.2010.05.004.
54. Selvarajah D., Cash T., Davies J., Sankar A., Rao G., Grieg M. et al. SUDOSCAN: A simple, rapid and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0138224. doi: 10.1371/journal.pone.0138224.
55. Smith A.G., Lessard M., Singleton J.R. The diagnostic utility of SUDOSCAN for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):511–516. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.013.

56. Yajnik C.S., Kantikar V.V., Pande A.J., Deslypere J.P. Quick and simple evaluation of sudomotor function for screening of diabetic neuropathy. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:103714. doi: 10.5402/2012/103714.
57. Papanas N., Papatheodorou K., Papazoglou D., Christakidis D., Monastiriotis C., Maltezos E. The new indicator test: a valuable diagnostic tool for small fiber impairment in patients with type-2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2007;33(2):251–258. doi: 10.1177/0145721707299661
58. Shimada H., Kihara M., Kosaka S., Ikeda H., Kawabata K., Tsutata T., Miki T. Comparison of SSR and QSART in early diabetic neuropathy – the value of length-dependent pattern in QSART. *Auton Neurosci.* 2001;92(1–2):72–75. doi: 10.1016/S1566-0702(01)00287-9.
59. Sommer P., Kluschina O., Sclay M., Namer B., Schmelz M., Rukwied R. Electrically induced quantitative sudomotor axon test in human volunteers. *Auton Neurosci.* 2011;159(1–2):111–116. doi: 10.1016/j.autneu.2010.09.004.
60. Ravits J.M. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve.* 1997;20(8):919–937. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199708)20:8<919::aid-mus1>3.0.co;2-9.
61. Guthoff R.F., Zhivov A., Stachs O. In vivo confocal microscopy, an inner vision of the cornea – a major review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2009;37(1):100–117. doi: 10.1111/j.1442-9071.2009.02016.x.
62. Azmi S., Ferdousi M., Petropoulos I.N., Ponirakis G., Alam U., Fadavi H. et al. Corneal confocal microscopy identifies small-fiber neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance who develop type-2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1502–1508. doi: 10.2337/dc14-2733.
63. Lauria G., Lombardi R., Camozzi F., Devigli G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology.* 2009;54(3):273–285. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03096.x.
64. Sommer C., Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):632–642. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70172-2.
65. Periquet M.J., Novak V., Collins M.P., Nagaraja H.N., Erdem S., Nash S.M. et al. Painful sensory neuropathy. Prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology.* 1999;53(8):1641–1647. doi: 10.1212/wnl.53.8.1641.
66. Saperstein D.S., Levine T.D. Diagnosing small fiber neuropathy through the use of skin biopsy. *Pract Neurol.* 2009;8:37–40. Available at: https://corinthianreferencelab.com/wp-content/uploads/2018/01/Pract_Neuro.pdf.
67. Herder C., Roden M., Ziegler D. Novel Insights into Sensorimotor and Cardiovascular Autonomic Neuropathy from Recent-Onset Diabetes and Population-Based Cohorts. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2019;30(5):286–298. doi: 10.1016/j.tem.2019.02.007.
68. Zoppini G., Cacciatori V., Raimondo D., Gemma M., Trombetta M., Dauriz M. et al. The prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type-2 diabetes. The Verona Newly Diagnosed Type-2 Diabetes Study (VNDS). *Diabetes Care.* 2015;38(8):1487–1493. doi: 10.2337/dc15-0081.
69. Rolim L.C., Sa J.R., Chacra A.R., Dib S.A. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):e24–31. doi: 10.1590/s0066-782x2008000400014.
70. Zilliox L., Peltier A.C., Wren P.A., Anderson A., Smith A.G., Singleton J.R. et al. Assessing autonomic dysfunction in the early diabetic neuropathy. The Survey of Autonomic Symptom. *Neurology.* 2011;76(12):1099–1105. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182120147.
71. Ishibashi F., Taniguchi M., Kojima R., Awasaki A., Kosaka A., Uetake H. Elasticity of the tibial nerve assessed by sonoelastography was reduced before the development of neuropathy and further deterioration associated with the severity of neuropathy in type-2 diabetes. *J Diabetes Invest.* 2016;7(3):404–412. doi: 10.1111/jdi.12408.
72. Pitarokopilli K., Kerasnoudis A., Behreth V., Labedi A., Ayzenberg I., Gold R., Yoon M.-S. Facing the diagnostic challenge: Nerve Ultrasound in diabetic patients with neuropathic symptoms. *Muscle Nerve.* 2016;54(1):18–24. doi: 10.1002/mus.24981.
73. Vaeggemose M., Ringgaard S., Ejskjaer N., Andersen H. Magnetic Resonance Imaging may be used for early evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(1):162–163. doi: 10.1177/1932296814559303.
74. Pham M., Oikonomou D., Hornung B., Weiler M., Heiland S., Baumer P. et al. Magnetic resonance neurography detects diabetic neuropathy early and with proximal predominance. *Ann Neurol.* 2015;78(6):939–948. doi: 10.1002/ana.24524.
75. Choi A., Kim H.W., Kwon J.W., Shim Y.S., Jee D.H., Yun J.S. et al. Early inner retinal thinning and cardiovascular autonomic dysfunction in type-2 diabetes. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0174377. doi: 10.1371/journal.pone.0174377.
76. Akbar M., Bhandari U., Habib A., Ahmad R. Potential association of triglyceride glucose index with cardiac autonomic neuropathy in type-2 diabetes mellitus patients. *J Korean Sci.* 2017;32(7):1131–1138. doi: 10.3346/jkms.2017.32.7.1131.
77. Scott L.A., Kench P.L. Cardiac autonomic neuropathy in the diabetic patient. Does 123I-MIBG imaging have a role to play in early diagnosis? *Nucl Med Technol.* 2004;32(2):66–71. Available at: <http://tech.snmjournals.org/content/32/2/66>.
78. Hattori N., Tamaki N., Hayashi T., Masuda I., Kudoh T., Tateno M. et al. Regional abnormality of Iodine-123-MIBG in diabetic hearts. *J Nucl Med.* 1996;37(12):1985–1990. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970519>.
79. Schnell O., Hammer K., Muhr-Becker D., Ziegler AG, Weiss M., Tatsch K., Standl E. Cardiac sympathetic dysinnervation in type-2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2006;16(3):220–227. doi: 10.1016/s1056-8727(01)00180-5.
80. Scholte A.J.H.A., Schvijf J.D., Delgado V., Kok J.A., Bus M.T.J., Maan A.C. et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes and no symptoms of coronary artery disease: comparison of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and heart rate variability. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:1698–1705. doi: 10.1007/s00259-010-1442-0.
81. Shaker J., Stevens M.J. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:289–305. doi: 10.2147/DMSO.S11324.
82. The Diabetes Control and Complications Trial research group: the effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med.* 1995;122(8):561–568. doi: 10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00001.
83. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A.C. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
84. Zhongang S., Arima H., Gerstein H.C., Holman R.R., Woodward M., Reaven P. et al. Effect of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type-2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):431–437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3.
85. Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in the prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Invest.* 2017;8(5):646–655. doi: 10.1111/jdi.12650.
86. Smith A.G., Russell J., Feldman E.L., Goldstein J., Peltier A. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1294–1299. doi: 10.2337/dc06-0224.
87. Singleton J.R., Marcus R.L., Jackson J.E., Lessard M.K., Graham T.E., Smith A.G. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Trans Neurol.* 2014;1(10):844–849. doi: 10.1002/acn3.125.
88. Singleton J.R., Marcus R.L., Lessard M., Jackson J.E., Gordon Smith A. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann Neurol.* 2015;77(1):146–153. doi: 10.1002/ana.24310.
89. Khang S.J., Ko K.J., Baek U.H. Effect of 12 weeks combined aerobic and resistance exercise on heart-rate variability in type-2 diabetes mellitus patients. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(7):2088–2093. doi: 10.1589/jpts.28.2088.
90. Pennathur S., Jaiswal M., White E.A., Ang L., Raffel D.M., Rubenfire M., Pop-Busui R. Structured lifestyle intervention in patients with the metabolic syndrome mitigates oxidative stress but fails to improve measures of cardiovascular autonomic neuropathy. *J Diabet Compl.* 2017;31(9):1437–1443. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.03.008.
91. Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic acid. *Front Pharmacol.* 2011;2:69. doi: 10.3389/fphar.2011.00069.
92. Manning P.J., Sutherland W.H.F., Williams S.M., Walker R.J., Berry E.A., De Jong S.A., Ryalls A.R. The effect of lipoic acid and the vitamin E therapies in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(6):543–549. doi: 10.1016/j.numecd.2011.11.006.
93. Namazi N., Larijani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr.* 2018;37(2):419–428. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.002.
94. Sun H., Yao W., Tang Y., Zhuang W., Wu D., Huan S., Sheng H. Urinary exosomes as a novel biomarker for the evaluation of a-lipoic acid's protective effect in early diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(6):e22129. doi: 10.1002/jcla.22129.
95. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(4):465–471. doi: 10.1530/EJE-12-0555.
96. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha Lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
97. Tankova T., Koev D., Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study). *Rom J Intern Med.* 2004;42(2):457–464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15529636>.
98. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A. et al. Oral treatment with α-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2365–2370. doi: 10.2337/dc06-1216.
99. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicentre trial (DEKAN Study). *Diabetes Care.* 1997;20(3):369–373. doi: 10.2337/diacare.20.3.369.

100. Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(2):120–162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
101. Stacks H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised double-blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(10):600–605. doi: 10.1055/s-2008-1065351.
102. Won J.C., Kwon H.S., Moon S.S., Chun S.W., Kim C.H. et al. γ -Linolenic Acid versus α -Lipoic Acid for Treating Painful Diabetic Neuropathy in Adults: A 12-Week, Double-Placebo, Randomized, Noninferiority Trial. *Diabetes Metab J*. 2019;43:e60. doi: 10.4093/dmj.2019.0099.
103. Keen H., Payan J., Allawi J. et al. Treatment of Diabetic Neuropathy With γ -Linolenic Acid. *Diabetes Care* 1993;16(1):8–15. doi: 10.2337/dia-care.16.1.8.
104. Rolim L.C., da Silva E.M.K., Flumignan R.L.G., Abreu M.M., Dib S.A. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(6):CD011265. doi: 10.1002/14651858.CD011265.pub2.
105. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Zh., Stokov I. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1479–1484. doi: 10.2337/dc09-0545.

Информация об авторах:

Храмылин Владимир Николаевич, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, факультет дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru

Завьялов Александр Николаевич, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, факультет дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Демидова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии, факультет дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

Vladimir N. Khramilin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru

Alexander N. Zavyalov, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Irina Yu. Demidova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Влияние вариабельности гликированного гемоглобина на развитие микроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Л.Л. Болотская✉, ORCID: 0000-0002-8436-9029, e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Ю.Ю. Голубкина, ORCID: 0000-0002-0270-4429, e-mail: dr.golubkina@gmail.com

А.А. Толкачева, ORCID: 0000-0003-4176-8473, e-mail: madam.anna71@yandex.ru

Л.Н. Никанкина, ORCID: 0000-0002-1120-8240, e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Представлены результаты 25-летней наблюдательной программы по оценке влияния вариабельности гликированного гемоглобина на развитие микроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Цель: оценить вклад вариабельности гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в развитие микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) длительностью заболевания 25 лет.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с СД1 с момента манифестации заболевания до времени последнего визита. Определение уровня HbA_{1c} выполнено с использованием метода, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC). Для оценки вклада вариабельности HbA_{1c} (%) в развитие микроваскулярных осложнений определены средний текущий HbA_{1c} , средний HbA_{1c} за весь период наблюдения (с момента манифестации диабета до последнего визита – 2019 г.), значения медианы и максимальной дельты HbA_{1c} (ΔHbA_{1c}). Статистический анализ выполнен на IBM SPSS Statistics ver.22. Статистически значимым различием принято значение $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты ($n = 88$) в зависимости от зарегистрированных микрососудистых осложнений (МВО) разделены на три группы: без МВО ($n = 38$), с изолированными МВО (ретинопатия или нефропатия) ($n = 25$) и множественными МВО (ретинопатия и нефропатия) ($n = 25$). Клиническая характеристика [медиана (25; 75 перцентиль)]: возраст манифестации СД1 9 лет (5; 12), возраст пациентов на момент последнего визита 33 года (29; 35), длительность сахарного диабета 1-го типа 24 года (20; 27), индекс массы тела 24 кг/м^2 (21; 25). Пациенты получали интенсифицированную базис-болюсную инсулинотерапию ($n = 82$) или помповую инсулинотерапию ($n = 6$). Средний уровень HbA_{1c} за весь период наблюдения для трех групп составил: 8% (7,6; 8,9), 8,5% (7,9; 8,9), 8,6% (7,8; 10) соответственно, $p = 0,2$. Средний текущий (на момент последнего визита) HbA_{1c} – 8,2% (7,2; 9,0), 8,1% (7,5; 9,0), 8,4% (7,3; 9,7) соответственно, $p = 0,4$. Определены статистически значимые различия в группе без осложнений и в группе со множественными осложнениями между уровнями максимальной ΔHbA_{1c} 2,3% (1,8; 2,8) vs 4,7% (3,2; 5,6), $p < 0,0001$ и медианы ΔHbA_{1c} 0,7% (0,6; 0,9) vs 1,4% (1; 1,7), $p < 0,0001$. Статистически значимых связей между показателями максимальной и средней ΔHbA_{1c} в группах без осложнений и в группе с единичными осложнениями не зарегистрировано.

Выводы: показатели HbA_{1c} за весь период наблюдения и на момент последнего визита не ассоциированы с развитием микроангиопатий. В исследуемой когорте пациентов потенциальная роль в развитии микроваскулярных осложнений определена для медианы и максимальной ΔHbA_{1c} .

Ключевые слова: СД 1, гликированный гемоглобин, вариабельность гликированного гемоглобина, дельта гликированного гемоглобина, контроль глюкозы крови, микроангиопатии, глюкометр, приложение для телефона

Для цитирования: Болотская Л.Л., Голубкина Ю.Ю., Толкачева А.А., Никанкина Л.Н. Влияние вариабельности гликированного гемоглобина на развитие микроваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Медицинский совет.* 2020;(7):66–71. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-66-71.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of glycated hemoglobin variability on the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes

Lubov L. Bolotskaya✉, ORCID: 0000-0002-8436-9029, e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Yuliya Yu. Golubkina, ORCID: 0000-0002-0270-4429, e-mail: dr.golubkina@gmail.com

Anna A. Tolкачева, ORCID: 0000-0003-4176-8473, e-mail: madam.anna71@yandex.ru

Larisa N. Nikankina, ORCID: 0000-0002-1120-8240, e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Introduction. The results of a 25-year observational program to assess the effect of glycated hemoglobin variability on the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus are presented.

Objective: This study aimed to evaluate the effect of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) variability on the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) and disease duration of 25 years.

Materials and methods: A retrospective analysis of the database of patients with DM1 was performed from the moment of the disease manifestation until the time of the last visit. Determination of HbA_{1c} level is carried out using parameters certified in accordance with the National Standard for Glycohemoglobin Standardization (NGSP) or the International Federation of Clinical Chemists (IFCC). HbA_{1c} variability was determined by average current HbA_{1c}, average of longitudinal HbA_{1c} (from the manifestation to the last visit – 2019), median and maximum of difference in changes of HbA_{1c} (median and maxΔHbA_{1c}). Statistical analysis was performed by IBM SPSS Statistics ver.22. A statistically significant difference is the value $p < 0.05$.

Results. A total of 88 patients were enrolled in this study, they were divided in 3 groups depending on the registered microvascular complications (MVC): without MVC ($n = 38$), isolated MVC (retinopathy or nephropathy) ($n = 25$) and multiple MVC (retinopathy and nephropathy) ($n = 25$). Clinical characteristics [median (25; 75 percentile)]: age of manifestation of DM1 is 9 years (5; 12), age of patients at the time of the last visit is 33 years (29; 35), duration of DM1 is 24 years (20; 27), body mass index 24 kg/m² (21; 25). Medication: basal-bolus insulin therapy ($n = 82$) or pump insulin therapy ($n = 6$). The average level of longitudinal HbA_{1c} for the three groups was: 8% (7.6; 8.9), 8.5% (7.9; 8.9), 8.6% (7.8; 10), $p = 0.2$. Average of current (at the time of the last visit) HbA_{1c} – 8.2% (7.2; 9.0), 8.1% (7.5; 9.0), 8.4% (7.3; 9.7), $p = 0.4$. Statistically significant differences were determined in the group without complications and in the group with multiple complications between the levels of maxΔ HbA_{1c} 2.3% (1.8; 2.8) vs 4.7% (3.2; 5.6), $p < 0.0001$ and median Δ HbA_{1c} 0.7% (0.6; 0.9) vs 1.4% (1; 1.7), $p < 0.0001$. There were no statistically significant relationships between the maximum and medianΔ HbA_{1c} in the groups without complications and in the group with isolated complications.

Conclusions: Longitudinal HbA_{1c} and current HbA_{1c} are not associated with the development of microvascular complications. The potential role in the development of microvascular complications was determined for the maximum and median Δ HbA_{1c}.

Keywords: DM1, glycated hemoglobin, glycated hemoglobin variability, delta-glycated hemoglobin, blood sugar control, microangiopathy, glucometer, phone application

For citation: Bolotskaya L.L., Golubkina Yu.Yu., Tolkacheva A.A., Nikankina L.N. The effect of glycated hemoglobin variability on the development of microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):66–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-66-71.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) характеризуется ежедневными внутрисуточными изменениями уровня глюкозы крови. Краткосрочная вариабельность гликемии оценивается путем анализа множественных измерений глюкозы крови с помощью глюкометра, приборов непрерывного мониторинга или флеш-мониторинга глюкозы. Долгосрочной оценкой показателей глюкозы, определяющей компенсацию углеводного обмена, являются HbA_{1c} или фруктозамин. Результаты исследования ADAG (A1c-Derived Average Glucose) продемонстрировали, что показатель средней гликемии по уровню гликированного гемоглобина прямо коррелирует с уровнем гликемии, полученным в результате серии определений в течение трех месяцев [1]. Вклад вариабельности глюкозы, оцениваемой по изменчивости значений HbA_{1c}, на развитие микроангиопатий впервые был задокументирован у пациентов с СД1 в исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), в котором продемонстрировано, что близкий к нормальному уровень гликемии, отражаемый показателем HbA_{1c}, существенно снижает риск развития микровакулярных осложнений (МВО) [2]. Помимо оценки влияния уровня HbA_{1c} на развитие МВО, в исследованиях также используется такой показатель, как вариабельность HbA_{1c}, анализируемая с помощью значений: «от визита к визиту», стандартное отклонение (CO) и/или коэффициент вариации.

В некоторых исследованиях роль в прогрессировании ретинопатии отведена вариабельности глюкозы в плазме крови [3]. Результаты других исследований, проведенных ранее, определили, что вариабельность гликемии за сутки может способствовать патогенетическим механизмам, ведущим к сосудистым изменениям глазного дна [2]. Сегодня для определения роли вариабельности HbA_{1c} в развитии МВО требуются дополнительные лонгитюдные исследования, включая изучение пусковых механизмов развития или прогрессирования ретинопатии и нефропатии, сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ (МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ)

Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с СД1 с момента манифестации заболевания до времени последнего визита. Пациенты ($n = 88$) в зависимости от зарегистрированных микрососудистых осложнений (МВО) разделены на три группы: без МВО ($n = 38$), с изолированными МВО (ретинопатия или нефропатия) ($n = 25$) и множественными МВО (ретинопатия и нефропатия) ($n = 25$).

Все пациенты зарегистрированы в электронной базе данных и имеют амбулаторную карту, в которую вносятся данные исследований после каждого визита. Ранее электронная база данных была внесена в программу Excel, находящуюся в персональном компьютере исследователя. Список представляет собой электронную таблицу с боль-

шим объемом медицинской информации (анамнестические данные пациентов, результаты клинических анализов по годам, диагностированные стадии микроангиопатий). Определение уровня HbA_{1c} выполнено сертифицированным методом, в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC). Для каждого пациента за 25-летний период наблюдения количество определений показателя HbA_{1c} составило 14 значений (10–18). Всем пациентам рассчитаны значения дельты (Δ) HbA_{1c} , показатели медианы и максимальной ΔHbA_{1c} .

Определения

ΔHbA_{1c} – абсолютное значение разности двух последовательных измерений уровня HbA_{1c} ;

медиана ΔHbA_{1c} – медиана абсолютных значений разностей двух последовательных измерений уровня HbA_{1c} ;

максимальная ΔHbA_{1c} – максимальное значение абсолютных значений разностей между двумя измерениями HbA_{1c} .

Локальным этическим комитетом при ФГБУ ЭНЦ РАМН 15.02.1994 дано заключение (протокол № 004G) об отсутствии необходимости проведения этической экспертизы протокола исследования в связи с особенностями проведения наблюдательной программы за пациентами с СД1 в условиях одного медицинского учреждения (от дебюта заболевания в детском возрасте до настоящего времени).

Диагностика ретинопатии проведена методом прямой офтальмоскопии, для определения стадий которой использовали классификацию ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Group), разработанную группой по раннему лечению ДР. Признаки ДР, характерные для той или иной стадии, согласно классификации Е. Kohner, сопоставлены с классификацией ETDRS: непролиферативная стадия по классификации Е. Kohner соответствовала 20 и 35 баллам, препролиферативная стадия – 43, 47 и 53 баллам, пролиферативная стадия – 61, 65, 71, 75, 81, 85 и 90 баллам по шкале ETDRS [6].

Диагностика диабетической нефропатии (ДН) путем определения микроальбуминурии (МАУ) (при экскреции альбумина с мочой > 30 и < 300 мг/сут или соотношении альбумин/креатинин мочи 3–30 мг/ммоль) или макроальбуминурии (при экскреции более 300 мг альбумина в сутки или соотношении альбумин/креатинин мочи > 30 мг/ммоль). Оценку скорости клубочковой фильтрации у пациентов проводили по формуле MDRD.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Статистический анализ выполнен на IBM SPSS Statistics ver.22. Применялись непараметрические критерии статистической обработки данных. Статистически значимым различием принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов в исследуемой когорте ($n = 88$) [медиана (25; 75 перцентиль)]: возраст дебюта заболевания 9 лет (5; 12), возраст на момент

последнего визита 33 года (29; 35), длительность диабета 24 года (20; 27), индекс массы тела 24 кг/м^2 (21; 25). Пациенты получали интенсифицированную базис-болюсную инсулинотерапию ($n = 82$) или помповую инсулинотерапию ($n = 6$). Клиническая характеристика пациентов, разделенных на группы, представлена в *табл. 1*.

Показатели среднего текущего HbA_{1c} (на момент последнего визита; 2019) для пациентов всех групп статистически не различались и составили: 8,2% (7,2; 9,0), 8,1% (7,5; 9,0), 8,4% (7,3; 9,7) соответственно, $p = 0,2$. Лонгитюдный HbA_{1c} был выше целевого значения ($HbA_{1c} > 6,5\%$) и также статистически не различался между группами: 8% (7,6; 8,9), 8,5% (7,9; 8,9), 8,6% (7,8; 10) соответственно, $p = 0,4$. В ходе статистического анализа не установлено различия не только между группами с изолированными и множественными МВО, но и с группой без МВО (*табл. 2*).

Определены статистически значимые различия в группе без осложнений и в группе с множественными осложнениями между уровнями максимальной ΔHbA_{1c} 2,3% (1,8; 2,8) vs 4,7% (3,2; 5,6), $p < 0,0001$ и медианой ΔHbA_{1c} 0,7% (0,6; 0,9) vs 1,4% (1; 1,7), $p < 0,0001$ (*рис. 1, 2*).

Между группами без МВО и группой изолированных МВО статистически значимых связей между этими показателями зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была изучена ассоциация изменений HbA_{1c} с МВО. Многие исследователи связывают дебют или прогрессирование МВО именно с трудностями в управлении внутрисуточными показателями глюкозы крови (ГК) [7]. Ежедневное использование пациентами современных способов экспресс-анализа с помощью глюкометра, демонстрирующего точность, близкую к лабораторной [8], безусловно, расширяет границы для управления диабетом. Кроме того, использование современных технологий для передачи данных с глюкометра по системе Bluetooth на телефон пациента в установленное мобильное приложение с возможностью добавлять информацию по показаниям ГК позволяет визуализировать колебания глюкозы и проводить коррекцию ГК с помощью инсулина в реальном времени [9].

Сегодня этим требованиям отвечает новая разработка – система Contour Plus One (Контур Плюс Уан), которая не только соответствует требованиям стандарта ISO 15197:2013¹ и даже превосходит их [10, 11], обладая высокой точностью определения глюкозы крови, но и с помощью мобильного приложения Contour Diabetes позволяет анализировать профиль уровня глюкозы в крови, дистанционно отправлять отчеты врачу для принятия решения о коррекции терапии. Высокая точность определения ГК является неотъемлемой частью лечения СД1, так как точное определение показателя ГК натощак и уровня прандиальной ГК влияет на формирование уровня HbA_{1c} , различные пара-

¹ In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO 15197:2013). EN ISO 15197:2015.

● **Таблица 1.** Групповая характеристика пациентов

● **Table 1.** Group characteristics of patients

Характеристики	Группа 1. Без осложнений (n = 38)	Группа 2. Изолированные осложнения (n = 25)	Группа 3. Множественные осложнения (n = 25)
Пол (м)	13	10	10
Возраст (2019 г.)	33 (30; 35)	32 (28; 36)	34 (30; 35)
Дебют заболевания	8,5 (6; 11)	9 (8; 14)	6,5 (4; 10)
Длительность заболевания	23 (20; 26)	22,5 (20; 25)	26 (22; 29)
ИМТ (кг/м ²)	24 (22; 26)	24 (22; 25)	23 (21; 25)
Артериальная гипертензия	n = 5	n = 8	n = 9
Базис-болюсная инсулинотерапия	n = 35	n = 25	n = 23
Помповая инсулинотерапия	n = 3	n = 1	n = 2
Суммарная доза инсулинов (ед)	44	46	48
Аутоиммунные заболевания	n = 5	n = 7	n = 4
Кетоацидоз/кетоацидотические комы	n = 6	n = 2	n = 5
Креатинин	72 (65; 85)	72 (68; 82)	77 (72; 86)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,1 (4,5; 5,4)	5,2 (4,9; 5,4)	5,4 (4,7; 6,1)
ЛПНП (ммоль/л)	3,1 (2,6; 3,4)	2,9 (2,4; 3,4)	2,6 (2,0; 3,3)
ЛПВП	1,5 (1,3; 1,8)	1,6 (1,0; 1,9)	1,5 (1,3; 1,8)
Ингибиторы АПФ/АРА	n = 5	n = 8	n = 9
Терапия метформином	n = 2	n = 2	n = 0
Гиполипидемическая терапия	n = 3	n = 1	n = 4
Комбинированные оральные контрацептивы	n = 3	n = 3	n = 0

● **Таблица 2.** Значения показателей HbA_{1c} в группах

● **Table 2.** HbA_{1c} values in groups

Вариации HbA _{1c} (%)	Группа 1. Без осложнений	Группа 2. Изолированные осложнения	Группа 3. Множественные осложнения	p-значение
HbA _{1c} (%) средний текущий	8,2 (7,2; 9,0)	8,1 (7,5; 9,0)	8,4 (7,3; 9,7)	n/з
HbA _{1c} (%) средний за весь период	8 (7,6; 8,9)	8,5 (7,9; 8,9)	8,6 (7,8; 10)	n/з
Максимальная ΔHbA _{1c} [M(25; 75 перцентиль)]	2,3 (1,8; 2,8)*	2,8 (1,9; 4,9)	4,7 (3,2; 5,6)*	<0,0001*
Медиана ΔHbA _{1c} [M(25; 75 перцентиль)]	0,7 (0,6; 0,9)*	1,4 (1; 1,7)	1,38 (0,98; 1,71)*	<0,0001*

метры которого мы изучали в представленной наблюдательной программе [12].

В задачу нашего исследования не входило изучение показателей внутрисуточной ГК в группах без МВО в сравнении с группами изолированных и множественных МВО. Однако достоверного различия проведенного анализа уровня среднего текущего HbA_{1c} между группами также получено не было.

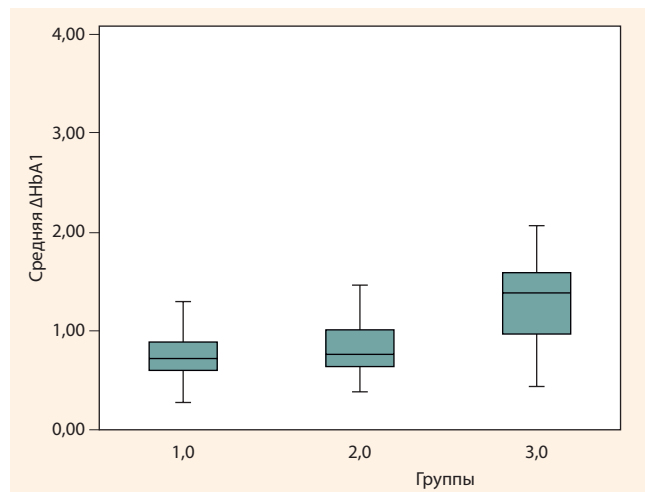
Средние уровни HbA_{1c} за период заболевания и на момент последнего визита определены как нецелевые во всех группах и не связаны с развитием МВО. Аналогичные результаты получены в исследовании “The Joslin 50-Year Medalist Study” с участием 351 пациента с СД1 и длительностью диабета ≥50 лет: средние значения HbA_{1c} на момент последнего визита составили 7,3% ± 1,0 (5,0–14,0), лонгитюдные 7,7 ± 1,0 (5,7–10,6) и были не целевые и не

связаны с наличием МВО [13, 14]. Можно предположить, что нецелевой средний уровень HbA_{1c} в нашем исследовании и в исследовании “The Joslin 50-Year Medalist Study” ассоциирован с определенными «защитными механизмами» в условиях хронической гипергликемии [14], при том что в нашем исследовании и другие потенциальные факторы риска (длительность заболевания, возраст манифестации, показатели липидного спектра, частота гипогликемии, артериальная гипертензия) статистически не различались между изучаемыми группами.

Однако исследуемый нами показатель медианы и максимальной ΔHbA_{1c} был статистически значимо выше в группе с осложнениями, что предполагает его потенциальную роль в развитие МВО. Наше предположение подтверждает ретроспективный анализ базы данных DCCT, где увеличение вариабельности HbA_{1c}, оцененного с

● **Рисунок 1.** Диаграмма boxplot для медианы ΔHbA_{1c} в трех группах: 1.0 – группа без МВО, 2.0 – группа с изолированными МВО (ретинопатия или нефропатия), 3.0 – группа с множественными МВО (ретинопатия, нефропатия)

● **Figure 1.** Boxplot diagram for ΔHbA_{1c} median in three groups: 1.0 – group without MVC, 2.0 – group with isolated MVC (retinopathy or nephropathy), 3.0 – group with multiple MVC (retinopathy, nephropathy)



помощью CO, является фактором риска развития МВО, дополнительно к нецелевому значению HbA_{1c} [15, 16].

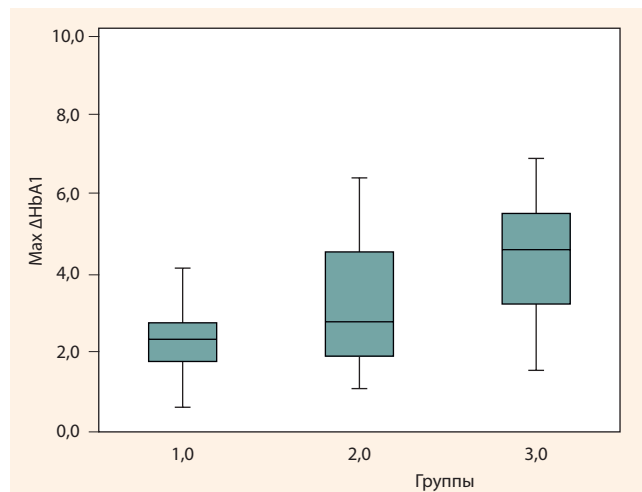
Анализ базы данных “The German/Austrian prospective documentation system” ($n = 35,891$) показал, что вариативность HbA_{1c} , оцененная через коэффициент вариации, является независимым фактором риска развития ДР и связана с ретинопатией независимо от медианного значения HbA_{1c} [17]. В исследовании FinnDiane ($n = 1,459$) пациенты с самым высоким коэффициентом вариативности HbA_{1c} имели повышенный риск прогрессирования ДР до пролиферативной стадии по сравнению с пациентами, имеющими низкий коэффициент вариативности [18]. При проведении анализа данных, полученных в ходе “The Oxford Regional Prospective Study” (ORPS, $n = 418$) и Nephropathy Family Study (NFS, $n = 814$), средние значения HbA_{1c} и CO – HbA_{1c} были выше у пациентов с микроальбуминурией по сравнению с группой нормоальбуминурии при использовании модели регрессии Кокса CO – HbA_{1c} и независимо ассоциированы с микроальбуминурией [4].

Возможно существование нескольких причин того, почему вариативность HbA_{1c} способствует увеличению рисков развития МВО. Одна из них может быть связана с феноменом «метаболической памяти», другая – отражать неоптимальный контроль диабета у пациентов с низкой приверженностью к лечению.

Ограничением нашего исследования является то, что время между измерениями уровней HbA_{1c} , используемое для расчета вариативности, варьируется, разница между исходным и последующим измерением HbA_{1c} рассчитывалась с использованием последовательных измерений HbA_{1c} , однако данные измерения были неполными, то есть между измерениями проходило более 3 месяцев, что

● **Рисунок 2.** Диаграмма boxplot для максимальной ΔHbA_{1c} в трех группах: 1.0 – группа без МВО, 2.0 – группа с изолированными МВО (ретинопатия или нефропатия), 3.0 – группа с множественными МВО (ретинопатия, нефропатия)

● **Figure 2.** Boxplot diagram for maximum ΔHbA_{1c} in three groups: 1.0 – group without MVC, 2.0 – group with isolated MVC (retinopathy or nephropathy), 3.0 – group with multiple MVC (retinopathy, nephropathy).



может не полностью учитывать максимальные изменения этого показателя в течение всего периода наблюдения. Также одним из ограничений проведенного исследования является отсутствие учета биологической вариативности HbA_{1c} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании показатели HbA_{1c} за весь период наблюдения и на момент последнего визита соответствовали его нецелевым значениям и не были ассоциированы с МВО. Большой интерес в этом ключе представляет подгруппа пациентов без осложнений, у которых в условиях хронической гипергликемии не развились микроангиопатии, что предполагает наличие защитных механизмов, препятствующих развитию осложнений. Помимо оценки самих значений HbA_{1c} , мы исследовали его вариативность HbA_{1c} . Потенциальная роль в развитии МВО этого показателя определена для медианы и максимальной ΔHbA_{1c} . Изучение вариативности HbA_{1c} , а именно оценка изменений HbA_{1c} в течение всего периода заболевания, может использоваться в лонгитюдных исследованиях для верификации влияния изменений гликемии на развитие МВО. Кроме того, в клинической практике использование оценки предыдущих HbA_{1c} может вносить коррекцию в определение индивидуальных целевых значений HbA_{1c} и оценку рисков в развитии МВО. Представленное лонгитюдное исследование когорты пациентов и полученные результаты имеют важное значение для клинической практики.



Поступила / Received 10.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2020
Принята в печать / Accepted 25.04.2020

Список литературы / References

- Nathan D.M., Kuenen J., Borg R., Zheng H., Schoenfeld D., Heine R.; A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473–1478. doi: 10.2337/dc08-0545.
- Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M., Rand L., Siebert C.; Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
- Hsu C.R., Chen Y.T., Sheu W.H. Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):302–306. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.013.
- Marcovecchio M.L., Dalton R.N., Chiarelli F., Dunger D.B. A1C variability as an independent risk factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):1011–1013. doi: 10.2337/dc10-2028.
- Wadén J., Forsblom C., Thorn L.M., Gordin D., Saraheimo M., Groop P.H. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(11):2649–2655. doi: 10.2337/db09-0693.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5Suppl):786–806. doi: 10.1016/S0161-6420(13)58012-9.
- Шестакова М.В., Болотская Л.Л., Вербова М.В., Лукина М.Р., Рыкова Е.Г., Тен Е.О. и др. Результаты первого российского многоцентрового неинтервенционного исследования глюкометра КонтурТС. *Consilium medicum*. 2019;21(4):26–34. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190308. Shestakova M.V., Bolotskaya L.L., Verbova M.V., Lukina M.R., Rykova Ye.G., Ten Ye.O. et al. Results of the first Russian multicenter non-interventional study of Contour® TS glucometer. *Consilium medicum*. 2019;21(4):26–34. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.4.190308.
- Freckmann G., Pleus S., Baumstark A., Schmid C., Link M., Haug C. Self-monitoring of blood glucose: impact of a time delay between capillary blood sampling and glucose measurement. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(6):1239–1240. doi: 10.1177/1932296814547519.
- Caswell M., Frank J., Viggiani M.T., Pardo S., Dunne N., Warchal-Windham M.E., Morin R. Accuracy and user performance evaluation of a blood glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(3):152–158. doi: 10.1089/dia.2014.0129.
- Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307–310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2868172>.
- Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S., Warchal-Windham M.E., Harrison B., Morin R., Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. doi: 10.1177/1932296816680829.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2019;22(15):1–144. doi: 10.14341/DM22151.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.) Standards of specialized diabetes care. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
- Sun J.K., Keenan H.A., Cavallerano J.D., Asztalos B.F., Schaefer E.J., Sell D.R. et al. Protection From Retinopathy and Other Complications in Patients With Type 1 Diabetes of Extreme Duration. *Diabetes Care*. 2011;34(4):968–974. doi: 10.2337/dc10-1675.
- Conway B.N., Maynard J.D., Orchard T.J. Comment on: Sun et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the Joslin 50-Year Medalist Study. *Diabetes Care*. 2011;34(9):e148–e148. doi: 10.2337/dc11-0971.
- Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2198–2202. doi: 10.2337/dc08-0864.
- Kilpatrick E.S. The rise and fall of HbA_{1c} as a risk marker for diabetes complications. *Diabetologia*. 2012;55:2089–2091. doi: 10.1007/s00125-012-2610-5.
- Hermann J.M., Hammes H.P., Rami-Merhar B., Rosenbauer J., Schütt M., Siegel E., Hall R.W. HbA_{1c} variability as an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: a German/Austrian multicenter analysis on 35,891 patients. *PLoS One*. 2014;9(3):e91137. doi: 10.1371/journal.pone.0091137.
- Hietala K., Wadén J., Forsblom C., Harjutsalo V., Kytö J., Summanen P., Groop P.H. HbA_{1c} variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(4):737–745. doi: 10.1007/s00125-012-2816-6.

Информация об авторах:

Болотская Любовь Леонидовна, ведущий научный сотрудник, к.м.н., врач-эндокринолог высшей категории ЛРО отделения Федерального регистра диабета, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Голубкина Юлия Юрьевна, научный сотрудник отделения терапии эндокринопатий, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: dr.golubkina@gmail.com

Толкачева Анна Анатольевна, к.м.н., врач-офтальмолог лечебно-реабилитационного отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: madam.anna71@yandex.ru

Никанкина Лариса Николаевна, к.м.н., исполняющая обязанности заведующей клинико-диагностической лаборатории, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Information about the authors:

Lubov L. Bolotskaya, leading researcher, Cand. of Sci. (Med.), endocrinologist of the highest category of the ENT department of the Federal Diabetes Register, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Yuliya Yu. Golubkina, researcher of the Endocrinopathy Therapy Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: dr.golubkina@gmail.com

Anna A. Tolkacheva, Cand. of Sci. (Med.), ophthalmologist of Medical Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: madam.anna71@yandex.ru

Larisa N. Nikankina, Cand. of Sci. (Med.), acting head of the clinical diagnostic laboratory, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Стартовая терапия боли при гонартрозе у больных сахарным диабетом

И.Г. Красивина¹, ORCID: 0000-0002-0592-2616, e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Л.Н. Долгова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Н.В. Долгов¹, ORCID: 0000-0003-2181-9325, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославля; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Резюме

Введение. Среди фенотипических вариантов остеоартрита (ОА) особое место занимает ОА с коморбидностью. Терапия боли при ОА, коморбидном по сахарному диабету 2-го типа (СД2), должна проводиться с учетом ее эффективности и безопасности. **Цель исследования:** выполнить сравнительный анализ клинических и лабораторных характеристик гонартроза и их терапевтической динамики в группах умеренного коморбидного риска.

Материалы и методы. Особенности клинических и лабораторных характеристик гонартроза изучены у 386 женщин (средний возраст $61,3 \pm 7,8$ года), из которых у 162 имел место СД2. Оценивали несколько характеристик боли, которые суммировали в рейтинг боли (Рейт_Б). Определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Проведен анализ 75 образцов синовиальной жидкости (СЖ), полученной при пункции коленных суставов (КС) у больных с выраженным синовитом. Открытое краткосрочное испытание анальгетической и противовоспалительной активности диклофенака натрия при гонартрозе проведено у 30 человек в эугликемической группе и у коморбидных по СД2.

Результаты. Рейт_Б при сопутствующем СД2 был на 22,2% ($p = 0,0001$) ниже, чем при изолированном гонартрозе, но при этом концентрация СРБ в сыворотке крови и СЖ не различалась между группами. Уровень глюкозы в СЖ при сопутствующем СД2 был на 46,6% ($p = 0,0001$) выше. Применяли НПВП по потребности более 75% больных, но при этом женщины с сопутствующим СД2 в 1,9 раза ($p = 0,008$) чаще использовали неселективные препараты. Эффективность и безопасность препарата, содержащего диклофенак натрия, была сопоставима в эугликемической группе и при сопутствующем СД2, но коморбидные по СД2 больные достигали эффекта меньшим на 23% количеством НПВП.

Заключение. Применение препаратов, содержащих диклофенак натрия, у 87% пациентов обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект при удовлетворительной переносимости и невысокой потребности в препарате, в том числе у больных, коморбидных по сахарному диабету 2-го типа.

Ключевые слова: остеоартроз, сахарный диабет 2-го типа, хроническая боль, нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак натрия, нежелательные явления

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Стартовая терапия боли при гонартрозе у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2020;(7):72–79. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-72-79.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Start therapy of pain at gonarthrosis in patients with diabetes mellitus

Irina G. Krasivina¹, ORCID: 0000-0002-0592-2616, e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov¹, ORCID: 0000-0003-2181-9325, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl; 21, Suzdal'skoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia

Abstract

Introduction. Among phenotypic variants of osteoarthritis (OA), a special place is occupied by OA with a comorbidity. A therapy of a pain in OA patients with the comorbid for diabetes mellitus type 2 (DM2) should be carried out with account for its effectiveness and safety.

Objective. Perform comparative analysis of the clinical and laboratory characteristics of gonarthrosis and their therapeutic dynamics in moderate comorbid risk groups.

Methods. The clinical and laboratory characteristics of gonarthrosis were studied in 386 women (mean age 61.3 ± 7.8 years), of which 162 ones had DM2. We evaluated several characteristics of the pain, which were summarized in the rating of pain (R_P). The level of C-reactive protein (CRP) in the blood serum was determined. An analysis of 75 samples of a synovial fluid (SF) obtained by a puncture of knee joints (KJ) in patients with severe synovitis was performed. An open-label controlled short-term trial of the analgesic and anti-inflammatory activity of diclofenac sodium in gonarthrosis was performed in 30 people in the euglycemic group and in the comorbid one according to DM2.

Results. R_P for concomitant DM2 was 22.2% ($p = 0.0001$) lower than for isolated gonarthrosis, but the concentration of CRP in serum and SF did not differ between groups. The glucose level in the SF with concomitant DM2 was 46.6% ($p = 0.0001$) higher.

NSAIDs were used according to the needs of more than 75% of patients, but women with concomitant diabetes mellitus type 2 used non-selective drugs 1.9 times ($p = 0.008$) more often. The efficacy and safety of the drug containing diclofenac sodium was comparable in the euglycemic group and in the concomitant diabetes mellitus type 2 group, but patients with comorbid DM2 achieved an effect of 23% less quantity NSAIDs.

Conclusions. The use of drugs containing diclofenac sodium in 87% of patients provides an analgesic and anti-inflammatory effect with the satisfactory tolerance and the low drug demand, including in patients comorbid for type 2 diabetes.

Keywords: osteoarthritis, type 2 diabetes mellitus, chronic pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac sodium, adverse events

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V. Start therapy of pain at gonarthrosis in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):72–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-72-79.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время понимание остеоартроза (ОА) как гетерогенной мультифакториальной группы заболеваний со сходными биологическими, морфологическими, клиническими признаками и исходом, приводящим к потере хряща, а также к повреждению всех компонентов сустава – субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц, является общепризнанным [1–3].

Постарение населения, наблюдаемое в последние десятилетия, привело к нарастанию больных с полиморбидной патологией. Фундаментальной основой патогенеза коморбидных заболеваний является наличие универсальных системных процессов, происходящих на геномном и молекулярном уровнях, изменение которых может приводить к поражению различных органов-мишеней [4–7].

В 2014 г. OARSI предложило выделять фенотипические типы ОА (т.е. вариант ОА с определенным набором клинических признаков):

1. По количеству пораженных суставов:

- ОА коленных суставов;
- генерализованный ОА.

2. По наличию коморбидных состояний:

- ОА без коморбидности;
- ОА с коморбидностью:
 - умеренный коморбидный риск (пожилой возраст, ожирение, СД 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ) и другие ССЗ, эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе);
 - высокий коморбидный риск (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и/или мозга, хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, кровотечения из острых эрозий и язв слизистой оболочки ЖКТ).

Особенностью коморбидных заболеваний является определение генов предрасположенности, а также единых эпигенетических изменений, способствующих их развитию, в частности нарушение метилирования ДНК. Так, показано наличие СД2 в сочетании с ОА [8, 9], а возникновение сочетания связывают с гипометилированием ДНК в CpG-сайтах промоторов ряда белков, играющих важную роль в развитии как СД2, так и ОА [10].

ОА и СД2 занимают ведущие позиции в структуре первичной и общей заболеваемости жителей РФ. Согласно данным Государственного регистра больных

сахарным диабетом, на 1 января 2014 г. в России было зарегистрировано 3 964 889, на 1 января 2018 г. – 4 584 575 человек. Наиболее распространен СД2, который чаще всего возникает у людей с избыточной массой тела и низкой физической активностью. В 2014 г. число больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) составило 339 360 человек, в том числе 20 373 детей, 10 038 подростков, 308 949 взрослых, а число больных СД2 – 3 625 529 человек, в том числе 409 детей, 342 подростка, 3 624 778 взрослых [11]. По данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, в 2017 г. в России диагноз «СД2» поставлен 4 361 492 пациентам (3725,7 на 100 000 населения), в 2018 г. – 4 483 707 жителям (3835,5 на 100 000 населения). На 31.12.2018 в РФ 256 202 пациента с СД1 (26 373 детей, 9972 подростка), 4 584 575 с СД2.

По данным Федеральной службы официальной статистики, первичная заболеваемость болезнями костно-мышечной системы (КМС) и соединительной ткани (СТ) за 2016–2018 гг. составляет порядка 4,3 млн жителей России в год. Общая заболеваемость возросла в 2018 г. по сравнению с 2017 г. на 1,4% и составила 14412,7 на 100 000 населения (в абсолютных цифрах в 2017 г. – 16 610 349 больных, в 2018 г. – 16 848 397 больных). Показатель выхода на инвалидность за последние годы имеет тенденцию к снижению. Так, в 2005 г. 132 000 человек, страдающих патологией КМС и СТ, были признаны инвалидами, за 2016, 2017 и 2018 гг. соответственно 42 000, 41 000 и 38 000 больных. По числу дней нетрудоспособности заболеваемость КМС превышает заболеваемость сердечно-сосудистой системы (в 2014 г. в 1,35 раза, в 2013 г. – в 1,3 раза, в 2012 г. – в 1,28 раза). В структуре заболеваний КМС остеоартрит занимает лидирующие позиции и составляет 26,9% [12, 13].

Ведущим симптомом, сопровождающим течение ОА, является хроническая боль. ХБ при ОА может приводить к снижению настроения, развитию депрессии, ухудшению ментальной и физической составляющих качества жизни [14]. Проведенные расчеты доказывают, что возраст умерших с ОА на момент смерти на 5–10 лет меньше, нежели в популяции. Интенсивную боль относят к одному из предикторов рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов [15, 16].

Цель исследования: выполнить сравнительный анализ клинических и лабораторных характеристик гонартроза и их терапевтической динамики в группах умеренного коморбидного риска.

Задачи исследования: 1) выявление особенностей ноцицептивных и воспалительных паттернов и связанных с ними различий в консервативной терапии при гонартрозе в зависимости от наличия СД2; 2) сравнение анальгетической и противовоспалительной активности диклофенака натрия при гонартрозе в группах больных зугликемического статуса и коморбидных по СД2.

Материалы и методы исследования. Особенности клинических и лабораторно-инструментальных характеристик гонартроза изучены у 386 женщин, у 162 из которых имел место СД2. Основные клинические характеристики пациенток в группах зугликемического статуса (группа «ОА») и коморбидных по СД2 (группа «ОА + СД2») представлены в табл. 1.

Методы клинического обследования коленных суставов включали измерение амплитуды (Ампл.) активной подвижности коленных суставов (КС) в градусах, оценку степени тяжести гонартроза по альгофункциональному индексу Lequesne (АФИ_Lequesne) и вычисление шкал боли, скованности и дисфункции по специальному опроснику WOMAC. Учитывали пальпаторные болевые характе-

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика больных гонартрозом в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients with gonarthrosis, depending on the presence of type 2 diabetes

Параметр	ОА	ОА + СД2
N	224	162
Возраст (годы)	60,8 ± 7,8	62,0 ± 7,8
Стаж ОА (годы)	7,9 ± 6,0	8,6 ± 6,5
ИМТ (кг/м ²)	31,9 ± 5,6	32,7 ± 6,2
Нормальный ИМТ (п/%)	19 (8,5%)	17 (10,5%)
Избыточная масса тела (п/%)	71 (31,7%)	42 (25,9%)
Ожирение 1-й степени (п/%)	75 (33,5%)	50 (30,9%)
Ожирение 2-й степени (п/%)	39 (17,4%)	33 (20,4%)
Ожирение 3-й степени (п/%)	20 (8,9%)	20 (12,4%)
ОТ (см)	100,9 ± 14,2	102,4 ± 15,2
Наличие уз. Гебердена (п/%)	115 (59,4%)	90 (55,6%)
Рентгенологическая стадия		
1	40 (17,9%)	11 (6,8)
2	132 (58,9%)	77 (47,5)
3	52 (23,2%)	74 (45,7)
$\chi^2=25,5$ (0,001)		
Сопутствующие заболевания		
ГБ $\chi^2=13,1$ (0,000)	170 (75,9%)	147 (90,7%)
ИБС $\chi^2=4,1$ (0,044)	38 (17,0%)	42 (25,9%)
Варикозная болезнь вен ног	30 (13,4%)	28 (17,3%)
Заболевания ЖКТ	38 (17%)	22 (13,6%)
Заболевания ЩЖ	47 (21,0%)	28 (17,3%)

● **Таблица 2.** Вычисление рейтинга боли при гонартрозе

● **Table 2.** Gonarthrosis pain rating assessment

Профиль	Параметры	Вычисление
БОЛЬ (0–5 баллов)	1. ВАШ_д	/100
	2. ВАШ_н	/100
	3. WOMAC_боль	/25
	4. Б_сщ	/3
	5. Б_пери	/18
	РЕЙТ_Б	Сумма 1–5

ристики, ранжированные в баллах от 0 (отсутствие болезненности при пальпации) до 3 (1 – незначительная, 2 – умеренная, 3 – резко выраженная болезненность при пальпации) в следующих точках: проекция суставной щели, периартикулярные зоны (верхний и нижний медиальные и латеральные энтезы, бугристость большеберцовой кости (pes anserinum), глубокая инфрапателлярная сумка). Дополнительно оценивали выраженность боли по ВАШ при ежедневной активности (ВАШ_д) и во время ночного отдыха (ВАШ_н), шкале боли индекса WOMAC. С целью интегрирования клинко-функциональных тестов, характеризующих ноцицептивный паттерн, вычисляли рейтинг боли (Рейт_Б). В табл. 2 представлена методика интеграции показателей для выведения Рейт_Б. Каждый из включенных в рейтинговую оценку параметров приводили к долям единицы путем деления на максимально возможное его значение. Сумма приведенных к единице параметров максимально могла составить 5 баллов.

Лабораторно определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в высокочувствительном иммунотурбидиметрическом тесте и глюкозы глюкозооксидазным методом Триндера.

При сборе анамнеза у больных гонартрозом учитывали факт использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при усилении болей в КС, уточняя, каким конкретно препаратом предпочитала пользоваться пациентка в течение последнего года. Проведен анализ частоты систематического применения НПВП в группах ОА и ОА + СД2.

Для сравнения анальгетической и противовоспалительной активности диклофенака натрия при гонартрозе в группах больных зугликемического статуса и коморбидных по СД2 в открытое краткосрочное испытание было включено 30 женщин с гонартрозом (16 из группы «ОА» и 14 из группы «ОА + СД2»), получавших в качестве НПВП препарат, содержащий 50 мг диклофенака натрия. Критерии включения в исследование: возраст от 45 до 79 лет, наличие достоверного диагноза ОА коленных суставов (АРА, 1995), боль в КС не менее 40 мм по ВАШ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: декомпенсация и острые осложнения сопутствующей патологии, непереносимость диклофенака натрия в анамнезе. Прием препарата, содержащего диклофенак натрия, назначался в

дозах от 50 до 100 мг/сут в зависимости от потребности наблюдаемой. Пациентки вели дневники приема препарата, где ежедневно отмечали уровень боли по ВАШ, количество принятого препарата в единицах, кратных 50 мг, и нежелательные лекарственные реакции. Осмотр больных проводился через 2 и 4 недели.

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica, версия 10.0

Результаты. В табл. 3 представлены основные параметры локального статуса больных гонартрозом в зависимости от наличия СД 2. Рейт_Б у больных с коморбидным СД2 был на 22,2% ($t = 7,8$; $p = 0,0001$) ниже, чем у больных с изолированным гонартрозом. У больных ОА + СД2 был менее выражен АФИ_Lequesne на 18,2% ($t = 6,8$; $p = 0,0001$), но Ампл. активного безболезненного движения в КС, наоборот, была больше на 17,7% ($t = 6,9$; $p = 0,0001$).

● **Таблица 3.** Избранные параметры локального статуса больных гонартрозом в зависимости от наличия СД 2-го типа

● **Table 3.** Selected parameters of the local status of patients with gonarthrosis, depending on the presence of type 2 diabetes

Параметр	ОА	ОА + СД2	t-value (p) % ОА + СД2 к ОА
АФИ_Lequesne	13,7 ± 4,9	11,2 ± 4,7	6,8 (0,0001) -18,2
Ампл. (град.)	94,4 ± 16,9	111,1 ± 15,1	6,9 (0,0001) 17,7
Рейт_Б (балл)	2,71 ± 0,79	2,07 ± 0,80	7,8 (0,0001) -22,2
WOMAC_сумм. (балл)	75,0 ± 20,0	63,3 ± 20,0	5,7 (0,0001) -15,6

Суммарный индекс WOMAC в группе женщин с гонартрозом и сопутствующим СД 2 был на 15,6% ($t = 5,7$; $p = 0,0001$) ниже, чем в группе ОА.

Проведен анализ биохимических параметров сыворотки крови у больных ОА, а также анализ 75 образцов синовиальной жидкости (СЖ), полученной при пункции КС у больных гонартрозом с выраженным синовитом. Анализ СЖ включал в себя определение вязкости и оценку муцинового сгустка в баллах, количественное определение концентрации глюкозы, СРБ, общего белка, подсчет числа клеток в единице объема СЖ. В табл. 4 представле-

● **Таблица 4.** Избранные биохимические характеристики пациенток с гонартрозом в зависимости от наличия сопутствующего СД 2

● **Table 4.** Selected biochemical characteristics of patients with gonarthrosis, depending on the presence of concomitant type 2 diabetes

Параметр	ОА	ОА ± СД2	t-value (p); % ОА ± СД2 к ОА
Гл_тощ (ммоль/л) (сыворотка крови)	4,5 ± 0,5	8,5 ± 2,7	5,2 (0,0001); 47,1
СРБ (мг/л) (сыворотка крови)	7,16 ± 3,71	7,27 ± 5,60	0,23 (0,82)
Глюкоза (моль/л) в СЖ	4,74 ± 1,58	6,95 ± 3,51*	$t = 3,7$ ($p = 0,0001$); 46,6
СРБ (мг/л) в СЖ	16,2 ± 15,1	21,8 ± 4,1	0,62 (0,55)

● **Таблица 5.** Частота использования различных НПВП в зависимости от наличия СД 2-го типа

● **Table 5.** Prevalence of use of different NSAIDs depending on the presence of type 2 diabetes

Группа	Не использовали НПВП	Неселективные ЦОГ-2	Селективные ЦОГ-2	$\chi^2(p)$
ОА, n (%)	51 (22,8)	112 (50)	61 (27,2)	9,6 (0,008)
ОА+СД2, n (%)	40 (24,7)	99 (61,1)	23 (14,2)	

ны избранные биохимические характеристики сыворотки крови и СЖ пациенток с гонартрозом в зависимости от наличия сопутствующего СД2. У больных группы ОА + СД2 уровень гликемии натощак был на 47,1% ($t = 5,2$; $p = 0,0001$), а в СЖ на 46,6% ($t = 3,7$; $p = 0,0001$) выше. Концентрация СРБ в сыворотке крови и СЖ не различалась между группами.

У больных ОА + СД2 образцы синовиальной жидкости по показателям вязкости, плотности муцинового сгустка и количеству клеток в единице объема не различались с образцами пациенток ОА.

В табл. 5 представлено распределение пациентов в зависимости от использования ими НПВП в группах ОА и ОА + СД2. Систематически применяли НПВП при усилении боли в КС 77,2% больных ОА и 75,3% больных ОА + СД2, но при этом женщины с сопутствующим остеоартрозом СД2 в 1,9 раза чаще использовали неселективные НПВП ($\chi^2 = 9,6$; $p = 0,008$). Уточнение конкретных препаратов, предпочитаемых пациентками, показало, что 67% использовали препараты, содержащие диклофенак натрия, по 15% предпочитали препараты, содержащие ибупрофен или кетопрофен, 3% использовали препараты напроксена.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НПВП У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Целью следующего фрагмента исследования было оценить влияние факта наличия сопутствующего СД2 на эффективность курса терапии НПВП. Из 30 включенных в исследование женщин завершили исследование 26 человек, четверо (13,3%) выбыли (по 2 человека из группы ОА и ОА ± СД2) в связи с развитием нежелательных явлений (диспепсия, гастралгия, головокружение). Динамика основных параметров, характеризующих боль, дисфункцию и воспаление, представлена в табл. 6.

Рейт_Б снижался на 19,7–31,4% ($p = 0,00002$) у больных ОА и на 20,2–28,2% ($p = 0,0012$) у пациентов ОА + СД2 через 2 и 4 недели наблюдения. АФИ_Lequesne уменьшался на 21,5–28,2% ($p = 0,00002$) у больных ОА и на 21,8–31,9% ($p = 0,0004$) у больных ОА + СД2 через 2 и 4 недели. Ампл. активного безболезненного движения в КС увеличивалась на 17,0–31,3% у пациенток ОА и лишь на 4,8–3,4% ($p = 0,028$) у больных с сопутствующим СД2. Следует отметить, что исходно Ампл. у больных ОА была на 23% ($p < 0,01$), а при втором осмотре на 14% ($p < 0,05$;

- **Таблица 6.** Динамика основных характеристик у больных гонартрозом на фоне приема препарата, содержащего диклофенак натрия
- **Table 6.** Changes in the main characteristics of patients with gonarthrosis against the background of diclofenac sodium-containing therapy

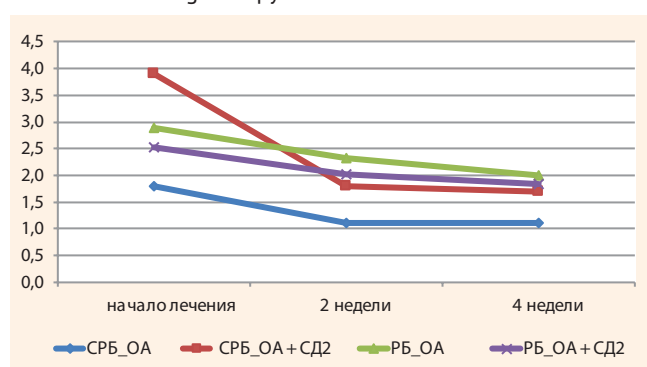
Параметр	Осмотр 1 (до лечения)	Осмотр 2 (2 недели)	Осмотр 3 (4 недели)	Friedman ANOVA, χ^2 (p)
ОА (n = 14)				
АФИ_Lequesne	15 (15–19)	13 (11–15)	12 (10–13)	22,1(<0,0001)
Рейт_Б	2,8 (2,5–3,3)	2,2 (2,0–2,6)	2,1 (1,7–2,2)	22,2 (<0,0001)
Ампл. (град.)	85 (75–90)	90 (85–100)	105 (90–115)	19,1 (<0,0001)
СРБ, мг/л	1,8 (1,26–4,5)	1,1 (0,8–1,6)	1,1 (0,9–1,5)	8,9 (0,012)
WOMAC_сумм (балл)	70 (65–85)	65 (48–72)	61 (53–69)	13,9 (<0,0001)
ОА + СД2 (n = 12)				
АФИ_Lequesne	14 (12–18)	12 (7–16)	10 (7–14)	15,7 (0,0004)
Рейт_Б	2,4 (2,2–2,5)	2,1 (1,7–2,5)	1,8 (1,4–2,0)	13,4 (0,0012)
Ампл. (град.)	100 (100–110)	110 (110–110)	110 (110–115)	7,1 (0,028)
СРБ, мг/л	3,9 (1,9–4,5)	1,8 (1,8–4,8)	1,7 (1,2–4,5)	8,4 (0,015)
WOMAC_сумм. (балл)	78 (68–81)	66 (58–73)	53 (46–73)	17,1 (0,0002)

тест Колмогорова – Смирнова) меньше относительно ОА + СД2. Средние значения динамик параметра Ампл. закономерно различались между группами ОА и ОА ± СД2 как через 2 недели ($21,7 \pm 32,9\%$ против $4,9 \pm 4,7\%$; $p < 0,05$; тест Колмогорова – Смирнова), так и через 4 недели ($27,7 \pm 57,9\%$ против $3,5 \pm 8,5\%$; $p < 0,01$; тест Колмогорова – Смирнова). Суммарный индекс WOMAC уменьшался на 15,7–18,4% ($p < 0,0001$) в группе ОА и на 11,8–23,0% ($p = 0,0002$) в группе ОА + СД2 при втором и третьем осмотрах соответственно. Концентрация СРБ уменьшалась на 60,3–63,6% ($p = 0,012$) в группе ОА и на 41,8–47,1% ($p = 0,015$) в группе ОА + СД2 через 2 и 4 недели соответственно.

На рис. 1 отражена динамика рейтингов боли и концентрации СРБ в группах ОА и ОА + СД2 на фоне приема препарата, содержащего диклофенак натрия.

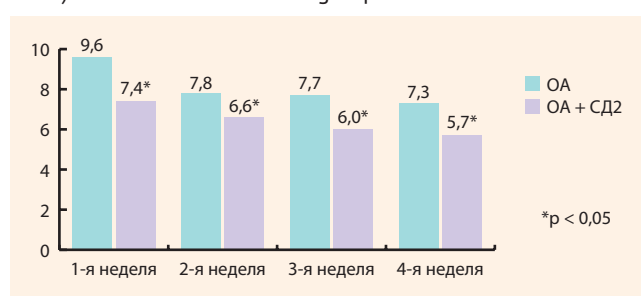
- **Рисунок 1.** Динамика рейтингов боли (РБ) и концентрации СРБ в группах ОА и ОА + СД2 на фоне приема препарата, содержащего диклофенак натрия

- **Figure 1.** Changes in pain ratings (RB) and CRP levels in the OA and OA + T2DM groups against the background of diclofenac sodium-containing therapy



- **Рисунок 2.** Потребность в приеме препарата, содержащего диклофенак натрия (доз/нед), в группах ОА и ОА+СД2

- **Figure 2.** Diclofenac sodium-containing drug need (doses/week) in the OA and OA + СД2 groups



На рис. 2 изображена потребность в приеме диклофенака натрия в группах ОА и ОА + СД2 в разные недели лечения.

Больные ОА по сравнению с больными ОА + СД2 принимали большее количество доз препарата, содержащего диклофенак натрия: в первую неделю лечения – на 29,7% ($Z = 2,6$; $p = 0,009$), во вторую – на 18,2% ($Z = 2,4$; $p = 0,018$), в третью – на 28,3% ($Z = 2,0$; $p = 0,042$). Таким образом, применение препарата, содержащего диклофенак натрия, у больных гонартрозом приводило к достижению анальгетического и противовоспалительного эффекта независимо от наличия сопутствующего СД2. При сопоставимой динамике болевых и функциональных характеристик больные ОА с сопутствующим СД2 достигали эффекта меньшим на 23% количеством НПВП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение НПВП у пациентов с полиморбидной патологией требует осознанного их назначения с учетом, с одной стороны, широкого спектра их фармакологиче-

ского действия (противовоспалительного, анальгезирующего, жаропонижающего), с другой, – развития классификационных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, почек, печени [17–19].

При рациональном использовании НПВП (оценке показаний и противопоказаний у данного пациента, корректной дозе и длительности приема препаратов и др.) частота развития тяжелых неблагоприятных эффектов колеблется в пределах 2–5% [20].

Неблагоприятные эффекты НПВП являются классификационными [21–23]. Так, частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании селективного НПВП эторикоксиба не отличается от таковой при использовании диклофенака. В исследовании MEDAL (n = 34 700) показано, что на фоне приема эторикоксиба их частота составила 0,3 и 0,19, диклофенака – 0,32 и 0,23 эпизода на 100 пациентов-лет [24, 25]. Риск ЖКТ-кровотечений и перфораций на фоне применения мелоксикама в дозе 15 мг не отличается от такового при приеме диклофенака. По данным метаанализа 28 РКИ (n = 21 310), частота серьезных ЖКТ-осложнений для мелоксикама 7,5 и 15 мг и диклофенака составила 0,03; 0,2 и 0,15 эпизода на 100 пациентов-лет [26].

Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, включавших ИМ, инсульт и смерть из-за сосудистых катастроф, при приеме диклофенака и ибупрофена не отличалось от коксибов: ОР 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78) и 1,44 (95% ДИ 0,89–2,33) соответственно [27, 28].

Интересны данные изучения «степени доверия» к НПВП врачами и пациентами. В многоцентровом исследовании, оценивающем ведение пациентов с болевым синдромом в практике врачей терапевтических специальностей, неврологов и хирургов, принимало участие 275 врачей из разных областей РФ. Были проанализированы данные медицинского наблюдения за 950 пациентами с коморбидной патологией, получающими НПВП для купирования болевого синдрома. В структуре коморбидности регистрировали пациентов с АГ (у 44%), ИБС (у 16%), СД2 (в 7,8% случаев). В 60,6% случаев (576 пациентов) боль локализовалась в спине, в 31,3% (297 больных) – в суставах и была обусловлена соответственно дорсопатиями или ОА (в 83,5% случаев). В рамках описываемого исследования оценивалась «степень доверия» к различным обезболивающим противовоспалительным лекарственным препаратам по 5-балльной системе. В списке наиболее часто цитируемых 275 врачами препаратов оказались: лорноксикам, кеторолак, анальгин, нимесулид, мелоксикам,

диклофенак натрия, целекоксиб. Доверие врачей к оригинальному диклофенаку натрия было достоверно выше, чем к другим препаратам диклофенака натрия. Пациенты как на наиболее эффективный указали на диклофенак натрия (376 человек среди 950 опрошенных, что составляет 39,6%) [29]. По данным нашего исследования, 67% больных с СД2 с гонартрозом, использовавших традиционные НПВП, отдавали предпочтение диклофенаку натрия.

Важной особенностью традиционных НПВП, в частности диклофенака натрия, является их способность модулировать развитие боли в первый момент ее появления, а также их достаточно быстрая элиминация из организма. Это позволяет проведение анальгетической терапии в режиме «по требованию», когда пациент сам подбирает кратность и необходимую дозу препарата, опираясь на предварительные указания врача. Для больных ОА с наличием так называемых стартовых болей данный режим приема НПВП является достаточно адекватным [30]. В современных национальных клинических рекомендациях по ревматологии отмечена необходимость применения НПВП при ОА в минимально эффективной дозе [31]. В проведенном исследовании пациенты продемонстрировали относительно невысокую потребность в препарате, содержащем диклофенак натрия, для приемлемого анальгетического эффекта, причем больные, коморбидные по СД2, нуждались в меньшей на 23% дозировке.

Выводы

1. Болевые характеристики при ОА + СД2 ниже, но воспалительный паттерн (СРБ) равный с группой ОА. Следовательно, больные СД2 при усилении болевого синдрома нуждаются в назначении НПВП с применением правил безопасности и профилактикой нежелательных эффектов.
2. Пациенты с СД2 в 1,9 раза чаще предпочитают неселективные НПВП, при этом 67% выбирают диклофенак.
3. Применение препаратов, содержащих диклофенак натрия, при гонартрозе у 87% пациентов обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект при удовлетворительной переносимости и невысокой потребности в препарате, в том числе у больных, коморбидных по сахарному диабету 2-го типа. 

Поступила / Received 15.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2020

Принята в печать / Accepted: 03.04.2020

Список литературы

1. Шукурова С.М., Хамроева З.Д., Шодиев Б.Р., Каримова Г.Н. Остеоартроз как важная проблема гериатрии. *Вестник Авиценны*. 2016;(1):137–143. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteartroz-kak-vazhnaya-problema-geriatrii>.
2. Цурко В.В. Остеоартроз: гериатрическая проблема. *РМЖ*. 2005;(24):1627–1659. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Osteoartroz_geriatricheskaya_problema/
3. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни. *РМЖ*. 2011;(25):1525. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_i_osteoartrit_patomorfoz_nazvaniya_i_progress_znaniy_o_bolezni.
4. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(1):7–12. doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12.
5. Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина. *Биосфера*. 2012;4(1):76–85. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/genom-cheloveka-epigenetika-mnogofaktornyh-bolezney-i-personifitsirovannaya-meditina/viewer>.
6. Баранов В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия. *Медицинская генетика*. 2017;16(5):4–9. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/261/209#>.

7. Isenberg D.A., Black C. ABC of rheumatology. Raynauds phenomenon scleroderma and overlap syndromes. *British Medical Journal*. 1995;310:795–798. doi: 10.1136/bmj.310.6982.795.
8. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analyses of NHANES 111 data. *Postgrad Med*. 2009;121(6):9–20. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2073.
9. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В. Ревматические проявления сахарного диабета. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):603–612. doi: 10.14412/1995-4484-2018-603-612.
10. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(2):128–137. doi: 10.1016/j.joca.2006.07.002.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. doi: 10.14341/DM8664.
12. Наумов В.А., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. М.; 2016. 37 с. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/>
13. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):120–124. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
14. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2009;(2):5–8.
15. Кашеварова Н.Г., Зайцева Е.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):387–390. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1249.
16. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):553–561. doi: 10.14412/1995-4484-2014-553-561.
17. Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при полиморбидной патологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):82–88. Режим доступа: <https://terarkhiv.ru/archive/2020/vol-92-1-2020/ispolzovanie-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh-preparatov-pri-polimorbidnoy-patologii-6573>.
18. Наумов А.В., Владимирова Н.Н., Заиченко Д.М., Верткин А.Л. Купирование интенсивного рецидива хронической боли при остеоартрите у больных с мультиморбидными состояниями (клиническая лекция). *Consilium Medicum*. 2013;15(9):105–108. Режим доступа: <https://socionet.ru/publication.xml?h=spz:neicon:con-med:y:2013:i:9:p:105-108>.
19. Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S., Alwine L.K. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging*. 2012;7:517–523. doi: 10.2147/CIA.S35416.
20. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A. et al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
21. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4–23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
22. Пахомова И.Г., Хорошинина Л.П. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):169–173. doi: 10.17116/jnevro201611611169-173.
23. Салихов И.Г., Абдулганиева Д.И., Белянская Н.Э. Влияние диклофенака натрия на уровень базальной интрагастральной кислотности у больных остеоартрозом. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90(6):780–783. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-diklofenaka-natriya-na-uroven-bazalnoy-intragastralnoy-kislotnosti-u-bolnyh-osteoartrozom/viewer>.
24. Laine L., Curtis S.P., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P.; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9560):465–473. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7.
25. Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1517–1525. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
26. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004;117(2):100–106. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.012.
27. Каратеев А.Е., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):218–223. doi: 10.14412/1995-4484-2017-218-223.
28. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A. et al.; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet*. 2013;382(9894):769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
29. Наумов А.В., Семенов П.А. Боль в России: факты и умозаключения. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):42–48.
30. Каратеев А.Е. Эффективность и безопасность низких доз нестероидных противовоспалительных препаратов при использовании в режиме «по требованию». *Consilium Medicum*. 2008;(02):57–62.
31. Насонов Е.Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: <https://medknigasserv.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.

References

1. Shukurova S.M., Hamroyeva Z.D., Shodiev B.R., Karimova G.N. Osteoarthritis as an important issue of geriatrics. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2016;(1):137–143. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoartroz-kak-vazhnaya-problema-geriatrii>.
2. Tsurko V.V. Osteoarthritis: geriatric problem. *RMZH = RMJ*. 2005;(24):1627–1629. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Osteoartroz_geriatricheskaya_problema.
3. Khitrov N.A. Osteoarthritis and osteoarthritis – pathomorphosis of the name and progress of knowledge about the disease. *RMZH = RMJ*. 2011;(25):1525. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartroz_i_osteoartrit_patomorfiz_nazvaniya_i_progress_znaniya_o_bolezni.
4. Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Sibirskiy Medicinskiy Zhurnal = The Siberian Medical Journal*. 2014;29(1):7–12. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12.
5. Baranov V.S., Baranova E.V. Human genome, epigenetics of complex diseases, and personalized medicine. *Biosfera = Biosphere*. 2012;4(1):76–85. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/genom-cheloveka-epigenetika-mnogofaktornyh-bolezney-i-personifitsirovannaya-meditina/viewer>.
6. Baranov V.S. Evolution of predictive medicine. Old ideas and new entities. *Meditsinskaya genetika = Medical genetics*. 2017;16(5):4–9. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/261/209#>.
7. Isenberg D.A., Black C. ABC of rheumatology. Raynauds phenomenon scleroderma and overlap syndromes. *British Medical Journal*. 1995;310:795–798. doi: 10.1136/bmj.310.6982.795.
8. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analyses of NHANES 111 data. *Postgrad Med*. 2009;121(6):9–20. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2073.
9. Kondratyeva L.V., Popkova T.V. Rheumatic manifestation of diabetes mellitus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):603–612. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-603-612.
10. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(2):128–137. doi: 10.1016/j.joca.2006.07.002.
11. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Saxarnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ.) doi: 10.14341/DM8664.
12. Naumov V.A., Alekseeva L.I. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice. *Clinical recommendations*. Moscow; 2016. 37 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/>
13. Balabanova R.M., Erdes S.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–124. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
14. Nasonova V.A. Osteoarthritis – the problem of polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2009;(2):5–8. (In Russ.)
15. Kашеварова Н.Г., Зайцева Е.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Pain as one of the risk factors for progression of knee osteoarthritis. *Nauchno-*

- Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):387–390. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-1249.
16. Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):553–561. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2014-553-561.
 17. Asfandiayarova N.S., Philippov E.V. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in polymorbid pathology. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2020;92(1):82–88. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/archive/2020/vol-92-1-2020/izpolzovanie-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh-preparatov-pri-polimorbidnoy-patologii-6573>.
 18. Naumov A.V., Vladimirova N.N., Zaichenko D.M., Vertkin A.L. Relieving the intensive relapse of chronic pain in osteoarthritis in patients with multimorbid conditions (a clinical lecture). *Consilium Medicum.* 2013;15(9):105–108. (In Russ.) Available at: <https://socionet.ru/publication.xml?h=spz:neicon:con-med:y:2013:i:9:p:105-108>.
 19. Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S., Alwine L.K. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging.* 2012;7:517–523. doi: 10.2147/CIA.S35416.
 20. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A. et al.; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
 21. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhnov N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4–23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
 22. Pakhomova I.G., Khoroshina L.P. Specifics of the use of NSAIDs in senior age. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry.* 2016;116(11):169–73. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201611611169-173.
 23. Salikhov I.G., Abdulganieva D.I., Belyanskaya N.E. Effects of sodium diclofenac on the level of basal stomach acidity in patients with osteoarthritis. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2009;90(6):780–783. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-diklofenaka-natriya-na-uroven-bazalnoy-intragastralnoy-kislotnosti-u-bolnyh-osteoartrozom/viewer>.
 24. Laine L., Curtis S.P., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P.; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2007;369(9560):465–473. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7.
 25. Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1517–1525. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
 26. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med.* 2004;117(2):100–106. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.012.
 27. Karateev A.E., Novikova D.S., Nasonov E.L. New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):218–223. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-218-223.
 28. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A. et al.; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet.* 2013;382(9894):769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
 29. Naumov A.V., Semenov P.A. Pain in Russia: facts and conclusions. *Consilium Medicum.* 2010;12(2):42–48. (In Russ.)
 30. Karateev A.E. Efficacy and safety of low-dose non-steroidal anti-inflammatory drugs when used in "on-demand" mode. *Consilium Medicum.* 2008;(02):57–62. (In Russ.)
 31. Nasonov E.L. *Russian clinical guidelines. Rheumatology.* Moscow: GEHOTAR-Media; 2020. 448 p. Available at: <https://medknigagiserv.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; заместитель главного врача, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославля»; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Долгов Николай Владимирович, ординатор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Information about the authors:

Irina G. Krasivina, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnosis and Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Deputy Chief Physician, Private Healthcare Institution "Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl"; 21, Suzdal'skoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, Resident Medical Practitioner, Professor E.N. Dormidontov Chair for Therapy; State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Сонливость, депрессия и ожирение у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа разного пола как мишень для фармакологической коррекции

Ю.А. Сорокина¹
А.В. Занозин²

О.В. Занозина^{1✉},
e-mail: zwx2@mail.ru

Т.А. Смирнова¹
О.А. Новожилова¹

Л.В. Ловцова¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Наркологическая больница; 603053, Россия, Нижний Новгород, ул. Дьяконова, д. 39

Резюме

Введение. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа высока вероятность сопутствующей депрессии. Кроме того, существуют данные о непосредственной связи избыточной массы тела и сахарного диабета с уровнем дневной сонливости.

Цель. Изучить взаимосвязь метаболических нарушений, антропометрических данных с дневной сонливостью и депрессией у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Нами обследовано 39 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Возраст больных составил 59,5 (54,00; 67,00) лет, длительность заболевания – 10,8 (8,5; 11,2) лет, HbA1c (гликированный гемоглобин) – 8,00% (7,30; 8,85). Общеклиническое исследование заключалось в опросе больного (жалобы, анамнез), получении физических данных (антропометрия): рост (см), вес (кг), окружность шеи (см), окружность талии (см), окружность бедер (см). Объектом изучения была цельная кровь и плазма крови пациентов с целью определения уровня глюкозы плазмы натощак, гликозилированного гемоглобина и других биохимических показателей крови. Для верификации нарушений в эмоционально-волевой сфере использовались шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory) и шкала дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale).

Результаты. У всех пациентов отмечено висцеральное ожирение, окружность талии значительно превышает норму как у мужчин, так и у женщин. В соответствии со шкалой сонливости Эпворта, в среднем у обследованных пациентов с СД 2-го типа фиксировалась пограничная гиперсомния. Показатель сонливости коррелировал с окружностью талии ($r = 0,65$) и бедер ($0,67$), возрастом ($0,34$) только у пациентов мужского пола. Уровень депрессии коррелировал с возрастом у пациентов как женского ($r = 0,37$, $p < 0,05$), так и мужского ($r = 0,6$, $p < 0,05$) пола и не коррелировал с показателями сонливости в обеих группах. Уровень показателя депрессии составил 16,00 (7,50; 20,00), что соответствует легкой и умеренной степени выраженности данного нарушения, при этом показатель выше среди пациентов женского пола (14,00 [6,00; 18,00]) по сравнению с мужским (19,00 [10,50; 20,00], $p = 0,047$).

Заключение. Повышенная дневная сонливость и депрессия сопровождают пациентов с сахарным диабетом 2-го типа независимо от пола. Прослеживается зависимость выраженности снижения дневной активности с увеличением антропометрических показателей и возрастом у пациентов мужского пола, что может свидетельствовать о роли нарастающего дефицита андрогенов у мужчин и его вкладе в развитие метаболических нарушений, в том числе ожирения. У пациенток с СД 2-го типа по сравнению с пациентами-мужчинами депрессивные состояния имеют более глубокие проявления, что может свидетельствовать как об эмоциональной лабильности пациенток, так и о более выраженном влиянии самого заболевания на психоэмоциональный фон у женского пола.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, депрессия, аффективные расстройства, дневная сонливость, пограничная инсомния, висцеральное ожирение, персонализированная фармакотерапия, сертралин

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Занозин А.В., Занозина О.В., Смирнова Т.А., Новожилова О.А., Ловцова Л.В. Сонливость, депрессия и ожирение у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа разного пола как мишень для фармакологической коррекции. *Медицинский совет.* 2020;(7):80–84. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-80-84.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Daytime sleepiness, depression and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus of different sexes as a drug target

Yu.A. Sorokina¹
A.V. Zanozin²

O.V. Zanozina^{1✉},
e-mail: zwx2@mail.ru

T.A. Smirnova¹
O.A. Novozhilova¹

L.V. Lovcova¹

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

² Narcological hospital; 39, Diakonov St., Nizhny Novgorod, 603053, Russia

Abstract

Introduction. Patients with type 2 diabetes are more likely to have concomitant depression. In addition, there are some studies that have alluded to a direct relationship between overweight and diabetes and daytime drowsiness.

The aim of this study was to study the relationship of metabolic disorders, anthropometric data with daytime sleepiness and depression in patients with type 2 diabetes.

Material and methods. A general clinical study consisted in interviewing the patient (complaints, medical history), obtaining physical data (anthropometry) – height (cm), weight (kg), neck circumference (cm), waist circumference (cm), hip circumference (cm). The object of the study was the whole blood and blood plasma of patients in order to determine the level of fasting plasma glucose, glycosylated hemoglobin and other blood biochemical parameters. To verify violations in the emotional-volitional sphere, the Beck Depression Inventory and the Epworth Sleepiness Scale were used.

Results. All patients had visceral obesity, the waist circumference is significantly higher than normal, both in men and women. In accordance with the Epworth drowsiness scale, on average, borderline insomnia was recorded in the examined patients with type 2 diabetes. Drowsiness rate correlated with waist circumference ($r = 0,65$) and hips (0,67), age (0,34) only in male patients. The level of depression correlated with age in female patients ($r = 0,37$, $p < 0,05$) and male ($r = 0,6$, $p < 0,05$) and did not correlate with drowsiness in both groups. The level of depression was 16, which corresponds to mild to moderate depression. However, the rate of depression is negligible, but higher among female patients (14.00 [6.00; 18.00] versus 19.00 [10.50; 20.00], $p = 0,047$).

Conclusions. Increased daytime sleepiness and depression accompany patients with type 2 diabetes, regardless of gender. The dependence between the severity of decreased daily activity and increased anthropometric indicators and age can be seen in male patients, which may be illustrative of increasing androgen deficiency in men and its contribution to the development of metabolic disorders, including obesity. Depressive states have deeper manifestations in female patients with type 2 diabetes compared to male patients, which may indicate both emotional instability of female patients and a more pronounced effect of the disease itself on the psychoemotional background in women.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, depression, affective disorders, daytime sleepiness, borderline insomnia, visceral obesity, personalized pharmacotherapy, sertraline

For citation: Sorokina Yu.A., Zanozin A.V., Zanozina O.V., Smirnova T.A., Novozhilova O.A., Lovcova L.V. Daytime sleepiness, depression and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus of different sexes as a drug target. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):80–84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-80-84.

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

ВВЕДЕНИЕ

Избыточная дневная сонливость является независимым фактором риска, свидетельствующим о недостаточной продолжительности и/или низком качестве ночного сна. Имеются данные о непосредственной связи уровня дневной сонливости с избыточной массой тела. Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет (СД), анемия, аллергия, также могут влиять на ухудшение качества сна [1].

Показано, что избыточная дневная сонливость напрямую связана с независимыми особенностями метаболического синдрома, такими как инсулинорезистентность и сахарный диабет, даже после контроля за нарушением дыхания во сне. В одном из исследований было обнаружено, что образ жизни, метаболические нарушения и дневная сонливость у женщин в первую очередь обусловлены избыточной массой тела, в то время как у мужчин это связывается с более старшим возрастом [2]. Воздействие на качество сна возможно через снижение веса, в частности уменьшение окружности талии.

Своевременное обращение к специалистам для назначения соответствующих препаратов, корректирующих эмоциональный фон (антидепрессантов), способно повысить качество жизни, уменьшить дневную сонливость у пациентов с СД 2-го типа, а также повысить комплаентность к назначенной фармакотерапии. Снижение веса будет желательным для уменьшения инсулинорезистентности и впоследствии для улучшения качества сна. Как известно, у пациентов с СД 2 низкое качество сна и дневная сонливость могут оказывать пагубное влияние на гликемический контроль, а также на другие опосредующие факторы (давление, альбуминурия), которые способствуют повреждению органов-мишеней [3].

Опосредующие механизмы, которые могли быть задействованы в такой ассоциации, многочисленны. Ограничение сна связано с повышением симпатической нервной активности. Повышенная активность симпатиче-

ской нервной системы оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина и способствует развитию инсулинорезистентности. Кроме того, повышенная симпатическая активность стимулирует липолиз и, таким образом, повышает уровень свободных жирных кислот в плазме, что может привести к эктопическим жировым депо в печени и мышцах, тем самым индуцируя инсулинорезистентность. Также дневная физическая активность снижается после некачественного сна [4].

В свою очередь, нарушения сна могут изменять гликемический контроль, приводя к порочному кругу, где диабет и нарушения сна усугубляют друг друга.

Активность супрахиазматического ядра является одним из факторов, вовлеченных в центральную нервную систему, которая управляет как поведенческими, так и метаболическими реакциями адаптации, приводя к циркадной регуляции потребления пищи. Как следствие, метаболические пути обеспечивают обратную связь с центральной нервной системой и модулируют ее активность [5]. Поэтому регуляция пищевого поведения, а также нормализация сна, например при помощи антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), может реципрокно скоординировать метаболические процессы, что приведет к нормализации гликемического контроля. Одним из наиболее безопасных СИОЗС является сертралин [6].

Цель. Изучить взаимосвязь метаболических нарушений, антропометрических данных с дневной сонливостью и депрессией у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Выполненное исследование проводилось на базе нейроэндокринологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». Нами обследовано 39 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Возраст больных составил 59,5 (54,00; 67,00) лет, длительность заболевания – 10,8 (8,5; 11,2) лет, HbA1c (гликированный гемоглобин) – 8,00% (7,30; 8,85).

Общеклиническое исследование заключалось в опросе больного (жалобы, анамнез), получении физикальных данных (антропометрия): рост (см), вес (кг), окружность шеи (см), окружность талии (см), окружность бедер (см). Объектом изучения была цельная кровь и плазма крови пациентов. Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) определяли в капиллярной крови глюкозооксидазным методом на анализаторе «Биосен 5030», на глюкометрах «Акучек Актив» натощак и выражали в ммоль/л.

Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) определяли на жидкостном хроматографе Bio-Rad со стандартными наборами (France).

Для верификации нарушений в эмоционально-волевой сфере использовались шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory) и шкала дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale).

Критерии для оценки дневной сонливости по шкале Эпворта: (норма 0–3 балла; гиперсомния – 3–9 баллов; СОАГС (синдром обструктивного апноэ – гипопноэ сна) – 9–16 баллов, а особое заболевание «нарколепсия» – генетически наследуемая болезнь, связанная с поражением отдельных участков мозга, – 16–24 балла). Критерии оценки депрессии: шкала Бека (Beck Depression Inventory) (0–9 для нормального состояния, 10–18 от легкой до умеренной депрессии, 19–29 – выраженная депрессия (депрессия средней тяжести), 30–63 – тяжелая депрессия).

Полученные данные были обработаны при помощи пакета Statistica 10 (Statsoft, США). Характер распределения оценивали при помощи критериев Шапиро – Вилко. Непараметрические данные описывали в виде медианы, нижнего квартиля (25-й процентиль) и верхнего квартиля (75-й процентиль) в формате Me [25p; 75p]. Для определения различий между независимыми группами использовали критерий Манна – Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена – для выявления связи между двумя количественными показателями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов отмечено висцеральное ожирение, окружность талии значительно превышает норму как у мужчин, так и у женщин. По сопутствующим заболеваниям, продолжительности СД 2-го типа и возрасту пациенты мужского и женского пола были сопоставимы (табл.).

В соответствии со шкалой сонливости Эпворта в среднем у обследованных пациентов с СД 2-го типа фиксировалась пограничная гиперсомния. При этом доля пациентов, у которых значение было 9 и более, составила 16 из 39 (40% пациентов). Показатель сонливости коррелировал с окружностью талии ($r = 0,65$), бедер ($r = 0,67$) и с возрастом ($r = 0,34$) только у пациентов мужского пола. Подобной зависимости среди пациентов женского пола выявлено не было. Уровень сонливости у мужчин, женщин статистически значимо не отличался. Никаких дыхательных расстройств у пациентов зафиксировано в анамнезе не было (обструктивное апноэ сна, храп). Вероятно, метаболические нарушения особенно негативно сказываются на дневном бодрствовании пациентов мужского пола.

Уровень показателя депрессии составил 16, что соответствует легкой и умеренной степени выраженности данного нарушения, при этом показатель выше среди пациентов женского пола (14,00 [6,00; 18,00] по сравнению с мужским – 19,00 [10,50; 20,00], $p = 0,047$). При этом значение 19 и выше было зафиксировано у 12 пациентов, и только женского пола (30% от всех пациентов). С учетом того, что длительность СД 2-го типа у обследованных пациентов составила 10 лет, за весь этот период ни один из них не обращался за помощью к специалисту с целью назначения соответствующих лекарственных средств для коррекции эмоционального фона. При этом стоит отметить, как нами было показано ранее, что признаки умеренной депрессии, а также тревожности у пациентов выявляются и при первичной постановке диагноза, то есть при впервые выявленном сахарном диабете 2-го типа [7].

Уровень депрессии коррелировал с возрастом у пациентов женского ($r = 0,37$, $p < 0,05$) и мужского ($r = 0,6$, $p < 0,05$) пола и не коррелировал с показателями сонливости в обеих группах. Таким образом, депрессивное состояние развивается у пациентов с СД 2-го типа независимо от качества сна.

Уровень сонливости и депрессии был высок независимо от степени компенсации углеводного обмена. Все пациенты были декомпенсированы, и уровень гликированного гемоглобина в среднем был выше целевого на 1%.

Полученные нами данные отчасти согласуются с корреляционным исследованием, проведенным в Китае [8]. Его результаты свидетельствуют о том, что только возраст был значимым предиктором развития депрессии, усталости и когнитивных расстройств у пациентов с СД 2-го типа ($\beta = -0,344$ (коэффициент регрессии бета представляет независимые вклады каждой независимой переменной в

● **Таблица.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов (Me [25p; 75p])

● **Table.** Clinical and laboratory characteristics of patients (Me [25p; 75p])

Показатель	Значение
Возраст, лет	59,5 [54,00; 67,00]
продолжительность СД2, лет	10,8 [8,5; 11,2]
пол М/Ж, человек	16:23
Сонливость, баллы	8,00 [6,00; 9,00]
Депрессия, баллы	16,00 [7,50; 20,00]
ОШ, см	40,75 [39,00; 43,00]
ОТ, см	108,00 [97,50; 115,50]
ОБ, см	105,50 [100,50; 119,00]
ОТ/ОБ	0,98 [0,84; 1,15]
ИМТ, кг/м ²	32,10 [28,14; 36,33]
ГПН до еды, ммоль/л	8,70 [7,8000; 10,7500]
ППГ после еды, ммоль/л	10,00 [8,3000; 12,1000]
HbA1c, %	8,00 [7,30; 8,85]

Примечание. HbA1c – гликированный гемоглобин, ОШ – объем шеи, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, ИМТ – индекс массы тела, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ППГ – постпрандиальная глюкоза.

зависимую переменную)). Демография участников, психологические факторы и факторы, связанные со здоровьем, вносят значительный вклад в нарушение пищевого поведения, приводящее к избыточной массе тела и инсулинорезистентности, но особенно ярко выражены эти изменения при диабете (коэффициент регрессии $\beta = 0,433$). Приведенное исследование доказало, что диабет и дневная сонливость являются значимыми факторами «эмоционального питания» (коэффициент регрессии $\beta = 0,294$ и $\beta = 0,360$ соответственно), что приводит к повышенному риску перекармливания на 25%, следовательно, и к неудовлетворительному контролю веса, гликемии и других метаболических показателей [8]. Тем не менее различия в эмоциональном статусе, дневной активности, распорядке дня и пищевом поведении между пациентами мужского и женского пола подлежат дальнейшему изучению и интерпретации. Была показана необходимость помощи пациентам с СД 2-го типа специалистами психиатрического профиля с момента постановки диагноза диабета для предотвращения и коррекции психических расстройств непереносимого характера [9]. Изменение образа жизни, распорядка дня и когнитивно-бихевиоральная терапия играют важную роль в ограничении прогресса заболеваний. Однако результаты этих методов отличаются «низкой выживаемостью», что требует медикаментозного вмешательства [10]. В последнее время особое внимание уделяется фармакологической коррекции депрессивных состояний сертралином, в том числе у пациентов с диабетом [11].

Как показывают исследования, сертралин не нарушает архитектуру сна и реже вызывает дневную сонливость, способен купировать компульсивное пищевое поведение (в дозе 25 мг) в ночное время – синдром ночного питания, что актуально для пациентов-мужчин, и уменьшать проявление депрессии и симптомов климактерия, что может играть важную роль среди пациенток-женщин [12–15]. Следовательно, препарат может разорвать порочный круг метаболических и психиче-

ских нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такие патологические состояния, как повышенная дневная сонливость и депрессия, сопровождают пациентов с СД 2-го типа независимо от пола. Однако прослеживается четкая зависимость выраженности снижения дневной активности с увеличением антропометрических показателей и возрастом у пациентов мужского пола, что может свидетельствовать о роли нарастающего дефицита андрогенов у мужчин и его вкладе в развитие метаболических нарушений, в том числе ожирения, снижение дневной активности, что в дальнейшем приводит к усилению инсулинорезистентности. Депрессивное состояние развивается независимо от дневной сонливости и с возрастом становится более выраженным у пациентов обоего пола. Тем не менее у пациенток с СД 2-го типа по сравнению с пациентами-мужчинами депрессивные состояния имеют более глубокие проявления, что может свидетельствовать как об эмоциональной лабильности пациенток ввиду женского пола, так и о более выраженном влиянии самого заболевания на психоэмоциональный фон у женского пола. Своевременное выявление и последующая коррекция данных нарушений в комплексе с индивидуализированной сахароснижающей терапией позволяют снизить динамику прогрессирования заболевания и повысить качество жизни пациентов. При ведении пациента с СД 2-го типа как в дебюте, так и в дальнейшем необходимо участие специалиста, способного выявить отклонения в состоянии больного и с учетом проводимой сахароснижающей фармакотерапии, психических и метаболических особенностей назначить наиболее подходящее лекарственное средство. 

Поступила / Received 30.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2020

Принята в печать / Accepted 19.02.2020

Список литературы

- Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A.N., Kritikou I., Calhoun S.L., Liao D., Bixler E.O. Natural history of excessive daytime sleepiness: role of obesity, weight loss, depression, and sleep propensity. *SLEEP*. 2015;38(3):351–360. doi: 10.5665/sleep.4488.
- Hayley A.C., Williams L.J., Kennedy G.A., Berk M., Brennan S.L., Pasco J.A. Excessive daytime sleepiness and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Metabolism*. 2015;64(2):244–252. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.011.
- Franke F.J., Arzt M., Kroner T., Gorski M., Heid I.M., Böger C.A., Jung B., Zeman F., Stadler S.; DIACORE Study Group. Daytime napping and diabetes-associated kidney disease. *Sleep Med*. 2019;54:205–212. doi: 10.1016/j.sleep.2018.10.034.
- Larcher S., Benhamou P.Y., Pépin J.L., Borel A.L. Sleep habits and diabetes. *Diabetes Metab*. 2015;41(4):263–271. doi: 10.1016/j.diabet.2014.12.004.
- Masri S., Orozco-Solis R., Aguilar-Arnal L., Cervantes M., Sassone-Corsi P. Coupling circadian rhythms of metabolism and chromatin remodelling. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(1):1–22. doi: 10.1111/dom.12509.
- Сорокина Ю.А., Занозин А.В., Ловцова Л.В., Занозина О.В. Периферические и центральные эффекты сертралина у больных сахарным диабетом 2 типа: потенциал для снижения инсулинорезистентности. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(4):34–37. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perifericheskie_i_tsentralnye_effekty_sertralina_u_bolnykh_sakharnym_diabetom_2_tipa_potentsial_dlya.html.
- Сорокина Ю.А., Занозин А.В., Занозина О.В., Рунов Г.П. Актуальность выявления и необходимости коррекции тревожных и депрессивных расстройств у больных сахарным диабетом 2 типа при плановой госпитализации. *Фарматека*. 2018;(11):56–59. doi: 10.18565/pharmateka.2018.11.56-59.
- Zhu B., Martyn Nemeth P., Ruggiero L., Park C.G., Zhang Y., Fritsch C. Associations between fatigue, sleep disturbance and eating style in adults with type 2 diabetes: A correlational study. *J Clin Nurs*. 2019;28(17–18):3200–3209. doi: 10.1111/jocn.14883.
- Бобров А.Е., Володина М.Н., Агамамедова И.Н., Никитина Т.Е., Карачева Ю.В., Третьякова Д.А. и др. Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа. *ПМЖ*. 2018;1(1):28–33. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Psihicheskie_rasstroystva_ubolnykh_saharnym_diabetom_2-go_tipa.
- Демидова Т.Ю., Кишкочев Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;10(11):60–67. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Prediaabet_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_vozmoghnosti_korrekcii/#ixzz6KRmGjXTE.
- Kawada T. Sertraline treatment in depressive patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(4):384–385. doi: 10.1016/j.pcd.2018.12.009.
- Zhang M.Q., Li R., Wang Y.Q., Huang Z.L. Neural Plasticity Is Involved in Physiological Sleep, Depressive Sleep Disturbances, and Antidepressant Treatments. *Neural Plast*. 2017;2017:5870735. doi: 10.1155/2017/5870735.
- Varghese R., Rey de Castro J., Liendo C., Schenck C.H. Two Cases of Sleep-Related Eating Disorder Responding Promptly to Low-Dose Sertraline Therapy. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(10):1805–1808. doi: 10.5664/jcsm.7404.
- Biglia N., Bounous V.E., De Seta F., Lello S., Nappi R.E., Paoletti A.M. Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:909. doi: 10.3332/ecancer.2019.909.
- Kelsberg G., Maragh L., Safranek S. Clinical Inquiry: Which nonhormonal treatments are effective for hot flashes? *J Fam Pract*. 2016;65(5):1–3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275942>.

References

1. Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A.N., Kritikou I., Calhoun S.L., Liao D., Bixler E.O. Natural history of excessive daytime sleepiness: role of obesity, weight loss, depression, and sleep propensity. *SLEEP*. 2015;38(3):351–360. doi: 10.5665/sleep.4488.
2. Hayley A.C., Williams L.J., Kennedy G.A., Berk M., Brennan S.L., Pasco J.A. Excessive daytime sleepiness and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Metabolism*. 2015;64(2):244–252. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.011.
3. Franke F.J., Arzt M., Kroner T., Gorski M., Heid I.M., Böger C.A., Jung B., Zeman F., Stadler S.; DIACORE Study Group. Daytime napping and diabetes-associated kidney disease. *Sleep Med*. 2019;54:205–212. doi: 10.1016/j.sleep.2018.10.034.
4. Larcher S., Benhamou P.Y., Pépin J.L., Borel A.L. Sleep habits and diabetes. *Diabetes Metab*. 2015;41(4):263–271. doi: 10.1016/j.diabet.2014.12.004.
5. Masri S., Orozco-Solis R., Aguilar-Arnal L., Cervantes M., Sassone-Corsi P. Coupling circadian rhythms of metabolism and chromatin remodelling. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(1):1–22. doi: 10.1111/dom.12509.
6. Sorokina Yu.A., Zanozin A.V., Lovtsova L.V., Zanozina O.V. Peripheral and central effects of sertraline in patients with type 2 diabetes mellitus: potential for insulin resistance reduction. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2018;(4):34–37. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perifericheskie_i_tsentralnye_effekty_sertralina_u_bolnykh_sakharnym_diabetom_2_tipa_potentsial_dlya.html.
7. Sorokina Yu.A., Zanozin A.V., Zanozina O.V., Runov G.P. Problem of detection and pharmacological correction of anxious and depressive disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2018;(11):56–59. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2018.11.56-59.
8. Zhu B., Martyn Nemeth P., Ruggiero L., Park C.G., Zhang Y., Fritsch C. Associations between fatigue, sleep disturbance and eating style in adults with type 2 diabetes: A correlational study. *J Clin Nurs*. 2019;28(17–18): 3200–3209. doi: 10.1111/jocn.14883.
9. Bobrov A.E., Volodina M.N., Agamamedova I.N., Nikitina T.E., Karacheva Yu.V., Tretyakova D.A. et al. Mental disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. *RMGH = RMJ*. 2018;1(1):28–33. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Psihicheskie_rasstroystva_ubolnynyh_saharnym_diabetom_2-go_tipa.
10. Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Prediabetes: the current state of the problem and the adjustment possibility. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2019;10(11):60–67. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Prediabet_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_vozmognosti_korrekcii/#ixzz6KRmGjXTE.
11. Kawada T. Sertraline treatment in depressive patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(4):384–385. doi: 10.1016/j.pcd.2018.12.009.
12. Zhang M.Q., Li R., Wang Y.Q., Huang Z.L. Neural Plasticity Is Involved in Physiological Sleep, Depressive Sleep Disturbances, and Antidepressant Treatments. *Neural Plast*. 2017;2017:5870735. doi: 10.1155/2017/5870735.
13. Varghese R., Rey de Castro J., Liendo C., Schenck C.H. Two Cases of Sleep-Related Eating Disorder Responding Promptly to Low-Dose Sertraline Therapy. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(10):1805–1808. doi: 10.5664/jcsm.7404.
14. Biglia N., Bounous V.E., De Seta F., Lello S., Nappi R.E., Paoletti A.M. Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:909. doi: 10.3332/ecancer.2019.909.
15. Kelsberg G., Maragh L., Safranek S. Clinical Inquiry: Which nonhormonal treatments are effective for hot flashes? *J Fam Pract*. 2016;65(5):1–3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275942>.

Информация об авторах:

Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0001-8430-237X; SCOPUS: 56392793300; e-mail: zwx@inbox.ru

Занозин Андрей Владимирович, врач-психотерапевт, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Наркологическая больница»; 603053, Россия, Нижний Новгород, ул. Дьяконова, д. 39

Занозина Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; заведующая отделением эндокринологии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ORCID: 0000-0003-1830-3600; e-mail: zwx2@mail.ru

Смирнова Таисия Андреевна, студентка 3-го курса стоматологического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0002-1316-806X; e-mail: taissmor52@gmail.com

Новожилова Ольга Александровна, студентка 3-го курса стоматологического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0002-5392-2450; e-mail: lelyanovo1999@mail.ru

Ловцова Любовь Валерьевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0003-1480-183X; e-mail: lovcovalubov@mail.ru

Information about the authors:

Yuliya A. Sorokina, Cand. of Sci. (Bio.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0001-8430-237X; SCOPUS: 56392793300; e-mail: zwx@inbox.ru

Andrey V. Zanozin, psychotherapist, State Budgetary Public Health Institution of Nizhny Novgorod Region "Narcological Hospital"; 39, Diakonov St., Nizhny Novgorod, 603053, Russia

Olga V. Zanozina, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; head of the Department of Endocrinology, State Budgetary Institution of Health Care of Nizhny Novgorod Region "Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko"; 190n, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; ORCID: 0000-0003-1830-3600; e-mail: zwx2@mail.ru

Taisiya A. Smirnova, third-year student of the Faculty of Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0002-1316-806X; e-mail: taissmor52@gmail.com

Olga A. Novozhilova, third-year student of the Faculty of Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0002-5392-2450; e-mail: lelyanovo1999@mail.ru

Lyubov V. Lovtsova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0003-1480-183X; e-mail: lovcovalubov@mail.ru

Обоснование стратегической терапии гонартроза хондроитин-содержащими препаратами у больных сахарным диабетом

И.Г. Красивина^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0592-2616, e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Л.Н. Долгова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Н.В. Долгов¹, ORCID: 0000-0003-2181-9325, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославля; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Резюме

Введение. В настоящее время отмечается высокая распространенность сахарного диабета типа 2 (СД2) и остеоартроза (ОА). СД2 ухудшает прогноз результатов эндопротезирования при ОА, а также становится дополнительным фактором небезопасности назначения традиционно часто используемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и локальных инъекций глюкокортикостероидов. Более безопасным считается назначение хондроитина сульфата (ХС).

Задачи. Выявить клинические, рентгенологические и артрозонографические особенности проявлений гонартроза при сопутствующем СД2 и связанные с ними различия в стратегической консервативной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 386 женщин с ОА коленных суставов (средний возраст $61,3 \pm 7,8$ года). Пациентки были распределены в группы эугликемического статуса (группа «ОА», $n = 224$) и коморбидных по СД2 (группа «ОА + СД2», $n = 162$). Оценивали амплитуду активной подвижности коленных суставов (КС), степень тяжести гонартроза по альгофункциональному индексу Lequesne, по опроснику WOMAC. Выполняли рентгенографию и артрозонографию КС.

Результаты. У больных «ОА + СД2» были менее выражены АФИ_Lequesne на 18,2% ($p = 0,0001$), суммарный индекс WOMAC – на 15,6% ($p = 0,0001$) по сравнению с группой «ОА». В группе «ОА + СД2» первая рентгенологическая стадия встречалась в 2,6 раза реже, а третья – в 2 раза чаще относительно группы «ОА» ($\chi^2 = 25,5$; $p = 0,001$). При артрозонографии в группе «ОА + СД2» отмечалось более выраженное истончение суставного хряща и более грубый остеофитоз. Маскирующее влияние СД2 на симптоматику ОА приводило к более редкому применению у больных «ОА + СД2» медленно действующих симптом-модифицирующих средств, содержащих ХС, в 1,7 раза относительно пациентов «ОА».

Заключение. У больных гонартрозом сопутствующий СД2 минимизирует симптомы, но ускоряет дегенерацию тканей коленных суставов. Сведения об ухудшении углеводного обмена при длительном использовании хондроитина сульфата отсутствуют, что позволяет говорить о безопасности такой терапии для больных ОА, коморбидных по СД.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, сахарный диабет 2-го типа, хондроитина сульфат, боль, функциональная активность, остеофитоз, углеводный обмен

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Обоснование стратегической терапии гонартроза хондроитин-содержащими препаратами у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2020;(7):87–94. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-87-94.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Substantiation of strategic therapy of gonarthrosis by chondroitin-containing drugs in diabetes mellitus patients

Irina G. Krasivina^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0592-2616, e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov¹, ORCID: 0000-0003-2181-9325, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl; 21, Suzdal'skoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia

Abstract

Introduction. Currently, there is a high prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) and osteoarthritis (OA). DM2 worsens the prognosis of the results of arthroplasty for OA, and also becomes an additional insecurity factor in the administration of traditionally often used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and in local injections of glucocorticosteroids. It is considered safer to prescribe chondroitin sulfate.

Objective. Identification of clinical, radiological and arthrosonographic features of the manifestations of gonarthrosis with concomitant DM2 and related differences in the strategic conservative therapy.

Methods. The study included 386 women with OA of knee joints (mean age $61,3 \pm 7,8$ years). Patients were divided into groups of euglycemic status (group "OA", $n = 224$) and comorbid according to DM2 (group "OA + DM2", $n = 162$). The amplitude of an active mobility of the knee joints (KJ), the severity of gonarthrosis using the Lequesnealgo-functional index (AFI_Lequesne) and the WOMAC questionnaire were assessed. Radiography and arthrosonography of the KJ were performed.

Results. In patients in group "OA + DM2" AFI_Lequesne were less by 18,2% ($p = 0,0001$), the total WOMAC index were less by 15,6% ($p = 0,0001$) compared with the "OA" group. In the group "OA + DM2", the first x-ray stage was 2,6 times less common, and the third was 2 times more likely than the group "OA" ($\chi^2 = 25,5$; $p = 0,001$). The arthrosonography in the group "OA + DM2" detected a more pronounced thinning of the articular cartilage and more severe osteophytosis. The masking effect of DM2 on the symptoms of OA led to a rarer use of slowly acting symptom-modifying agents containing chondroitin in patients with "OA + DM2" in 1,7 times as compared with "OA" patients.

Conclusions. In patients with gonarthrosis, concomitant DM2 minimizes symptoms, but accelerates the degeneration of the knee joints tissues. There is no information on the deterioration of the carbohydrate metabolism with a prolonged use of chondroitin sulfate, which suggests the safety of such therapy for patients with OA and concomitant diabetes mellitus type 2.

Keywords: Knee osteoarthritis, type 2 diabetes mellitus, chondroitin sulfate, pain, functional activity, osteophytosis, carbohydrate metabolism

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V. Substantiation of strategic therapy of gonarthrosis by chondroitin-containing drugs in diabetes mellitus patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):87–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-87-94.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире отмечается высокая распространенность первичной и общей заболеваемости сахарным диабетом и остеоартрозом. Среди американского населения сахарный диабет 2-го типа (СД2) зафиксирован у 10–15% населения старше 50 лет, остеоартроз (ОА) – у 40% старше 60 лет [1]. В России частота встречаемости ОА составляет 13%, а в старших возрастных группах превышает 50%¹. СД2 рассматривается как фактор риска ОА, способствуя развитию хронического воспаления и артритической трансформации хрящевой ткани суставов [2]. СД2 ухудшает прогноз результатов эндопротезирования при ОА, а также становится дополнительным фактором небезопасности назначения традиционно часто используемых парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и локальных инъекций глюкокортикостероидов (ГКС). Более безопасной считается комбинация глюкозамина и хондроитина сульфата [3, 4].

ХС и другие соединения, такие как глюкозамин, используются в медицинских целях более 50 лет. ХС продается как безрецептурная биологически активная добавка в Северной Америке и является лекарством, отпускаемым по рецепту в соответствии с законодательством Европейского агентства по медицине (ЕМЕА) в Европе [5].

Сравнительный анализ эффективности 10 различных пищевых добавок из разных европейских стран и двух фармацевтических препаратов, содержащих ХС и глюкозамин, показал, что продукты фармацевтического качества продемонстрировали эффективную модуляцию биомаркеров, противодействующих воспалению и улучшающих жизнеспособность и физиологическое состояние хондроцитов и синовиоцитов человека. В противоположность этому большинство пищевых добавок были цитотоксичны при испытанных концентрациях [6].

Согласно последнему отчету Technavio по исследованию рынка, ожидается, что мировой рынок ХС в период с 2020 по 2024 г. превысит среднегодовой темп роста более 3%².

Цель исследования: клинко-инструментальное и информационное обоснование использования хондроитин-содержащих препаратов у больных гонартрозом, коморбидных по сахарному диабету 2-го типа.

Задачи исследования: 1) выявление клинических, рентгенологических и артрозонографических особенностей проявлений гонартроза при сопутствующем СД2 и связанных с ними различий в стратегической консервативной терапии; 2) анализ информационных источников по фармакодинамике, фармакокинетики ХС и влиянию его длительного применения на углеводный обмен.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 386 женщин с остеоартрозом коленных суставов (ОАКС) в возрасте от 41 до 79 лет (61,3 ± 7,8 года). Диагноз ОАКС устанавливался в соответствии с критериями American Rheumatism Association. При определении рентгенологической стадии заболевания использовали классификацию по J.N. Kellgren и J.S. Lawrence. Не включались в исследование больные с 4-й рентгенологической стадией. Пациентки были распределены в группы эуликемического статуса (группа «ОА», $n = 224$) и коморбидных по СД2 (группа «ОА + СД2», $n = 162$). Группы не различались между собой по возрасту (60,8 ± 7,8 и 62,0 ± 7,8 лет), давности установления диагноза ОАКС (7,9 ± 6,0 и 8,6 ± 6,5 лет), ИМТ (31,9 ± 5,6 и 32,7 ± 6,2 кг/м²), окружности талии (100,9 ± 14,2 и 102,4 ± 15,2 см). Больные с различными степенями ожирения преобладали в обеих группах (59,8 и 63,7%). Частота различных градаций ИМТ представлена на рис. 1. Наличие узелков Гебердена как маркера генетически обусловленного первичного генерализованного ОА зарегистрировано у 115 человек (59,4%) в группе «ОА» и у 90 больных (55,6%) в группе «ОА + СД2».

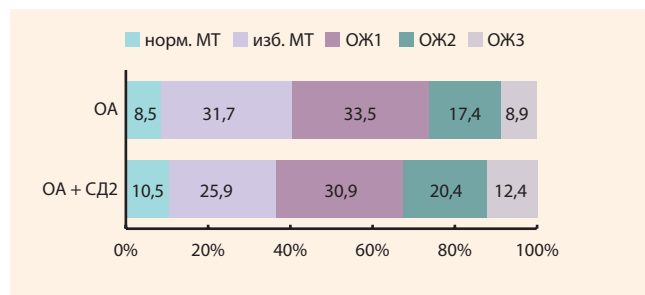
Методы клинического обследования коленных суставов включали измерение амплитуды (Ампл.) активной подвижности коленных суставов (КС) в градусах, оценку степени тяжести гонартроза по альгофункциональному индексу Lequesne (АФИ_Lequesne) и вычисление шкал боли, скованности и дисфункции по специальному опроснику WOMAC. Дополнительно оценивали выраженность

¹ Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.22. М., 2011.

² Исследовательская компания Technavio, <https://www.technavio.com/>.

● **Рисунок 1.** Частота различных градаций ИМТ в группах «ОА» и «ОА + СД2»

● **Figure 1.** Frequency of different grades of BMI in OA and OA + T2DM groups



боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при ежедневной активности (ВАШ_Д) и во время ночного отдыха (ВАШ_Н). Определяли работоспособность параартикулярных мышц коленного сустава (патент РФ № 2289296) с помощью динамической гравиметрической пробы (ДГП). В ее основе лежит осуществление пациентом активной динамической нагрузки постоянной мощности путем подъема и опускания ногой груза заданной массы на определенную высоту. Выполненная мышечная работа высчитывалась в Дж.

Инструментальные методы исследования. Рентгенография коленных суставов выполнялась в стандартных проекциях для оценки рентгенологической стадии ОА, ультразвуковое исследование (УЗИ) КС осуществлялось на ультразвукографе «Nemio Toshiba XG» (Japan) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Количественно (в мм) измеряли высоту суставного хряща медиального (СХмед) и латерального (СХлат) участков большеберцовой кости (в норме от 2 до 3 мм) при заднем поперечном сканировании, толщину синовиальной оболочки (СО) в проекции супрапателлярной сумки при сагиттальном сканировании переднелатеральной поверхности коленного сустава. Полуколичественная оценка (в баллах) осуществлялась для объема синовиальной жидкости (СЖ) в полости сустава и выраженности остеофитоза при продольном сканировании медиального (ОФмед) и латерального (ОФлат) отделов тибioфemorального сочленения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

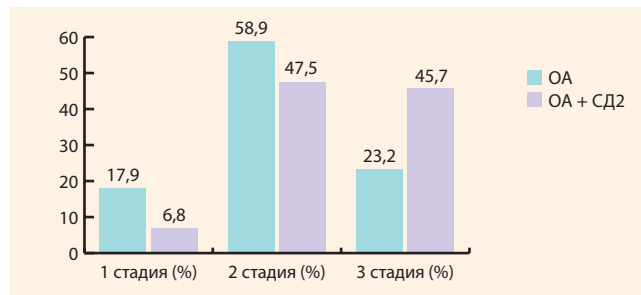
Оценка рентгенологической стадии гонартроза выявила, что в группе «ОА» первая стадия встречалась у 40, вторая у 132, третья у 52 человек, а в группе «ОА + СД2», соответственно, у 11, 77 и 74 больных. Частота встречаемости различных рентгенологических стадий представлена на рис. 2.

В группе «ОА + СД2» первая рентгенологическая стадия встречалась в 2,6 раза реже (7% против 18%), в то время как третья рентгенологическая стадия в два раза чаще (46% против 23%) по сравнению с группой «ОА» ($\chi^2 = 25,5$; $p = 0,001$).

В табл. 1 представлены основные клинические параметры у больных гонартрозом в зависимости от наличия СД2.

● **Рисунок 2.** Частота встречаемости рентгенологических стадий гонартроза

● **Figure 2.** Prevalence of radiological stages of gonarthrosis



● **Таблица 1.** Основные клинические параметры у больных гонартрозом в зависимости от наличия СД2

● **Table 1.** The main clinical parameters in patients with gonarthrosis depending on the presence of T2DM

Параметр	ОА	ОА + СД2	t-value (p); % ОА + СД2 к ОА
АФИ_Lequesne	13,7 ± 4,9	11,2 ± 4,7	6,8(0,0001); -18,2
WOMAC_Б (балл)	14,8 ± 4,3	12,8 ± 4,3	4,7 (0,0001); -13,5
WOMAC_сков. (балл)	6,6 ± 1,8	5,0 ± 2,1	7,7 (0,0001); -24,2
WOMAC_актив. (балл)	52,8 ± 14,2	45,0 ± 14,9	5,2 (0,0001); -14,8
WOMAC_сумм. (балл)	75,0 ± 20,0	63,3 ± 20,0	5,7 (0,0001); -15,6
ВАШ_Д (мм)	59,1 ± 19,4	46,3 ± 20,5	6,3 (0,0001); -21,7
ВАШ_Н (мм)	55,0 ± 22,5	44,6 ± 21,7	4,6 (0,0001); -18,9
Ампл. (град.)	94,4 ± 16,9	111,1 ± 15,1	6,9 (0,0001); 17,7
ДГП (Дж.)	29,9 ± 23,3	24,7 ± 22,4	2,2 (0,028); -17,4

У больных «ОА + СД2» были менее выражены АФИ_Lequesne на 18,2% ($p = 0,0001$), затруднения в повседневной активности по шкале WOMAC_актив. – на 14,8% ($p = 0,0001$), работоспособность параартикулярных мышц колена – на 17,4% ($p = 0,028$) при большей на 17,7% ($p = 0,0001$) амплитуде подвижности КС. Суммарный индекс WOMAC в группе «ОА + СД2» был на 15,6% ($p = 0,0001$) ниже, чем в группе «ОА».

В табл. 2 представлены основные артрозонографические характеристики пациентов с ОА КС в зависимости от наличия сопутствующего СД2. У больных «ОА + СД2» определялся более выраженный остеофитоз: в 1,4 раза ($p = 0,0001$) с латеральной и в 1,2 раза ($p = 0,003$) с медиальной стороны тибioфemorального сочленения. В группе «ОА + СД2» была снижена высота суставного хряща на 30,9% над латеральным ($p = 0,0001$) и на 10,9% ($p = 0,023$) над медиальным мыщелком большеберцовой кости.

У пациентов «ОА + СД2» наблюдалась на 39,1% меньшая ($p = 0,0001$) толщина СО и в 1,6 раза менее выраженная ($p = 0,0001$) экссудация в полости КС. Частота выявления кист Бейкера статистически значимо не различалась между группами. На рис. 3 отражено количество больных

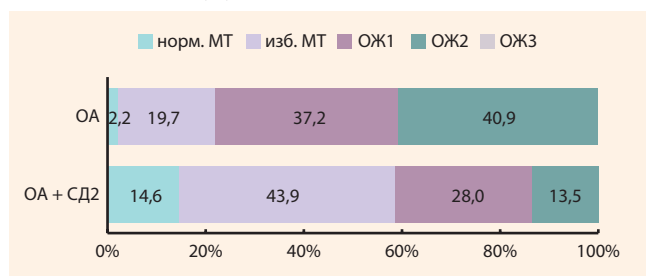
● **Таблица 2.** Основные артрозонографические характеристики больных гонартрозом в зависимости от наличия сопутствующего СД 2-го типа

● **Table 2.** The main arthrosonographic characteristics of patients with gonarthrosis depending on the presence of concomitant T2DM

Параметр	ОА	ОА + СД2	t-value(p); %ОА + СД2 к ОА
ОФ_лат. (балл)	1,65 ± 0,79	2,27 ± 0,69	6,1 (0,0001); 27,3
ОФ_мед. (балл)	1,89 ± 0,79	2,20 ± 0,81	3,0 (0,003); 14,1
СО (мм)	3,13 ± 1,11	2,25 ± 0,81	6,6 (0,0001); -39,1
СХ_лат. (мм)	1,61 ± 0,46	1,23 ± 0,44	6,3 (0,0001); -30,9
СХ_мед. (мм)	1,32 ± 0,42	1,19 ± 0,43	2,3 (0,023); -10,9
СЖ (балл)	2,34 ± 0,96	1,46 ± 0,96	6,9 (0,0001); -60,3
Наличие кист Бейкера	36%	23%	

● **Рисунок 3.** Количество больных с разной степенью экссудации в полость коленного сустава в зависимости от наличия СД 2-го типа (%)

● **Figure 3.** The number of patients with varying degrees of exudation into the knee joint cavity depending on the presence of T2DM (%)



с различной степенью экссудации в коленных суставах в группах «ОА + СД2» и «ОА».

Среди пациентов группы «ОА + СД2» преобладали лица с физиологическим (0 баллов) и минимальным (1 балл) объемом СЖ, суммарно они составляли 58,5% от числа лиц с гонартрозом и коморбидным СД 2-го типа. В группе «ОА» чаще выявлялись больные с выраженной экссудацией (2–3 балла), их доля составляла 78,1% ($\chi^2 = 40,7$; $p = 0,00000$). Таким образом, при УЗИ КС у пациентов группы «ОА + СД2» отмечались более выраженные дегенеративно-дистрофические изменения, проявляющиеся истончением СХ и более выраженным ОФ. Наряду с этим, у больных «ОА + СД2» отмечалась меньшая степень пролиферации СО и экссудации СЖ в полости КС.

При сборе анамнеза у больных гонартрозом учитывали факт использования в группах «ОА» и «ОА + СД2» пероральных медленно действующих симптом-модифицирующих средств, содержащих хондроитин и/или глюкозамин (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – SYSADOA), алфлутона и внутрисуставного введения ГКС. Использование SYSADOA учитывали в случае приема препарата на протяжении 6 месяцев в течение

последнего года. Данные о применении алфлутона и внутрисуставного введения ГКС выбирались из амбулаторных карт (табл. 3).

Не использовали в лечении медленно действующие симптом-модифицирующие средства 65,6% больных «ОА» и 83,3% «ОА + СД2» соответственно; применение пероральных препаратов, содержащих хондроитин и/или глюкозамин, было в 1,7 раза, а внутримышечное введение алфлутона в 5,2 раза чаще в группе «ОА» ($\chi^2 = 17,6$; $p < 0,0001$). Внутрисуставное введение ГКС в 2,1 раза, а алфлутона в 2,9 раза чаще применялось у больных группы «ОА» ($\chi^2 = 18,0$; $p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ХС и глюкозамина сульфат – широко используемые хондропротекторы, замедляющие дегенеративные изменения хряща и проявляющие противовоспалительные свойства, однако у больных ОА, коморбидных по СД2, обсуждается вероятность их влияния на углеводный метаболизм [1, 2].

ХС в чистом виде был выделен более 100 лет назад. В настоящее время у млекопитающих идентифицированы шесть основных типов ГАГ: ХС, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат, гепарин и гиалуроновая кислота. За исключением гиалуроновой кислоты, все другие ГАГ являются сульфатированными и существуют в виде анионных молекул, конъюгированных с коровьими белками, что делает их компонентом протеогликанов (PGs) [78].

Экспериментальные и клинические работы подтверждают безопасность использования хондропротекторов, в том числе глюкозамина сульфата с точки зрения формирования толерантности к глюкозе. В экспериментальных исследованиях для оценки влияния экзогенного глюкозамина на регуляцию глюкозы большое количество глюкозамина вводили животным внутривенно [8]. В этих условиях глюкозамин продемонстрировал тенденцию уменьшать секрецию инсулина и/или индуцировать резистентность к инсулину в периферических тканях, вызывая тем

● **Таблица 3.** Частота использования различных методов терапии остеоартроза в зависимости от наличия СД 2-го типа

● **Table 3.** The frequency of use of various methods of treatment of osteoarthritis depending on the presence of T2DM

Группа	Методы лечения ОА			χ ² (p)
Медленно действующие симптом-модифицирующие средства				
	Не использовали	Хондроитин и/или глюкозамин	Алфлутоп в/м	
ОА, n(%)	147 (65,6)	55 (24,6)	22 (9,8)	17,6 (0,000)
ОА + СД2, n(%)	135 (83,3)	24 (14,8)	3 (1,9)	
Внутрисуставные инъекции				
	Не использовали	ГКС	Алфлутоп	
ОА, n(%)	150 (67)	46 (20,5)	28 (12,5)	18,0 (0,000)
ОА + СД2, n(%)	139 (85,8)	16 (9,9)	7 (4,3)	

самым повышение уровня глюкозы в крови. Однако внутривенные дозы, использованные в этих экспериментальных исследованиях, были очень высокими – от 3283,2 мг/кг/сут. до 436 363 мг/кг/сут. Типичная доза пероральных добавок глюкозамина для лечения артрита составляет около 20 мг/кг в день. Пероральное введение глюкозамина в рекомендуемых дозах не приведет к достижению уровней в плазме, наблюдаемых в этих исследованиях [1]. Другие авторы, исследующие клиническое применение добавок глюкозамина у животных, не обнаружили какого-либо неблагоприятного влияния на уровень глюкозы в крови [9]. При изучении эффектов перорального глюкозамина на моделях крыс, чувствительных к индуцированной сахаром резистентности к инсулину, было установлено, что пероральный глюкозамин не вызывает резистентность к инсулину [5]. В клинических исследованиях доказано отсутствие отрицательного влияния на показатели инсулинорезистентности как у здоровых добровольцев, так и у пациентов со сформировавшейся резистентностью к инсулину или с СД2 [2].

ХС входит в состав большинства биологических тканей и присутствует преимущественно в экстрацеллюлярном матриксе. Наибольшее содержание ХС обнаружено в соединительной ткани, хряще, коже, стенках сосудов, костной ткани, связках и сухожилиях [11].

Наиболее важные полисахаридные структурные компоненты СХ – хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат и кератансульфат, которые насыщают молекулы протеогликанов, обеспечивающих адаптационные резервы ткани [11]. При ОА значительно снижается концентрация хондроитин-4-сульфата в месте поражения СХ, что может служить маркером дегенеративного процесса [12].

ХС имеет молекулярную массу 50–100 кДа. После процесса экстракции молекулярная масса составляет 10–40 кДа в зависимости от сырья. ХС в основном получают из бычьего, свиного или морского (акульего) хряща. ХС обычно вводят перорально в дозах от 800 до 1200 мг/день. ХС быстро всасывается желудочно-кишечным трактом, биодоступность его, по разным данным, составляет от 10 до 45%. Обладая высокой тропностью к хрящу, ХС накапливается в основном в хрящевой ткани (максимальная концентрация в СХ достигается через 48 часов), но его крупная молекула не проникает в клетки (хондроциты, синовиоциты, остециты). Противовоспалительный эффект ХС реализуется за счет вовлечения мембранных рецепторов, что обеспечивает двойной эффект: фрагменты внеклеточного матрикса, затрагивающие эти рецепторы, вызывают воспалительную реакцию, и по механизму обратной связи уменьшается ядерная транслокация провоспалительных факторов транскрипции. Синовиальная оболочка не препятствует его проникновению в полость сустава. Выводится ХС почками в течение 24 часов. Время полувыведения – 310 минут. Нормы адекватного потребления и верхнего допустимого уровня для лечебного питания и БАД составляют для ХС 0,4 г и 1,2 г; для глюкозамина – 0,5 г и 0,75 г соответственно. Выраженность терапевтического эффекта ХС и глюкозамина – 0,78 и 0,44 соответственно [11, 13].

ХС плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте вследствие высоких значений отрицательного электрического заряда молекулы и молекулярной массы, также обсуждается роль особенностей кишечной микробиоты в широком разбросе диапазона всасываемости. Поиск путей преодоления низкой биодоступности ХС ведется в направлении образований полиионных комплексов, снижения молекулярной массы, конъюгации с альфа-линоленовой кислотой [13–15].

Противовоспалительный эффект ХС доказан снижением выраженности синовита при индуцированном коллаге-ном артрите у мышей [16, 17]. Также оказалось возможным уменьшить количество провоспалительного цитокина, интерлейкина-6 (IL-6) в той же модели, а также редукцией IL-1, IL-6 в суставных тканях при адьювантном артрите Фрейнда при введении в качестве пищевой добавки и TNF-а и миелопероксидазы в плазме крыс с коллаген-индуцированным артритом после перорального приема [18–20]. Доказаны антикатаболические и анаболические свойства ХС (усиление синтеза гиалуроната в синовиальных клетках, синтеза коллагена и протеогликана типа II в хондроцитах человека), антиапоптотический, антиоксидантные механизмы [5, 21]. У пациентов с ОА, получающих высокие дозы ХС, отмечена более низкая встречаемость заболеваний сердечно-сосудистой системы, что связывают со снижением ХС провоспалительной активации моноцитов и эндотелиальных клеток и предотвращением образования атеросклеротических бляшек [22].

Данные доказательной медицины и мнения международных экспертов предполагают, что в комплексном лечении ОА обязательно должны присутствовать средства, влияющие на воспаление и метаболические процессы в хрящевой ткани и хондроцитах (хондроитин сульфат, комбинация ХС и глюкозамина гидрохлорида, глюкозамин сульфат или гидрохлорид, неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин и гиалуроновая кислота) [23, 24].

Проведенные рандомизированные клинические исследования доказали наличие достоверного обезболивающего и противовоспалительного эффектов, увеличение объема функциональной активности и снижение утренней скованности и стартовых болей при длительном комбинированном применении глюкозамина и ХС [25].

GAIT было первым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, которое продемонстрировало эффективность комбинации глюкозамина и ХС в подгруппе пациентов с болью в колене от средней до тяжелой степени [26]. В исследовании MOVES (исследование многоцелевого остеоартрита с SYSADOA) показана меньшая эффективность ХС плюс гидрохлорида глюкозамина по сравнению с цеlexоксиком в уменьшении боли [27]. Оба исследования подтверждают, что эта комбинация SYSADOA оказывается полезной при лечении пациентов с ОА коленных суставов, предлагая безопасную и эффективную альтернативу для пациентов с сердечно-сосудистыми или желудочно-кишечными заболеваниями. Участники из группы MOVES были включены в исследование, направленное на определение белковых биомаркеров эффективности назначе-

ния ХС и гидрохлорида глюкозамина. Пациенты были рандомизированы для получения 400 мг ХС плюс 500 мг глюкозамина (Droglican, Bioiberica) три раза в день или 200 мг целекоксиба каждый день в течение 6 месяцев. Первичным результатом было среднее уменьшение боли WOMAC от исходного уровня до 6 месяцев (выраженное как снижение на 20, 30, 50 или 70%). Пациенты были классифицированы как отвечающие и не отвечающие в соответствии с оценкой боли WOMAC и критериями OARSI-OMERACT, зарегистрированными в конце исследования (после 6 месяцев лечения). Специфичность в прогнозировании ответа на лечение ХС и глюкозамином подтвердил альфа-1-кислый гликопротеин-2 [28]. В ряде исследований продемонстрировано клиническое преимущество ХС над плацебо [29].

В 6-месячное открытое рандомизированное многоцентровое (9 центров) исследование эффективности и безопасности ХС в России было включено 555 пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов I–III стадий. Основную группу составили 192 пациента, контрольную группу – 363 пациента. Препарат назначали в дозе 1,5 г/сут в течение первых 3 недель, затем 1 г/сут. На фоне лечения отмечена достоверная положительная динамика индекса Лекена (в 2 раза при гонартрозе и в 2,5 раза при коксартрозе, $p < 0,05$), боли в покое (в 3,8 раза при гонартрозе и в 3 раза при коксартрозе, $p < 0,05$) и при ходьбе ($p < 0,05$) и потребности в НПВП (в 5,7 раза при гонартрозе и в 4,6 раза при коксартрозе). В целом клиническое улучшение отмечено у 90,2% пациентов. Лечебный эффект сохранялся в течение 4,1 мес. при коксартрозе и 4,6 мес. при гонартрозе. В течение года после окончания лечения зафиксировано снижение частоты обострений заболевания, количество госпитализаций и обращений больных в поликлиники, улучшение качества жизни больных ОА [30].

В открытом рандомизированном 18-месячном проспективном параллельном исследовании на 80 пациентах с ОА коленных суставов изучались особенности симптоматического действия и переносимости ацетаминофена, глюкозамина сульфата (ГС), ХС и мелоксикама. Пациенты были рандомизированы в 4 группы. В I группе назначался ацетаминофен в максимальной дозе 2 г/сут; во II – ГС 1500 мг/сут курсами по 2 мес. (6 курсов за 18 мес.); в III – ХС 1500 мг/сут в первые 3 недели лечения, далее 1000 мг/сут в течение 6 мес. (2 курса за 18 мес.); в IV – мелоксикам 15 мг/сут; при достижении клинического эффекта доза мелоксикама могла быть уменьшена до 7,5 мг/сут. Уже с 4-й недели лечения у больных снизи-

лась утренняя скованность и изучаемые параметры болевого синдрома. Переносимость терапии была удовлетворительной. К 3-му и 6-му месяцу лечения снижалась потребность в НПВП у пациентов, получающих ГС и ХС соответственно. Результаты данного исследования указывают на целесообразность и безопасность длительного применения ГС, ХС и мелоксикама [31].

Таким образом, в настоящее время проведены многочисленные рандомизированные клинические исследования, подтверждающие эффективность и безопасность ХС у больных ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных гонартрозом сопутствующий СД2 оказывал влияние, маскирующее клиническую симптоматику, но усиливающее дегенеративно-дистрофические изменения в КС, что подтверждалось рентгенологическим и артроскопическим исследованиями. Основываясь на данных проведенного исследования, можно утверждать, что нарушения углеводного обмена, манифестирующие в виде СД 2-го типа, вносили неоднозначный разнонаправленный вклад в формирование суставного синдрома у больных гонартрозом. С одной стороны, наблюдалось снижение характеристик боли, дисфункции, нарушений качества жизни, уменьшалась экссудация в полость коленных суставов при ассоциированном СД2. Но с другой стороны, выявлялась большая частота III рентгенологической стадии, более грубый остеофитоз и более значительное снижение высоты суставного хряща при артроскопии. В клинической картине более выраженным дегенеративным изменениям соответствовала меньшая работоспособность квадрицепса при сочетании ОА с СД2. Маскирующее симптоматику ОА влияние СД2 приводило к более редкому применению у больных «ОА + СД2» медленно действующих симптом-модифицирующих средств, содержащих хондроитина сульфат и/или глюкозамина сульфат (гидрохлорид). Не исключено, что в этом кроется одна из причин более выраженной дегенеративной картины у больных «ОА + СД2». Между тем отсутствуют сведения об ухудшении углеводного обмена при длительном использовании ХС, что позволяет говорить о безопасности такой терапии для больных ОА, коморбидных по сахарному диабету.



Поступила / Received 11.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2020

Принята в печать / Accepted 27.03.2020

Список литературы

- Scroggie D.A., Albright A., Harris M.D. The Effect of Glucosamine-Chondroitin Supplementation on Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A Placebo-Controlled, Double-blind, Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1587–1590. doi: 10.1001/archinte.163.13.1587.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum.* 2019;21(4):75–83. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190309.
- Veronese N., Cooper C., Reginster J.Y., Hochberg M., Branco J., Bruyère O. et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):9–19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005.
- Das A. Jr., Hammad T.A. Efficacy of combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(5):343–350. doi: 10.1053/joca.1999.0308.
- Henrotin Y., Mathy M., Sanchez C., Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from *in vitro* studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(6):335–348. doi: 10.1177/1759720X10383076.
- Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther.* 2019;36(11):3221–3237. doi: 10.1007/s12325-019-01064-8.

7. Walimbe T., Panitch A. Proteoglycans in Biomedicine: Resurgence of an Underexploited Class of ECM Molecules. *Front Pharmacol.* 2020;10:1661. doi: 10.3389/fphar.2019.01661.
8. Balkan B., Dunning B. Glucosamine inhibits glucokinase in vitro and produces a glucose-specific impairment of in vivo insulin secretion in rats. *Diabetes.* 1994;43(10):1173–1179. doi: 10.2337/diab.43.10.1173.
9. Rodgers M.R. Effects of Oral Glucosamine and Chondroitin Sulfates Supplementation on Frequency of Intra-articular Therapy of the Horse Tarsus. *Intern J Appl Res Vet Med.* 2006;4(2):155–162. Available at: <http://www.jarvm.com/articles/Vol4Iss2/Rodgers.pdf>.
10. Горячев Д.В. Место препаратов хондроитина сульфата (Хондроксид и др.) в арсенале средств для лечения остеоартроза. *PMЖ.* 2008;(10):693. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Mesto_preparatov_hondroitina_sulyfata_Hondroksid_i_dr_v_arsenale_sredstv_dlya_lecheniya_osteoartroza/.
11. Шкарина Т.Н., Исаева И.В., Ковалева С.В. Лекарственные средства, содержащие хондроитин сульфат. *Фармация.* 2007;(3):42–48. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=165048>.
12. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):362–374. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002.
13. Ge D., Higashi K., Ito D., Nagano K., Ishikawa R., Terui Y., Higashi K., Moribe K., Linhardt R.J., Toida T. Poly-ion Complex of Chondroitin Sulfate and Spermine and Its Effect on Oral Chondroitin Sulfate Bioavailability. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2016;64(5):390–398. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/64/5/64_c15-00940/article-char/en.
14. Shang Q., Yin Y., Zhu L., Li G., Yu G., Wang X. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol.* 2016;86:112–118. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.055.
15. Xiao Y., Li P., Cheng Y., Zhang X., Sheng J., Wang D. et al. Enhancing the intestinal absorption of low molecular weight chondroitin sulfate by conjugation with α -linolenic acid and the transport mechanism of the conjugates. *Int J Pharm.* 2014;465(1–2):143–158. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.02.009.
16. Lin T.S., Hsieh C.H., Kuo C., Juang Y.P., Hsieh Y.S.Y., Chiang H. et al. Sulfation pattern of chondroitin sulfate in human osteoarthritis cartilages reveals a lower level of chondroitin-4-sulfate. *Carbohydr Polym.* 2020;229:115496. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115496.
17. Omata T., Itokazu Y., Inoue N., Segawa Y. Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. *Arzneimittelforschung.* 2000;50(2):148–153. doi: 10.1055/s-0031-1300180.
18. Chou M.M., Vergnolle N., McDougall J.J., Wallace J.L., Marty S., Teskey V., Buret A.G. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1 β , matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med.* 2005;230(4):255–262. doi: 10.1177/153537020523000405.
19. Campo G.M., Avenoso A., Campo S., D'Ascola A., Traina P., Sama D. et al. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. *J Cell Biochem.* 2009;106(1):83–92. doi: 10.1002/jcb.21981.
20. Cho S.Y., Sim J.S., Jeong C.S., Chang S.Y., Choi D.W., Toida T., Kim Y.S. Effects of low molecular weight chondroitin sulfate on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(1):47–51. doi: 10.1248/bpb.27.47.
21. David-Raoudi M., Deschrevel B., Leclercq S., Galéra P., Boumediene K., Pujol J.P. Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synovial cells through differential regulation of hyaluronan synthases: Role of p38 and Akt. *Arthr Rheum.* 2009;60(3):760–770. doi: 10.1002/art.24302.
22. Melgar-Lesmes P., Garcia-Polite F., Del-Rey-Puech P., Rosas E., Dreyfuss J.L., Montell E. et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis.* 2016;245:82–87. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016.
23. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/acr.24131.
24. Grzanna M.W., Au R.Y., Au A.Y., Rashmir A.M., Frondoza C.G. Avocado/Soybean Unsaponifiables, Glucosamine and Chondroitin Sulfate Combination Inhibits Proinflammatory COX-2 Expression and Prostaglandin E2 Production in Tendon-Derived Cells. *J Med Food.* 2020;23(2):139–146. doi: 10.1089/jmf.2019.0022.
25. Наумов В.А., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. М.; 2016. 37 с. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/Статьи/REK-osteo2016.pdf>.
26. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., Klein M.A., O'Dell J.R., Hooper M.M. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006;354(8):795–808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
27. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.R., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
28. Blanco F.J., Camacho-Encina M., González-Rodríguez L., Rego-Pérez I., Mateos J., Fernández-Puente P. et al. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate/glucosamine hydrochloride in knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319870013. doi: 10.1177/2040622319870013.
29. Marcus D.M. Chondroitin sulfate for knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018;77(6):e27. doi: 10.1002/art.39819.
30. Алексеева Л.И. Хондроитин сульфат в лечении остеоартроза. *PMЖ.* 2007;(8):642. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Hondroitin_sulyfat_v_lechenii_osteoartroza/.
31. Цветкова Е.С., Иониченко Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63–68. Режим доступа: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/viewFile/2040/1286>.

References

1. Scroggie D.A., Albright A., Harris M.D. The Effect of Glucosamine-Chondroitin Supplementation on Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A Placebo-Controlled, Double-blinded, Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1587–1590. doi: 10.1001/archinte.163.13.1587.
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium Medicum.* 2019;21(4):75–83. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190309.
3. Veronese N., Cooper C., Reginster J.Y., Hochberg M., Branco J., Bruyère O. et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):9–19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005.
4. Das A. Jr., Hammad T.A. Efficacy of combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(5):343–350. doi: 10.1053/joca.1999.0308.
5. Henrotin Y., Mathy M., Sanchez C., Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from *in vitro* studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(6):335–348. doi: 10.1177/1759720X10383076.
6. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther.* 2019;36(11):3221–3237. doi: 10.1007/s12325-019-01064-8.
7. Walimbe T., Panitch A. Proteoglycans in Biomedicine: Resurgence of an Underexploited Class of ECM Molecules. *Front Pharmacol.* 2020;10:1661. doi: 10.3389/fphar.2019.01661.
8. Balkan B., Dunning B. Glucosamine inhibits glucokinase in vitro and produces a glucose-specific impairment of in vivo insulin secretion in rats. *Diabetes.* 1994;43(10):1173–1179. doi: 10.2337/diab.43.10.1173.
9. Rodgers M.R. Effects of Oral Glucosamine and Chondroitin Sulfates Supplementation on Frequency of Intra-articular Therapy of the Horse Tarsus. *Intern J Appl Res Vet Med.* 2006;4(2):155–162. Available at: <http://www.jarvm.com/articles/Vol4Iss2/Rodgers.pdf>.
10. Goryachev D.V. The place of chondroitin sulfate preparations (Chondroxide, etc.) in the arsenal of drugs for the treatment of osteoarthritis. *RMZh = RMJ.* 2008;(10):693. Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Mesto_preparatov_hondroitina_sulyfata_Hondroksid_i_dr_v_arsenale_sredstv_dlya_lecheniya_osteoartroza/.
11. Shkarina T.N., Isaeva I.V., Kovaleva S.V. Medicines containing chondroitin sulfate. *Pharmacia = Pharmacy.* 2007;(3):42–48. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=165048>.
12. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):362–374. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002.
13. Ge D., Higashi K., Ito D., Nagano K., Ishikawa R., Terui Y., Higashi K., Moribe K., Linhardt R.J., Toida T. Poly-ion Complex of Chondroitin Sulfate and Spermine and Its Effect on Oral Chondroitin Sulfate Bioavailability. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2016;64(5):390–398. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/64/5/64_c15-00940/article-char/en.
14. Shang Q., Yin Y., Zhu L., Li G., Yu G., Wang X. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol.* 2016;86:112–118. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.055.

15. Xiao Y, Li P, Cheng Y, Zhang X, Sheng J, Wang D. et al. Enhancing the intestinal absorption of low molecular weight chondroitin sulfate by conjugation with α -linolenic acid and the transport mechanism of the conjugates. *Int J Pharm.* 2014;465(1–2):143–158. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.02.009.
16. Lin T.S., Hsieh C.H., Kuo C., Juang Y.P., Hsieh Y.S.Y., Chiang H. et al. Sulfation pattern of chondroitin sulfate in human osteoarthritis cartilages reveals a lower level of chondroitin-4-sulfate. *Carbohydr Polym.* 2020;229:115496. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115496.
17. Omata T, Itokazu Y, Inoue N, Segawa Y. Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. *Arzneimittelforschung.* 2000;50(2):148–153. doi: 10.1055/s-0031-1300180.
18. Chou M.M., Vergnolle N., McDougall J.J., Wallace J.L., Marty S., Teskey V., Buret A.G. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1 β , matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med.* 2005;230(4):255–262. doi: 10.1177/153537020523000405.
19. Campo G.M., Avenoso A., Campo S., D'Ascola A., Traina P., Sama D. et al. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. *J Cell Biochem.* 2009;106(1):83–92. doi: 10.1002/jcb.21981.
20. Cho S.Y., Sim J.S., Jeong C.S., Chang S.Y., Choi D.W., Toida T., Kim Y.S. Effects of low molecular weight chondroitin sulfate on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(1):47–51. doi: 10.1248/bpb.27.47.
21. David-Raoult M., Deschrevel B., Leclercq S., Galéra P., Boumediene K., Pujol J.P. Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synovocytes through differential regulation of hyaluronan synthases: Role of p38 and Akt. *Arthr Rheum.* 2009;60(3):760–770. doi: 10.1002/art.24302.
22. Melgar-Lesmes P., Garcia-Polite F., Del-Rey-Puech P., Rosas E., Dreyfuss J.L., Montell E. et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis.* 2016;245:82–87. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016.
23. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/acr.24131.
24. Grzanna M.W., Au R.Y., Au A.Y., Rashmir A.M., Frondoza C.G. Avocado/Soybean Unsaponifiables, Glucosamine and Chondroitin Sulfate Combination Inhibits Proinflammatory COX-2 Expression and Prostaglandin E2 Production in Tendon-Derived Cells. *J Med Food.* 2020;23(2):139–146. doi: 10.1089/jmf.2019.0022.
25. Naumov V.A., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice. Clinical recommendations.* Moscow; 2016. 37 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/Статьи/REK-osteo2016.pdf>.
26. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., Klein M.A., O'Dell J.R., Hooper M.M. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006;354(8):795–808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
27. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.R., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
28. Blanco F.J., Camacho-Encina M., González-Rodríguez L., Rego-Pérez I., Mateos J., Fernández-Puente P. et al. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate/glucosamine hydrochloride in knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319870013. doi: 10.1177/2040622319870013.
29. Marcus D.M. Chondroitin sulfate for knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018;77(6):e27. doi: 10.1002/art.39819.
30. Alekseeva L.I. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *RMZh = RMJ.* 2007;(8):642. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Hondroitin_sulyfat_v_lechenii_osteoartroza/
31. Tsvetkova E.S., Ionichenok N.G., Denisov L.N. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: Specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):63–68. (In Russ.) Available at: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view-File/2040/1286>.

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; заместитель главного врача, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославля»; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Долгов Николай Владимирович, ординатор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Information about the authors:

Irina G. Krasivina, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnosis and Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Deputy Chief Physician, Private Healthcare Institution "Clinical Hospital RZD-Medicine of the city of Yaroslavl"; 21, Suzdal'skoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, Resident Medical Practitioner, Professor E.N. Dormidontov Chair for Therapy; State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Гипотиреоз: современное состояние проблемы

Е.В. Бирюкова✉, ORCID: 0000-0001-9007-4123, e-mail: lena@obsudim.ru

Д.В. Килейников

И.В. Соловьева, ORCID: 0000-0002-2125-622X

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

В статье отражены вопросы эпидемиологии, классификации, клиники гипотиреоза. Частота гипотиреоза значительно растет с возрастом. Наиболее распространенной формой является первичный гипотиреоз, вызванный патологическим процессом в самой щитовидной железе. Вторичный гипотиреоз или третичный обусловлен недостаточностью секреции тиреотропного гормона (ТТГ), или тиролиберина. В статье рассмотрены основные причины первичного и вторичного гипотиреоза. Самая частая причина первичного гипотиреоза – аутоиммунный тиреоидит, который может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями, в рамках полигланулярного синдрома. Отдельного внимания заслуживает изменение тиреоидного статуса как следствие неблагоприятных побочных реакций при использовании ряда препаратов. Подняты вопросы о механизмах развития тиреоидной недостаточности как результата неблагоприятных побочных реакций при использовании ряда препаратов (препараты лития, йодосодержащие соединения, ингибиторы тирозинкиназы и др.). Недиагностированный гипотиреоз является фактором риска прогрессирования уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. Тяжесть клинических проявлений определяется выраженностью дефицита тиреоидных гормонов. Существенных клинических отличий между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреоза нет. В зависимости от степени поражения вторичный гипотиреоз может осложниться другими проявлениями гипоталамо-гипофизарных нарушений, равно как последние могут включать на определенном этапе их развития понижение секреции антидиуретического гормона. Обсуждаются сложности диагностики заболевания, поскольку гипотиреоз нарушает функционирование большинства органов и систем организма (костно-мышечной, сердечно-сосудистой, мочевыводящей системы, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы) и может маскироваться различными заболеваниями. Окончательный диагноз гипотиреоза уточняется рядом лабораторных и инструментальных исследований. Для лечения гипотиреоза любой этиологии используется заместительная терапия левотироксином.

Ключевые слова: гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, ТТГ, тиреоидные гормоны, медикаментозно-индуцированный гипотиреоз, заместительная терапия, левотироксин

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы. *Медицинский совет.* 2020;(7):96–107. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-96-107.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypothyroidism: current state of the problem

Elena V. Biryukova✉, ORCID: 0000-0001-9007-4123, e-mail: lena@obsudim.ru

Denis V. Kileynikov

Inna V. Solovyeva, ORCID: 0000-0002-2125-622X

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

The article presents the issues of epidemiology, classification, and clinic of hypothyroidism. The frequency of hypothyroidism increases significantly with age. The most common form is primary hypothyroidism, caused by a pathological process in the thyroid gland itself. Secondary hypothyroidism or tertiary hypothyroidism is caused by insufficient secretion of thyroid-stimulating hormone (TSH), or thyrotropin-releasing hormone. The article deals with the main causes of primary and secondary hypothyroidism. The most common cause of primary hypothyroidism is autoimmune thyroiditis, which can develop both separately and simultaneously with other autoimmune diseases, as part of polyglandular syndrome. Special attention should be paid to the change of thyroid status as a result of adverse side reactions when using a range of drugs. The questions about the mechanisms of thyroid insufficiency development as a result of unfavorable side reactions when using a number of drugs (lithium preparations, iodine-containing compounds, tyrosine kinase inhibitors, etc.) have been raised. Undiagnosed hypothyroidism is a risk factor for the progression of already existing cardiovascular diseases. The severity of clinical manifestations is determined by the severity of thyroid hormone deficiency. There are no significant clinical differences between the pronounced forms of primary and secondary hypothyroidism. Depending on the degree of lesion, secondary hypothyroidism may be complicated by other manifestations of hypothalamic-pituitary disorders, as well as the latter may include a decrease in the secretion of antidiuretic hormone at a certain stage of their development. Diagnostic difficulties are discussed, as hypothyroidism disrupts the functioning of most organs and systems of the body.

(musculoskeletal, cardiovascular, urinary, gastrointestinal, central and peripheral nervous systems) and can be masked by various diseases. The final diagnosis of hypothyroidism is clarified by a number of laboratory and instrumental studies. Substitution therapy with levothyroxine is used to treat hypothyroidism of any etiology.

Keywords: hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, TSH, thyroid hormones, drug-induced hypothyroidism, substitution therapy, levothyroxine

For citation: Biryukova E.V., Kileynikov D.V., Solov'yeva I.V. Hypothyroidism: current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):96–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-96-107.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз – одно из самых распространенных заболеваний эндокринной системы.

Несмотря на хорошо изученные этиологию, патогенез и несложную диагностику, в ряде случаев заболевание остается долго не распознанным, что обусловлено медленным нарастанием тиреоидной недостаточности и, соответственно, выраженности клинической картины. Биологическое действие тиреоидных гормонов очень разнообразно: активируя транскрипцию многочисленных генов, они участвуют в регуляции основных физиологических процессов в организме, поэтому их дефицит может проявляться широким разнообразием клинических проявлений и симптомов и имитировать заболевания практически всех систем организма. Интересно, что гипотиреоз является первым эндокринным заболеванием, при котором стала использоваться заместительная терапия.

Первое описание гипотиреоза было сделано В. Галлом в 1873 г. [1]. Позднее В. Ордом был предложен термин «микседема» (*муха* – слизь, *oidema* – опухание, отек; *греч.*) – слизистый отек кожи и подкожной клетчатки (рис. 1). В наши дни этот термин используется для характеристики наиболее тяжелых форм тиреоидной недостаточности.

Это одно из частых заболеваний щитовидной железы: распространенность, по данным различных исследований, составляет от 0,2 до 3,7% и зависит от возраста, пола,

уровня потребления йода [2, 3]. Ежегодная заболеваемость первичным гипотиреозом составляет 3,5 на 1 тыс. женщин и 0,6 на 1 тыс. мужчин. Частота гипотиреоза значительно растет с возрастом. В возрастной популяции старше 60 лет с учетом субклинических форм может достигать 6–12% случаев, чаще у женщин [4, 5]. Фрамингемское исследование выявило гипотиреоз (ТТГ > 10 мЕд/л) у 5,9% женщин и 2,4% мужчин старше 60 лет [6].

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Значительно чаще встречается первичный гипотиреоз (95%), вызванный патологическим процессом в самой щитовидной железе (ЩЖ) [4, 7]. Патология ЩЖ может выявиться с рождения (врожденный гипотиреоз) при наличии эмбриопатии ЩЖ (агенезия, гипогенезия, дистопия) или врожденной несостоятельности ферментативных систем, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов. Причиной врожденного гипотиреоза могут быть мутации генов, которые приводят к нарушениям закладки, миграции, дифференцировки ЩЖ; дефектам биосинтеза тиреоидных гормонов (TTF1, TTF2, PAX-8, NIS, TPO, ген йодтирозиндейодиназы) [8].

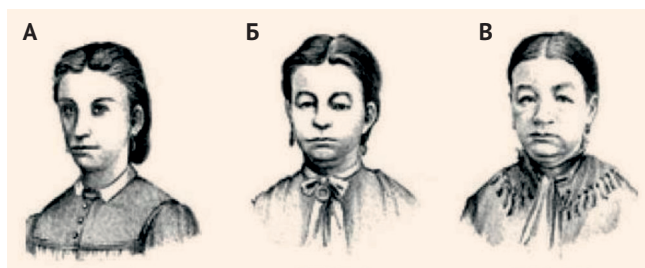
У взрослых самая частая причина первичного гипотиреоза – аутоиммунный тиреоидит (АИТ), распространенность которого, по данным разных исследований, несмотря на некоторую разницу в поле, возрасте, расе и потреблении йода, достигает около 5% среди населения [7, 9, 10]. Естественная картина развития АИТ – постепенное снижение функции ЩЖ до явного гипотиреоза со скоростью прогрессирования около 2–4% за год [9]. Следует помнить, что АИТ может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями, например в рамках полигланулярного синдрома [10].

К другим причинам гипотиреоза вследствие разрушения ЩЖ относятся тиреоидэктомия, терапия радиоактивным йодом, внешнее облучение при лучевой терапии злокачественных новообразований вне ЩЖ. Всегда необходимо помнить, что о стойком характере гипотиреоза можно судить не ранее чем через 6 мес. после подобных вмешательств [11–13].

После тиреоидэктомии или значительной ее части у прооперированного пациента (предельно-субтотальная резекция) развивается послеоперационный гипотиреоз, вероятность развития которого определяется целью и

● **Рисунок 1.** Первые фотографии пациентки с гипотиреозом (1878) (А – в возрасте 24 лет без проявлений гипотиреоза, Б, В – четыре года и семь лет спустя соответственно; цит. по Lindholm J., Laurberg P.)

● **Figure 1.** The first photographs of a patient with hypothyroidism (1878) (A – at the age of 24 without hypothyroidism, B, C – four years and seven years later, respectively; cit. ex Lindholm J., Laurberg P.)



● **Таблица 1.** Гипотиреоз, обусловленный применением лекарственных средств

● **Table 1.** Drug-induced hypothyroidism

Первичный гипотиреоз	Вторичный гипотиреоз
• Нарушение биосинтеза и/или высвобождения тиреоидных гормонов Тионамиды Йодосодержащие средства (амиодарон, рентгеноконтрасты, противоамебные средства) Соли лития Антибиотики из группы тетрациклинов Аминоглутетимид Противотуберкулезные препараты (этионамид) • Иммунные механизмы Иммунотропные средства: препараты α-интерферона, рекомбинантного интерлейкина-2 человека • Другие механизмы Лекарственно-индуцированный тиреоидит Повышение активности дейодиназы III Ингибиторы тирозинкиназы	• Подавление синтеза ТТГ Ретиноиды, бексаротен • Иммунные механизмы Моноклональные антитела, блокирующие ингибиторную молекулу CTLA-4 на лимфоцитах

объемом операции. После гемитиреоидэктомии частота встречаемости гипотиреоза составляет от 5 до 40% и зависит от периода времени, прошедшего от оперативного вмешательства. Показано, что у 67–90% больных тиреоидная недостаточность наблюдается через 12 мес. после операции [11, 12].

Нарушения функции ЩЖ в ответ на воздействие внешнего и внутреннего ионизирующего излучений по механизму своего развития и клиническим проявлениям отличаются от гипофункции ЩЖ другого происхождения. В частности, пострадиационный гипотиреоз может развиваться в отдаленные сроки после облучения (через 6–7 лет), что требует соответствующей оценки функции ЩЖ в динамике. В этих случаях гипотиреоз может возникать при значительно меньших дозах облучения ЩЖ (9,0–15,0 Гр), нежели чем при применении радиоактивного йода с лечебной целью (35–40 Гр) [13].

ДРУГИЕ ФОРМЫ ГИПОТИРЕОЗА

Гораздо реже наблюдается вторичный гипотиреоз или третичный (около 5%), обусловленный недостаточностью секреции тиреотропного гормона (ТТГ) аденогипофиза, или тиролиберина. При дифференциальной диагностике эти различия не так существенны, поэтому вторичный и третичный гипотиреоз объединяют в центральную форму [14, 15]. Эта форма гипотиреоза может возникнуть при воспалительных, травматических или деструктивных поражениях гипоталамо-гипофизарной области (некроз, опухоль, кисты, кровоизлияние, хирургические вмешательства, облучение). После лучевой терапии опухолей головного мозга центральный гипотиреоз развивается в 65% случаев, в т. ч. и спустя годы после проведенного лечения. В ряде случаев центральный гипотиреоз может быть обусловлен гипофизарной недостаточностью и сопровождаться отсутствием секреции и других тропных гормонов, а также развитием несахарного диабета [2].

Причина периферического гипотиреоза – резистентность тканей и органов к действию тиреоидных гормонов или образование антител к ним; эта форма заболевания встречается на практике крайне редко [2].

Отдельного внимания заслуживает изменение тиреоидного статуса как следствие неблагоприятных побочных реакций при использовании ряда препаратов [16]. В списке лекарственных средств, которые могут повлиять на функционирование системы «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ»: препараты лития, йодосодержащие соединения, в т. ч. рентгеноконтрастные препараты и др. (табл. 1) [17–20].

В настоящее время существует проблема медикаментозно-индуцированного гипотиреоза у больных с гемобластозами, лимфомами, злокачественными опухолями, с хроническим вирусным гепатитом, ВИЧ-инфекцией. В связи с достижениями в области молекулярной биологии и иммуноонкологии в клинической практике появились эффективные препараты, действие которых затрагивает сложные иммунные процессы, а их возможные нежелательные эффекты имеют иммуноопосредованные механизмы, что может потенциально повлиять на функционирование оси «гипофиз – ЩЖ» [17, 20]. В частности, терапия ингибиторами киназ, по данным разных авторов, может приводить в 14–85% случаев к тиреоидной недостаточности, которая может быть транзиторной или стойкой [17].

Механизмы, ответственные за медикаментозный гипотиреоз, по мнению Rizzo L.F.L., можно суммировать следующим образом [16]:

- ингибирование синтеза и/или высвобождения тиреоидных гормонов;
- иммуноопосредованные механизмы;
- медикаментозный тиреоидит;
- смешанные механизмы (сочетание нескольких механизмов, в частности, ингибиторы тирозинкиназы);
- ингибирование синтеза ТТГ.

У нормальных людей воздействие фармакологических доз йода обычно приводит к небольшому временному снижению уровня тиреоидных гормонов (эффект Вольфа – Чайкова), которое со временем исчезает. У пациентов с исходно пониженным тиреоидным резервом (аутоиммунный тиреоидит, зоб) на фоне применения йодосодержащих препаратов нарушается адаптационный механизм ауторегуляции, что приводит к гипотиреозу (табл. 2).

● **Таблица 2.** Основные йодосодержащие лекарственные средства

● **Table 2.** Main iodine-containing medications

Группа препаратов	Препарат	Содержание йода
Антиаритмические	Амиодарон	75 мг/табл
Рентгеноконтрастные йодосодержащие средства (РЙС)	Йогексол Другие РЙС для внутривенного введения	350 мг/1 мл 140–380 мг/мл
Антисептические средства	Люголь	6–8 мг/капл
Средства, применяемые в косметологии: антицеллюлитные средства	Целласене	240 мг/капс

К предрасполагающим факторам йод-индуцированного гипотиреоза относят аутоиммунный тиреоидит, предшествующую гемитиреоидэктомию по поводу узлового зоба, наличие в анамнезе послеродового, подострого тиреоидита, медикаментозного тиреоидита, хронической болезни почек (ХБП) [18].

На фоне применения рентгеноконтрастных йодосодержащих средств у 20% пациентов может наблюдаться транзиторное нарушение функции ЩЖ (гипотиреоз, тиреотоксикоз). В этой связи рекомендуется исключить патологию ЩЖ до назначения рентгеноконтрастных исследований, особенно у детей, пожилых пациентов и пациентов с ХБП [16, 19, 21].

Среди побочных эффектов амиодарона особую озабоченность вызывает нарушение функции ЩЖ [20]. Вместе с тем большинство пациентов (около 80%), получающих амиодарон, сохраняют нормальную функцию ЩЖ. Амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АИГ) обычно наблюдается в течение первых 6–18 месяцев лечения, чаще у женщин, у лиц пожилого возраста в районах с достаточным йодным обеспечением [16, 22]. Наличие антител к тиреоидпероксидазе (ТПО) увеличивает риск развития АИГ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Развитие гипотиреоза чаще связывают с индукцией и прогрессированием аутоиммунного тиреоидита, кроме того, снижение функции ЩЖ может быть обусловлено длительной блокадой органификации на фоне высокой концентрации интратиреоидного йода. Следует знать, что развитие АИГ не приводит к утрате антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене. После отмены амиодарона (из-за отсутствия результатов по сердечно-сосудистым эффектам препарата) нормальная функция ЩЖ обычно восстанавливается в течение 2–4 месяцев в 60% случаев, в остальных 40% гипотиреоз может сохраняться еще 5–8 месяцев [23].

Распространенность литий-индуцированного гипотиреоза колеблется от 6 до 52%, обычно развивается субклинический гипотиреоз, хотя в литературе описан случай тяжелого гипотиреоза и микседематозной комы в пожилом возрасте [20, 24].

Точные механизмы, посредством которых препараты α -интерферона индуцируют дисфункцию щитовидной железы, до сих пор не ясны. Было высказано предположение о рекрутировании иммунных клеток (естественных киллеров), способных повреждать ЩЖ или даже оказывать прямое цитотоксическое действие [16, 20, 25]. Поскольку традиционные симптомы дефицита тиреоидных гормонов, такие как усталость и увеличение веса, могут быть связаны врачом с хроническим вирусным гепатитом С или с применением α -интерферона, диагностика гипотиреоза обычно запаздывает.

Одним из распространенных побочных эффектов препаратов α -интерферона является тиреоидит, наблюдаемый в 20–40% случаев, из которых в 5–20% развивается дисфункция ЩЖ [16, 20, 25]. Изменения тиреоидного статуса чаще встречаются у лиц женского пола, могут возникнуть на любом этапе лечения, даже в течение 6 мес. после его прекращения. Персистирующий гипо-

тиреоз часто возникает после прекращения приема препаратов α -интерферона. Медикаментозный тиреоидит с развитием транзиторного гипотиреоза может быть следствием деструктивного процесса, вызванного цитотоксическим действием препарата. Кроме того, обсуждается вклад иммунных механизмов и фактора ишемии на фоне угнетения ангиогенеза посредством блокирования рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), что также отмечено при лечении ингибиторами тирозинкиназы [16, 26].

Ингибиторы тирозинкиназы способствуют развитию тиреоидной недостаточности посредством нескольких механизмов. Наряду с описанными ранее тиреостатическими эффектами (ингибирование поглощения, органификация йода, ингибирование ТПО), ключевую роль имеет ишемия тиреоидной ткани вследствие выраженной регрессии капилляров, обусловленная ингибированием VEGFR, и ускоренный метаболизм тиреоидных гормонов за счет печеночной микросомальной индукции дейодиназы III. Примерно у трети пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы, наблюдается транзиторное повышение уровня ТТГ, которое не требует лечения. Поэтому рекомендуется проводить первичное обследование ЩЖ с последующей оценкой каждые 4 недели в течение 4 месяцев, в дальнейшем каждые 2–3 месяца во время лечения ингибиторами тирозинкиназы [16, 26].

Тяжесть клинических проявлений определяется выраженностью дефицита тиреоидных гормонов. По степени тяжести гипотиреоз делят на следующие виды:

- субклинический гипотиреоз (или латентный) – клинические симптомы могут отсутствовать или слабо выражены; определяется повышенный уровень ТТГ в крови при нормальных показателях тиреоидных гормонов. Встречается у 10–20% населения. Известно, что около 5% случаев субклинического гипотиреоза ежегодно переходит в манифестный, который в течение ближайших 4–8 лет развивается уже у 20–50% пациентов [6, 28];
- манифестный гипотиреоз – сопровождается клиническими проявлениями, определяется повышенный уровень ТТГ и снижение уровня тиреоидных гормонов в крови;
- тяжелый гипотиреоз (длительно существующий) с исходом в гипотиреоидную (микседематозную) кому.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Пациент с гипотиреозом может встретиться в практике врача любого профиля. Причем нередко диагноз ставится с опозданием даже при выраженной симптоматике; большинство исследователей указывает на сроки установления правильного диагноза от нескольких месяцев до 2–3 лет и более от начала заболевания и, соответственно, более позднее начало заместительной терапии [27–29]. Недиагностированный гипотиреоз является фактором риска прогрессирования уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний за счет опосредованной гипергомоцистеинемии, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции [30–32]. В этой связи крайне необходимо знать принципы диагностики и методы лечения заболевания.

Многообразие клинических проявлений гипотиреоза обусловлено снижением концентрации тиреоидных гормонов, в результате угнетаются основные метаболические реакции и, что особенно характерно, замедляются окислительные процессы, основной обмен, термогенез, снижается активность различных ферментных систем, общий кровоток. Накопление в тканях и серозных полостях белка и жидкости обуславливается усиленной экстравазацией белков плазмы и недостаточностью лимфооттока [2, 30, 33]. Основным патогенетическим механизмом симптомов тиреоидной недостаточности является развитие так называемого муцинозного (слизистого) отека, что обусловлено снижением клиренса, увеличением синтеза и накоплением гидрофильных гликозаминогликанов в межклеточном веществе дермы и других тканях [27, 29, 33].

Для этого заболевания типична неспецифичность и гетерогенность клинической картины, при этом нарушения функции различных органов и систем могут маскировать основные проявления нарушения функции ЩЖ [2, 20, 29]. Заболевание может протекать с поражением кожи, слизистых (дерматопатия), органов чувств (затруднение носового дыхания, снижение остроты слуха), костно-мышечной системы (миопатия), опорно-двигательного аппарата (артралгии, артриты), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (запоры, дискинезии желчных путей), мочевыводящей системы (атония мочевыводящих путей, протеинурия, снижение СКФ), сердечно-сосудистой системы (брадикардия, глухость сердечных тонов), выпот в перикард, центральной и периферической нервной системы (парестезии, невралгии, сонливость, апатичность, ухудшение памяти) [27, 29, 31, 34, 35]. Первыми симптомами тиреоидной недостаточности могут быть постоянное чувство зябкости, апатия, быстрая утомляемость, запоры, меноррагия [2, 27]. Однако на практике встречаются пациенты с настолько яркими проявлениями заболевания, что определение ТТГ в сыворотке крови носит лишь подтверждающий характер.

Больные чаще выглядят значительно старше своих лет. Примечательно, что, несмотря на снижение аппетита, часто отмечается прибавка массы тела, это обусловлено снижением основного обмена (снижение потребления кислорода тканями, расходования и утилизации энергии, термогенеза, физической активности), усилением липогенеза. При длительном дефиците тиреоидных гормонов теряется способность организма поддерживать нормальную температуру тела [27, 36]. Кроме того, потенциальное влияние ТТГ на собственные рецепторы в клетках жировой ткани вызывает дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, что, в свою очередь, стимулирует адипогенез [37].

По мере прогрессирования тиреоидного дефицита формируется характерная внешность пациента с гипотиреозом: одутловатость лица, с грубыми чертами, бледность, сухость (вплоть до ихтиоза) кожи с желтоватой окраской вследствие гиперкаротинемии, редкие волосы, выпадение наружной трети бровей (симптом Хертога), плотные отеки конечностей. Типичны снижение функции потовых и сальных желез, ломкость, исчерченность ногтей, макроглоссия, отпечатки зубов по латеральным краям [2, 7, 27].

Отложение мукополисахаридов в голосовых связках и сухость слизистых оболочек дыхательных путей делают тембр голоса низким, а голос грубым, иногда хриплым. Вследствие муцинозного отека слизистой оболочки носа, слуховой трубы и органов среднего уха у больных с гипотиреозом нередко наблюдается затруднение носового дыхания, снижение остроты слуха.

Диагностическое значение имеет нарушение функционирования сердечно-сосудистой системы: брадикардия, глухость сердечных тонов, выпот в перикард; в случае развития сердечной недостаточности (СН) и тиреогенной анемии пульс может быть учащен [30, 32, 35]. Коронарный и общий кровоток замедлен; систолическое артериальное давление снижено, диастолическое нормально или даже повышено. Сердце нередко увеличено в размерах за счет дилатации желудочков, увеличения объема миокарда в результате отека. Перикардиальный выпот определяется у трети больных с гипотиреозом и характеризуется высоким содержанием белка, холестерина и мукоидного вещества. Перикардит может сочетаться с другими проявлениями полисерозита (плевральный выпот, асцит). Характерны атерогенные сдвиги в липидном спектре крови из-за снижения синтеза жирных кислот и липолиза. Подобные нарушения наблюдаются у некоторых пациентов с субклиническим гипотиреозом [4, 35]. Во сне могут возникать остановки дыхания, поэтому все больные, страдающие синдромом ночного апноэ во сне, должны обследоваться на наличие у них гипотиреоза [34]. При тяжелом течении заболевания формируется «микседематозное сердце» с недостаточностью кровообращения [31]. Относительно редкое развитие СН связано с тем, что патологические изменения в миокарде происходят параллельно снижению скорости основного обмена. При своевременном, оптимальном лечении гипотиреоза патологические изменения миокарда подвергаются обратному развитию [19, 27, 35].

Со стороны ЖКТ, наряду с отеком и атрофией слизистой, характерно замедление времени опорожнения желудка и пассажа пищи по кишечнику, часто определяется гипо-/ахлоргидрия, метеоризм. При гипотиреозе как исходе АИТ может наблюдаться аутоиммунный гастрит, связанный с наличием циркулирующих в крови антител к париетальным клеткам (АПК), внутреннему фактору Кастла. АПК выявляют у 32–40% пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ [10, 38]. Иногда наблюдается гепатомегалия. Нарушение моторики способствует дискинезии желчных путей с образованием камней, запорам, редко кишечной непроходимости [38, 39].

При гипотиреозе снижается транспортная функция почек, что приводит к повышению экскреции натрия и снижению экскреции калия. Скорость почечного кровотока, клубочковой фильтрации снижается, объем мочи снижен, характерна атония мочевыводящих путей, что благоприятствует развитию мочевого инфекционного процесса. Нарушения функции почек и секреции антидиуретического гормона могут приводить к гипонатриемии [27, 29, 40, 41].

Изменения опорно-двигательного аппарата характеризуются артралгиями, ригидностью мышц, выпотом в

суставных полостях. Поражение мышц может приводить к развитию клинических проявлений миопатии (проксимальная мышечная слабость, увеличение креатинкиназы, характерные изменения при электромиографии и в мышечных биоптатах) [27, 42].

Из-за ментальных расстройств пациенты не всегда адекватно воспринимают свое состояние. Наблюдается угнетенность, постоянная сонливость, апатичность, ухудшение памяти, депрессия, брадифрения, снижение двигательной активности, реакции, неустойчивая походка, речь замедленна. Извращается сон: появляется сонливость в дневные часы и, напротив, бессонница ночью. Дефицит тиреоидных гормонов влияет и на состояние периферической нервной системы: характерны потеря чувствительности в конечностях, парестезии (обусловлены туннельными невропатиями), невралгии, нарушение вкуса; замедление сухожильных рефлексов используется в диагностике гипотиреоза [43, 44].

Нарушения половой функции у женщин нередко характеризуются меноррагиями, обильными и продолжительными менструациями, часто на фоне ановуляторных циклов. Частота гипотиреоза в структуре тиреоидных нарушений у женщин с бесплодием достигает 78,4%, поэтому детальная оценка функции щитовидной железы должна стать обязательным элементом алгоритма диагностики репродуктивных расстройств [45, 46]. У большинства пациенток с гипотиреозом имеется недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла. Характерна функциональная гиперпролактинемия (до 40% случаев), приводящая к галакторее и аменорее (сочетание первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом – синдром Ван Вика – Росса – Геннеса) [46]. Повышение уровня пролактина вызвано тем, что при снижении концентрации тиреоидных гормонов наблюдается увеличение чувствительности пролактотрофов к тиролиберину, в крови по принципу отрицательной обратной связи возрастает уровень тиролиберина, усиливающего образование и высвобождение ТТГ и пролактина. Кроме того, дефицит Т3 нарушает образование дофамина (пролактинингибирующий фактор) в гипоталамусе, необходимого для пульсирующей секреции рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона. Важно, что указанные нарушения нормализуются соответствующей заместительной терапией тиреоидными гормонами [46, 47].

У больных с гипотиреозом нередко развивается анемия (нормохромная нормоцитарная, гипохромная желездефицитная, В12-дефицитная), что усиливает дистрофические изменения миокарда, еще больше нарушает гемодинамику [27, 29, 48]. Наличие мегалобластов может указывать на сопутствующий аутоиммунный гастрит [38]. Снижение агрегационной способности тромбоцитов, плазменного уровня факторов Виллебранта и IX фактора свертывания в сочетании с повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость.

Нелеченый первичный гипотиреоз изредка приводит к гиперплазии тиреотропных клеток гипофиза. Такие больные могут жаловаться на головную боль, нарушение зрения, а при обследовании у них иногда выявляется

увеличение турецкого седла [49]. После лечения левотироксином все эти проявления исчезают. У таких пациентов концентрация ТТГ значительно повышена и может длительно не приходиться в норму.

При вторичном гипотиреозе щитовидная железа лишена стимулирующего воздействия ТТГ. Как показывает практика, существенных клинических отличий между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреоза нет. В зависимости от степени поражения вторичный гипотиреоз может осложниться другими проявлениями гипоталамо-гипофизарных нарушений, равно как последние могут включать на определенном этапе их развития понижение секреции антидиуретического гормона [14].

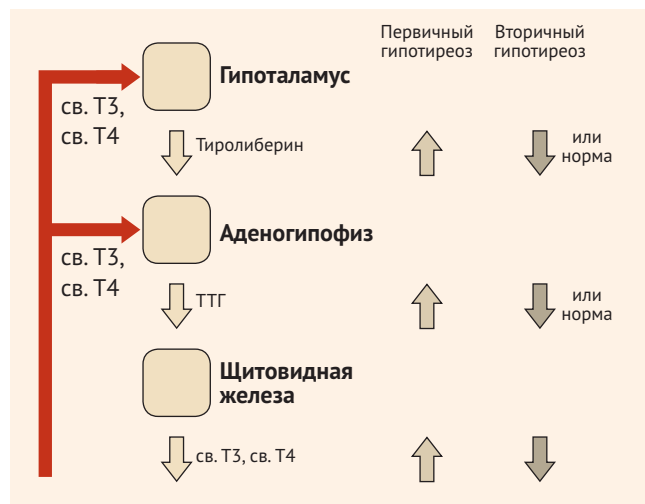
Несмотря на то что клинические проявления гипотиреоза достаточно хорошо изучены, на практике порою возникают определенные сложности диагностики заболевания. Надо отметить, что описанные клинические проявления чаще характерны для развернутой картины недиагностированного или длительно не леченного тяжелого гипотиреоза. При этом в некоторых случаях поражение отдельных органов и систем представляется как ведущий симптом и маскирует признаки дефицита тиреоидных гормонов, что приводит к формированию клинических «масок» гипотиреоза и служит основой для ошибочного диагноза [2, 27, 29, 42]:

- *терапевтические*: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, желчнокаменная болезнь, хронический колит, гломерулонефрит;
- *ревматологические*: полиартрит, миокардит, полисерозит;
- *гематологические*: анемия (нормо- и гипохромная анемия);
- *психоневрологические*: депрессия, когнитивная дисфункция, нейропатия, остеохондроз;
- *гинекологические*: бесплодие, менометроррагии, синдром галактореи-аменореи.

Окончательный диагноз гипотиреоза уточняется рядом лабораторных и инструментальных исследований [9, 15]. Лабораторная диагностика заболевания довольно проста: достаточно определить сывороточные уровни ТТГ, которые позволяют разграничить первичный и вторичный гипотиреоз, и свободного Т4. При этом именно ТТГ является наиболее чувствительным маркером первичного гипотиреоза (рис. 2) [2, 7]. Для субклинического гипотиреоза характерно повышение концентрации ТТГ при нормальном уровне свободного Т4, для манифестного – повышение концентрации ТТГ и снижение свободного Т4. По мере прогрессирования тиреоидной недостаточности ТТГ увеличивается, уровень свободного Т4 снижается, начинает падать и концентрация Т3 [4, 27].

При вторичном гипотиреозе снижены концентрации не только Т4, но и ТТГ, хотя в ряде случаев, особенно при заболеваниях гипоталамуса, уровень ТТГ нормальный, но снижена его гормональная активность. В этом случае определяемый ТТГ биологически неактивен, поскольку находится в гликозилированном состоянии [15]. Необходимой частью диагностики для подтверждения

● **Рисунок 2.** Изменения в оси «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа» при первичном, вторичном гипотиреозе
 ● **Figure 2.** Changes in the “hypothalamus – pituitary gland – thyroid gland” axis during primary, secondary hypothyroidism



диагноза является определение антител к ТПО, присутствие которых указывает на наличие АИТ – наиболее частую причину гипотиреоза. При интерпретации показателя необходимо учитывать, что повышение титра анти-тиреоидных антител не является показанием к заместительной терапии, когда нет лабораторных отклонений функции ЩЖ [9, 10, 50]. Положительный титр антител к ТПО наблюдается у 10–15% населения в целом, что требует контроля ТТГ в динамике [9, 51].

При дефиците тиреоидных гормонов в клиническом анализе крови часто выявляется нормо- или гипохромная анемия, макроцитоз, а в ряде случаев выявляется В12-дефицитная анемия и увеличение скорости оседания эритроцитов [48].

В биохимическом анализе крови следует обратить внимание на повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, нередко – гипогликемии. Для гипотиреоза характерно повышение уровня гомоцистеина, однако это нарушение неспецифично при дефиците тиреоидных гормонов, его также отмечают при дефиците фолиевой кислоты, витамина В6, В12, у больных с ХБП [27, 31, 48].

Снижение содержания общего белка, увеличение концентрации креатинина (при отсутствии почечной недостаточности), гипонатриемия и гипоосмолярность наблюдаются при тяжелом гипотиреозе [27]. К частым лабораторным проявлениям гипотиреоза относится повышение концентрации в сыворотке крови ферментов креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, свидетельствующих о выраженности дистрофии миокарда. В клиническом анализе мочи изредка наблюдается протеинурия [41]. Проведение УЗИ ЩЖ целесообразно при пальпируемых узловых образованиях и/или при пальпируемом увеличении ЩЖ. Признаком АИТ является диффузное снижение эхогенности ткани. При гипертрофической форме АИТ объем железы значительно увеличен, при атрофической форме – уменьшен или в пределах нормы, структура ЩЖ

гипоэхогенная, неоднородная с наличием гипоэхогенных участков. Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана [9, 50].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют обнаружить изменения гипофиза (чаще опухоль) у больных вторичным гипотиреозом. Увеличение размеров турецкого седла иногда выявляется при первичном гипотиреозе, оно обусловлено гиперплазией тиреотрофов аденогипофиза [49].

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОЗА

В настоящее время для терапии гипотиреоза применяют синтетические аналоги тиреоидных гормонов. С момента открытия и синтеза физиологической L-формы тироксина препараты этого класса полностью подтвердили свой приоритет в лечении гипотиреоза. Сегодня левотироксин (LT4) – один из 10 наиболее назначаемых в мире препаратов [20, 52]. Поскольку основное количество трийодтиронина (Т3) образуется на периферии из Т4 путем дейодирования, благодаря своим свойствам депо и превращению в соответствии с индивидуальной потребностью в метаболически более активный трийодтиронин, синтетический левотироксин стал препаратом выбора [2, 53]. В клиническом плане эффект депо крайне важен: при однократном приеме L-Тироксина за счет дейодирования постоянная концентрация Т3 поддерживается в течение суток, что позволяет принимать препарат один раз в сутки, избегая резких пиков активности трийодтиронина. В противоположность этому прием препаратов Т3 сопровождается достижением пикового нефизиологического уровня с последующим довольно быстрым его снижением [7, 54, 55].

Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза служит достижение и поддержание нормальной концентрации ТТГ в сыворотке крови (забор крови осуществляется до приема ежедневной дозы L-T4) [53, 56]. Начальная доза L-Тироксина и время достижения полной заместительной дозы определяются индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента, сопутствующей патологии, особенно сердечно-сосудистых заболеваний [20, 52, 56]. Прием пищи снижает всасываемость левотироксина, поэтому вся индивидуально подобранная доза принимается утром натощак, оптимально за 60 мин до еды. Всасывание левотироксина может уменьшаться в случае одновременного применения алюминийсодержащих антацидных средств (антацидные препараты, сукральфат), железосодержащих лекарственных и кальцийсодержащих лекарственных средств. Поэтому L-Тироксин следует принимать не менее чем за 2 ч до приема данных средств [56, 57]. При пероральном приеме всасывается около 70–80% от принятой дозы L-Тироксина (табл. 3), если это натриевая соль; абсорбция уменьшается при использовании чистого Т4, после приема пищи (на 1–20%) или очень больших доз.

Пик абсорбции препарата приходится на период между 30 и 60 мин после его приема, полностью он всасывается через 90 мин. Спустя 24–48 ч после начала

● **Таблица 3.** Фармакологические параметры L-Тироксина
 ● **Table 3.** Pharmacological parameters of L-Thyroxine

Параметр	L-Тироксин
Степень всасывания	70–80%
Пик всасывания	спустя 4–6 ч
Период полураспада	6–8 дней
Латентный период (с момента первого приема препарата до начала действия)	2–3 дня
Длительность действия	1–3 недели

лечения L-Тироксином метаболическое действие становится заметным, а через 14 дней клинические симптомы гипотиреоза – уже менее четкими [52, 54]. Терапия L-Тироксином может быть инициирована сразу с полной заместительной дозы или с минимальной дозы с постепенным увеличением дозы до достижения целевого уровня ТТГ в крови. Традиционно пациентам молодого возраста без кардиоваскулярной патологии заместительную терапию инициируют с полной дозы L-Тироксина (без предварительного титрования) из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела в сутки (в среднем 75–112 мкг/сут для женщин, 125–200 мкг/сут для мужчин). У некоторых пациентов с гипотиреозом и ожирением могут потребоваться дозы на 20% выше. У пациентов с ожирением расчет дозы лучше проводить исходя из идеальной массы, что позволяет достичь терапевтического эффекта и компенсировать гипотиреоз [53, 55].

Заместительная терапия гипотиреоза в полном объеме назначается на первые сутки после тиреоидэктомии при диагностировании гипотиреоза во время беременности [54, 56]. Заместительную терапию L-Тироксином при субклиническом гипотиреозе начинают при уровне ТТГ > 10 мЕд/л в дозе 1 мкг на 1 кг массы тела [4, 56].

При подборе индивидуальной дозы L-Тироксина ориентируются, прежде всего, на клиническую картину и уровень в крови ТТГ, который целесообразно исследовать через 6–8 нед. после назначения полной заместительной дозы L-Тироксина [56]. При проведении заместительной терапии первичного гипотиреоза целевым значением ТТГ у лиц молодого возраста является 0,5–2,0 мЕд/л.

Пациентам с гипотиреозом старшего возраста, пациентам, страдающим одновременно гипотиреозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, начало терапии осуществляется с небольших доз, иначе не избежать возможных неблагоприятных реакций, включая риск развития аритмии, ухудшения течения стенокардии. Начальная доза препарата L-Тироксина составляет 12,5–25 мкг/сут; титрация проводится постепенно при тщательном контроле за состоянием сердечно-сосудистой системы. Дозу препарата следует увеличивать на 12,5–25 мкг/сут с интервалом в 4–8 нед. до нормализации концентрации в крови ТТГ [7, 20, 56]. При появлении или ухудшении кардиальной симптоматики необходимо провести коррекцию кардиальной терапии. Нормальный уровень ТТГ у пожилых лиц несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет,

поэтому в качестве целевого может быть выбран более высокий уровень ТТГ в пределах 4–6 мЕд/л [58]. Иногда у таких пациентов не удается достичь эутиреоидного состояния, не ухудшая течение сердечно-сосудистой патологии. В такой ситуации бывает достаточным достичь клинически эутиреоидного состояния при сохранении чуть повышенного уровня ТТГ.

У пациентов с вторичным гипотиреозом заместительную терапию следует назначать после исключения гиперкортицизма во избежание развития аддисонического криза, спровоцированного стимуляцией обменных процессов тиреоидными гормонами. Целью заместительной терапии центрального (вторичного) гипотиреоза является поддержание в крови Т4 на уровне, соответствующем верхней трети нормальных значений для этого показателя [14, 56]. Признаком недостаточной дозы L-T4 является погранично низкий или сниженный уровень св. Т4.

На протяжении наблюдения за пациентом с гипотиреозом коррекция дозы может потребоваться при значительных изменениях массы тела, при старении и беременности. Несмотря на простоту заместительной терапии, от 20 до 50% больных с гипотиреозом не имеют целевой уровень ТТГ, что требует внимания к сопутствующей патологии и лекарственным препаратам, которые пациент получает [58, 59]. У пациентов с потребностью в левотироксине, превышающей 2,0 мкг на 1 кг массы тела в сутки, при постоянно повышенном уровне ТТГ необходимо помнить, что лечение гипотиреоза носит пожизненный характер и может вызывать у некоторых пациентов трудности с соблюдением режима приема препарата. В случае хорошей приверженности пациента к терапии следует исключать нарушение всасывания L-Тироксина. Увеличение потребности в L-Тироксине может быть необходимо при патологии желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, нарушающей абсорбцию тироксина [57, 61]. Все эти условия характеризуются снижением секреции соляной кислоты и пониженной pH среды желудка, что может влиять на абсорбцию левотироксина натрия. Увеличение дозы L-Тироксина может потребоваться при синдроме мальабсорбции на фоне воспалительных заболеваний кишечника, целиакии [60, 62, 63]. Значительно нарушает абсорбцию L-Тироксина лактазная недостаточность [64].

При назначении заместительной терапии гипотиреоза необходимо оценить возможное взаимодействие принимаемых пациентом лекарственных средств, что может влиять на дозу L-Тироксина. Без учета подобного эффекта достижение оптимальной компенсации гипотиреоза может быть затруднено (табл. 4) [16, 62]. Уровень ТТГ в сыворотке крови должен быть пересмотрен при применении указанных средств. При необходимости приема в утренние часы препаратов, которые могут повлиять на всасывание L-T4, рекомендуемый интервал должен составлять около 4 ч [63].

Потребность в L-Тироксине может измениться с началом или прекращением приема эстрогенов (повышают уровень тиреоидсвязывающего глобулина) и андрогенов (снижают уровень тиреоидсвязывающего глобулина), что

● **Таблица 4.** Лекарственные средства, которые могут повышать потребность в L-Тироксине [57, 60, 62]

● **Table 4.** Drugs that may increase demand for L-Thyroxine [57, 60, 62]

Препараты, снижающие абсорбцию L-Тироксина	Препараты, ускоряющие метаболизм L-Тироксина
Карбонат кальция Сульфат железа Фосфатбидеры Ингибиторы протонной помпы Антациды, содержащие гидроокись алюминия Орлистат	Антиконвульсанты Некоторые антибиотики (рифампицин) Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб)

требует повторной оценки уровня ТТГ в сыворотке крови. В отдельных случаях может возникнуть необходимость в увеличении дозы терапии L-Тироксином у женщин при приеме оральных контрацептивов, а также у женщин в постменопаузе, получающих заместительную терапию эстрогенами. Оценка функции ЩЖ рекомендуется через 6–8 недель после начала пероральной терапии эстрогенами [65].

L-Тироксин – препарат выбора заместительной терапии гипотиреоза в силу его эффективности, длительного опыта применения, высокой биодоступности и удобства приема [52, 56]. С целью улучшения переносимости и повышения безопасности своих препаратов многие производители левотироксина стали исключать ряд опасных компонентов из вспомогательных веществ, применение которых регламентирует ВОЗ: вспомогательные вещества должны быть биологически безвредными, а также не вызывать аллергических реакций и не оказывать токсического воздействия. Поступление лактозы в организм с лекарственными препаратами может быть существенным и способствовать развитию клинических симптомов лактазной недостаточности, учитывая высокую распространенность непереносимости лактозы среди населения, особенно у лиц пожилого возраста, страдающих несколькими заболеваниями и получающих многокомпонентную терапию [63, 66, 67]. Гипотиреоз требует длительного, часто пожизненного приема L-Тироксина,

безлактозная форма L-Тироксина дает возможность минимизировать риск его непереносимости, а также повышает приверженность к лечению пациентов – один из ключевых факторов результата лечения. Необходимо подчеркнуть, что на рынке РФ только L-Тироксин Берлин Хеми выпускается в безлактозной форме, разработанной с целью улучшения переносимости и профиля безопасности препарата, опыт успешного применения которого составляет уже 20 лет. Важным фармакологическим свойством безлактозной формы L-Тироксина по сравнению с лактозосодержащими формами препарата является большая стабильность и, соответственно, сохранение активности действующего вещества, поскольку стабильность L-Тироксина натрия легко нарушается в присутствии лактозы. Это наделяет препарат более надежным и прогнозируемым терапевтическим эффектом, что дает клинически значимое преимущество и позволяет повысить результат лечения широкой популяции пациентов с гипотиреозом, а не только лицам, имеющим лактозную непереносимость, с учетом пожизненного характера заместительной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, следует отметить, что, несмотря на общеизвестную клиническую картину, диагностика гипотиреоза может вызывать значительные трудности, поскольку дефицит тиреоидных гормонов маскируется различными заболеваниями.

Решающим условием успешной медицинской помощи больным гипотиреозом является своевременное назначение заместительной терапии, имеющей пожизненный характер у большинства пациентов. Учет индивидуальной чувствительности, наличия коморбидной патологии внутренних органов, лекарственных взаимодействий позволяет повысить эффективность лечения гипотиреоза, минимизировать возможные побочные эффекты и улучшить комплаентность пациентов.



Поступила / Received 20.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2020

Принята в печать / Accepted 10.04.2020

Список литературы

- Lindholm J., Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2011:809341. doi: 10.4061/2011/809341.
- Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793–803. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
- Aoki Y., Belin R.M., Clickner R., Jeffries R., Phillips L., Mahaffey K.R. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*. 2007;17(12):1211–1223. doi: 10.1089/thy.2006.0235.
- Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
- Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99(1):39–51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
- Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M., McNamara P., Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8):1386–1388. doi: 10.1001/archinte.1985.00360080056006.
- Bello F., Bakari A.G. Hypothyroidism in adults: A review and recent advances in management. *Journal of Diabetes and Endocrinology*. 2012;3(5):57–69. doi: 10.5897/jde11.017.
- Park S.M., Chatterjee V.K. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005;42(5):379–389. doi: 10.1136/jmg.2004.024158.
- Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):241–252. doi: 10.1530/EJE-14-0047.
- Park S., Jeon M.J., Song E., Oh H.S., Kim M., Kwon H., Kim T.Y. et al. Clinical features of early and late postoperative hypothyroidism after lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1317–1324. doi: 10.1210/je.2016-3597.
- Verloop H., Louwerens M., Schoones J.W., Kievit J., Smit J.W., Dekkers O.M. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2243–2255. doi: 10.1210/je.2012-1063.
- Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г., Нестайко Г.Б., Горобец В.Ф. Пострадиационный гипотиреоз (Научный обзор). *Радиация и риск*. 1997;10:61–83. Режим доступа: <http://radiation-and-risk.com/year1997/1/1894-4>.

14. Yamada M., Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(12):683–694. doi: 10.1038/ncpendmet0995.
15. Grunenwald S., Caron, P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary.* 2015;18(1):169–175. doi: 10.1007/s11102-014-0559-8.
16. Rizzo L.F.L., Mana D.L., Serra H.A. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires).* 2017;77(5):394–404. Available at: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/29044016.pdf>.
17. Brown R.L. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. *Target Oncol.* 2011;6(4):217–226. doi: 10.1007/s11523-011-0197-2.
18. Philippou G., Koutras D.A., Piperinos G., Souvatzoglou A., Mouloupoulos S.D. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36(6):573–578. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02267.x.
19. Lee S.Y., Rhee C.M., Leung A.M., Braverman L.E., Brent G.A., Pearce E.N. A review: Radiographic iodinated contrast-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):376–383. doi: 10.1210/jc.2014-3292.
20. Laurberg P., Andersen S., Bülow Pedersen I., Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging.* 2005;22(1):23–38. doi: 10.2165/00002512-200522010-00002.
21. Kornelius E., Chiou J.Y., Yang Y.S., Peng C.H., Lai Y.R., Huang C.N. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: A 6-year retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3372–3379. doi: 10.1210/JC.2015-2329.
22. Mosher M.C. Amiodarone-induced hypothyroidism and other adverse effects. *Dimens Crit Care Nurs.* 2011;30(2):87–93. doi: 10.1097/DCC.0b013e3182052130.
23. Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., Hubalewska-Dydejczyk A., Links T.P., Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7(2):55–66. doi: 10.1159/000486957.
24. Mir S.A., Wani A.I., Masoodi S.R., Bashir M.I., Ahmad N. Lithium toxicity and myxedema crisis in an elderly patient. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(9):654–656. doi: 10.4103/2230-8210.123558.
25. Cooper D.S. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005;352(9):905–917. doi: 10.1056/NEJMr042972.
26. Makita N., Iri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: A review and hypothesis. *Thyroid.* 2013;23(2):151–159. doi: 10.1089/thy.2012.0456.
27. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(4):194–204. doi: 10.1038/nrendo.2013.30.
28. Li Y., Nishihara E., Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):102–107. doi: 10.1097/BOR.0b013e328341378c.
29. Hall R., Scanlon M.F. Hypothyroidism: clinical features and complications. *Clin Endocrinol Metab.* 1979;8(1):29–38. doi: 10.1016/s0300-595x(79)80007-9.
30. Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart. *Am J Med.* 2014;127(8):691–698. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.009.
31. Faber J., Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front Horm Res.* 2014;43:45–56. doi: 10.1159/000360558.
32. Hernandez V.U., Eliana M.S. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System. *Endocrin Metab Syndr.* 2015;4(2):166. doi: 10.4172/2161-1017.1000166.
33. Artantas S., Gul U., Kilic A., Guler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med.* 2009;209(2):158–161. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.021.
34. Grunstein R.R., Sullivan C.E. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med.* 1988;85(6):775–779. doi: 10.1016/s0002-9343(88)80020-2.
35. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology.* 2012;167(5):609–618. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
36. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid.* 2008;18(2):141–144. doi: 10.1089/thy.2007.0266.
37. Lu S., Guan Q., Liu Y., Wang H., Xu W., Li X., Fu Y., Gao L., Zhao J., Wang X. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity. *Lipids Health Dis.* 2012;11(1):17. doi: 10.1186/1476-511X-11-17.
38. de Carvalho G.A., Figuera T.M. Effect of gastrointestinal disorders in autoimmune thyroid diseases. *Transl Gastrointest Cancer.* 2015;4(1):76–82. doi: 10.3978/j.issn.2224-4778.2014.07.03.
39. Völzke H., Robinson D.M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(35):5530–5534. doi: 10.3748/wjg.v11.i35.5530.
40. Kimmel M., Braun N., Alschner M.D. Influence of thyroid function on different kidney function tests. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(1):9–17. doi: 10.1159/000329354.
41. Rhee C.K. The Interaction Between Thyroid and Kidney Disease: An Overview of the Evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(5):407–415. doi: 10.1097/MED.0000000000000275.
42. Кулагина Т.И., Корякова Н.В., Родионова О.А., Везикова Н.Н., Канноева И.И. Тяжелая депрессия и рабдомиолиз как «маски» первичного гипотиреоза: клинические случаи. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(2):186–194. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.
43. De Sousa A., Shrivastava A. Neurocognition and hypothyroidism: Critical points. *Ann Indian Psychiatry.* 2017;1(2):118–119. doi: 10.4103/aip.aip_26_17.
44. Dugbartey A.T. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Int Med* 1998;158(13):1413–1418. doi: 10.1001/archinte.158.13.1413.
45. Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017;4(2):77–83. doi: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83.
46. Honbo K.S., van Herle A.J., Kellett K.A. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med.* 1978;64(5):782–787. doi: 10.1016/0002-9343(78)90517-x.
47. Ben-Jonathan N., Hnasko R. Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocrine Reviews.* 2001;22(6):724–763. doi: 10.1210/edrv.22.6.0451.
48. Collins A.B., Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(2):221–226. doi: 10.6133/apcn.2016.25.2.22.
49. Joshi A.S., Woolf P.D. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism: a case report and review of the literature. *Pituitary.* 2005;8(2):99–103. doi: 10.1007/s11102-005-3281-8.
50. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988–1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
51. O'Leary P.C., Feddema P.H., Michelangeli V.P., Leedman P.J., Chew G.T., Knuiman M. et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol.* 2006;64(1):97–104. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02424.x.
52. Clarke N., Kabadi U.M. Optimizing treatment of hypothyroidism. *Treat Endocrinol.* 2004;3(4):217–221. doi: 10.2165/00024677-200403040-00003.
53. Hueston W.J. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician.* 2001;64(10):1717–1724. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759078>.
54. Todd C.H. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J.* 2009;85(1010):655–659. doi: 10.1136/pgmj.2008.077701.
55. Gaitonde D.Y., Rowley K.D., Sweeney L.B. Hypothyroidism: An Update. *Am Fam Physician.* 2012;86(3):244–251. doi: 10.1080/20786204.2012.10874256.
56. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
57. Liwanpo L., Hershman J.M. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):781–792. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.006.
58. Virili C., Antonelli A., Santaguida M.G., Benvenia S., Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev.* 2019;40(1):118–136. doi: 10.1210/er.2018-00168.
59. Sawin C.T., Chopra D., Azizi F., Mannix J.E., Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA.* 1979;242(3):247–250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/448912>.
60. Centanni M., Gargano L., Canettieri G., Viceconti N., Franchi A., Delle Fave G., Annibale B. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1787–1795. doi: 10.1056/NEJMoa043903.
61. Lahner E., Virili C., Santaguida M.G., Annibale B., Centanni M. *Helicobacter pylori* infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10331–10337. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10331.
62. Barbesino G. Drugs Affecting Thyroid Function. *Thyroid.* 2010;20(7):763–770. doi: 10.1089/thy.2010.1635.
63. McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K., Sterman A.B., Thevathasan L., Ryan M.F. et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs in R&D.* 2016;16(1):53–68. doi: 10.1007/s40268-015-0116-6.
64. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):93–103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x.
65. Arafah B.M. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1743–1749. doi: 10.1056/NEJM200106073442302.
66. Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1171–1173. doi: 10.1089/thy.2006.16.1171.
67. Taylor J., Williams B.O., Frater J., Stott D.J., Connell J. Twice-weekly dosing for thyroxine replacement in elderly patients with primary hypothyroidism. *J Int Med Res.* 1994;22(5):273–277. doi: 10.1177/030006059402200504.

- Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2011:809341. doi: 10.4061/2011/809341.
- Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793–803. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
- Aoki Y, Belin R.M., Clickner R., Jeffries R., Phillips L., Mahaffey K.R. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*. 2007;17(12):1211–1223. doi: 10.1089/thy.2006.0235.
- Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
- Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99(1):39–51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
- Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M., McNamara P., Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8):1386–1388. doi: 10.1001/archinte.1985.00360080056006.
- Bello F., A.G. Bakari. Hypothyroidism in adults: A review and recent advances in management. *Journal of Diabetes and Endocrinology*. 2012;3(5):57–69. doi: 10.5897/jde11.017.
- Park S.M., Chatterjee V.K. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005;42(5):379–389. doi: 10.1136/jmg.2004.024158.
- Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):241–252. doi: 10.1530/EJE-14-0047.
- Park S., Jeon M.J., Song E., Oh H.S., Kim M., Kwon H., Kim T.Y. et al. Clinical features of early and late postoperative hypothyroidism after lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1317–1324. doi: 10.1210/jc.2016-3597.
- Verloop H., Louwerens M., Schoones J.W., Kievit J., Smit J.W., Dekkers O.M. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2243–2255. doi: 10.1210/jc.2012-1063.
- Tsyb A.F., Matveenko E.G., Netaiko G.B., Gorobets V.F. Radiation associated hypothyroidism (Scientific review). *Radiatsiya i risk = Radiation and risk*. 1997;10:61–83. (In Russ.) Available at: <http://radiation-and-risk.com/year1997/1/1894-4>.
- Yamada M., Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(12):683–694. doi: 10.1038/ncpendmet0995.
- Grunenwald S., Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary*. 2015;18(1):169–175. doi: 10.1007/s11102-014-0559-8.
- Rizzo L.F.L., Mana D.L., Serra H.A. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(5):394–404. Available at: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/29044016.pdf>.
- Brown R.L. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. *Target Oncol*. 2011;6(4):217–226. doi: 10.1007/s11523-011-0197-2.
- Philippou G., Koutras D.A., Piperinos G., Souvatzoglou A., Mouloupoulos S.D. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(6):573–578. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02267.x.
- Lee S.Y., Rhee C.M., Leung A.M., Braverman L.E., Brent G.A., Pearce E.N. A review: Radiographic iodinated contrast-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):376–383. doi: 10.1210/jc.2014-3292.
- Laurberg P., Andersen S., Bülow Pedersen I., Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22(1):23–38. doi: 10.2165/00002512-200522010-00002.
- Kornelius E., Chiou J.Y., Yang Y.S., Peng C.H., Lai Y.R., Huang C.N. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: A 6-year retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3372–3379. doi: 10.1210/jc.2015-2329.
- Mosher M.C. Amiodarone-induced hypothyroidism and other adverse effects. *Dimens Crit Care Nurs*. 2011;30(2):87–93. doi: 10.1097/DCC.0b013e3182052130.
- Bartolena L., Bogazzi F., Chiovato L., Hubalewska-Dydejczyk A., Links T.P., Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55–66. doi: 10.1159/000486957.
- Mir S.A., Wani A.I., Masoodi S.R., Bashir M.I., Ahmad N. Lithium toxicity and myxedema crisis in an elderly patient. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(9):654–656. doi: 10.4103/2230-8210.123558.
- Cooper D.S. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352(9):905–917. doi: 10.1056/NEJMa042972.
- Makita N., Iri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: A review and hypothesis. *Thyroid*. 2013;23(2):151–159. doi: 10.1089/thy.2012.0456.
- Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(4):194–204. doi: 10.1038/nrendo.2013.30.
- Li Y., Nishihara E., Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):102–107. doi: 10.1097/BOR.0b013e328341378c.
- Hall R., Scanlon M.F. Hypothyroidism: clinical features and complications. *Clin Endocrinol Metab*. 1979;8(1):29–38. doi: 10.1016/s0300-595x(79)80007-9.
- Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014;127(8):691–698. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.009.
- Faber J., Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front Horm Res*. 2014;43:45–56. doi: 10.1159/000360558.
- Hernando V.U., Eliana M.S. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System. *Endocrin Metab Syndr*. 2015;4(2):166. doi: 10.4172/2161-1017.1000166.
- Artantas S., Gul U., Kilic A., Guler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med*. 2009;209(2):158–161. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.021.
- Grunstein R.R., Sullivan C.E. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med*. 1988;85(6):775–779. doi: 10.1016/s0002-9343(88)80020-2.
- Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(5):609–618. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
- Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid*. 2008;18(2):141–144. doi: 10.1089/thy.2007.0266.
- Lu S., Guan Q., Liu Y., Wang H., Xu W., Li X., Fu Y., Gao L., Zhao J., Wang X. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity. *Lipids Health Dis*. 2012;11(1):17. doi: 10.1186/1476-511X-11-17.
- de Carvalho G.A., Figuera T.M. Effect of gastrointestinal disorders in autoimmune thyroid diseases. *Transl Gastrointest Cancer*. 2015;4(1):76–82. doi: 10.3978/j.issn.2224-4778.2014.07.03.
- Völzke H., Robinson D.M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(35):5530–5534. doi: 10.3748/wjg.v11.i35.5530.
- Kimmel M., Braun N., Alscher M.D. Influence of thyroid function on different kidney function tests. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(1):9–17. doi: 10.1159/000329354.
- Rhee C.K. The Interaction Between Thyroid and Kidney Disease: An Overview of the Evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(5):407–415. doi: 10.1097/MED.0000000000000275.
- Kulagina T.I., Koriakova N.V., Rodionova O.A., Vezikova N.N., Kannoeva I.I. Severe depression and rhabdomyolysis as "masks" of primary hypothyroidism: clinical cases. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(2):186–194. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.
- De Sousa A., Shrivastava A. Neurocognition and hypothyroidism: Critical points. *Ann Indian Psychiatry*. 2017;1(2):118–119. doi: 10.4103/aip.aip_26_17.
- Dugbartey A.T. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Int Med*. 1998;158(13):1413–1418. doi: 10.1001/archinte.158.13.1413.
- Esina M.M. System of reproduction in hypothyreosis. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2017;4(2):77–83. (In Russ.) doi: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83.
- Honbo K.S., van Herle A.J., Kellett K.A. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med*. 1978;64(5):782–787. doi: 10.1016/0002-9343(78)90517-x.
- Ben-Jonathan N., Hnasko R. Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocrine Reviews*. 2001;22(6):724–763. doi: 10.1210/edrv.22.6.0451.
- Collins A.B., Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):221–226. doi: 10.6133/apcn.2016.25.2.22.
- Joshi A.S., Woolf P.D. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism: a case report and review of the literature. *Pituitary*. 2005;8(2):99–103. doi: 10.1007/s11102-005-3281-8.
- Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988–1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
- O'Leary P.C., Feddema P.H., Michelangeli V.P., Leedman P.J., Chew G.T., Knuiman M. et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies

- based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol.* 2006;64(1):97–104. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02424.x.
52. Clarke N., Khabidi U.M. Optimizing treatment of hypothyroidism. *Treat Endocrinol.* 2004;3(4):217–221. doi: 10.2165/00024677-200403040-00003.
 53. Hueston W.J. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician.* 2001;64(10):1717–1724. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759078>.
 54. Todd C.H. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J.* 2009;85(1010):655–659. doi: 10.1136/pgmj.2008.077701.
 55. Gaitonde D.Y., Rowley K.D., Sweeney L.B. Hypothyroidism: An Update. *Am Fam Physician.* 2012;86(3):244–251. doi: 10.1080/20786204.2012.10874256.
 56. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
 57. Liwanpo L., Hershman J.M. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):781–792. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.006.
 58. Virili C., Antonelli A., Santaguida M.G., Benvenega S., Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev.* 2019;40(1):118–136. doi: 10.1210/er.2018-00168.
 59. Sawin C.T., Chopra D., Azizi F., Mannix J.E., Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA.* 1979;242(3):247–250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/448912>.
 60. Centanni M., Gargano L., Canettieri G., Viceconti N., Franchi A., Delle Fave G., Annibale B. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1787–1795. doi: 10.1056/NEJMoa043903.
 61. Lahner E., Virili C., Santaguida M.G., Annibale B., Centanni M. *Helicobacter pylori* infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10331–10337. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10331.
 62. Barbesino G. Drugs Affecting Thyroid Function. *Thyroid.* 2010;20(7):763–770. doi: 10.1089/thy.2010.1635.
 63. McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K., Sterman A.B., Thevathasan L., Ryan M.F. et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs in R&D.* 2016;16(1):53–68. doi: 10.1007/s40268-015-0116-6.
 64. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):93–103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x.
 65. Arafah B.M. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1743–1749. doi: 10.1056/NEJM200106073442302.
 66. Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1171–1173. doi: 10.1089/thy.2006.16.1171.
 67. Taylor J., Williams B.O., Frater J., Stott D.J., Connell J. Twice-weekly dosing for thyroxine replacement in elderly patients with primary hypothyroidism. *J Int Med Res.* 1994;22(5):273–277. doi: 10.1177/030006059402200504.

Информация об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

Килейников Денис Васильевич, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Соловьева Инна Владимировна, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Information about the authors:

Elena V. Biryukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

Denis V. Kileynikov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Inna V. Solovyeva, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей

Л.А. Руюткина✉, ORCID: 0000-0002-6762-5238, e-mail: larut@list.ru

Д.С. Руюткин, ORCID: 0000-0003-3431-5943, e-mail: dr79@mail.ru

Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр., д. 52

Резюме

Продолжающийся рост распространенности ожирения в tandem с целым рядом хронических заболеваний, каждое из которых носит характер неинфекционной эпидемии, свидетельствует о синдроме ожирения. Это одно из самых сложных и дорогостоящих заболеваний с учетом его кардиометаболического и онкологического риска, хронического прогрессирующего течения и рецидивирующего характера. Подобная ситуация диктует необходимость уточнения патогенетических подходов к проблеме, основанных на принципах раннего лечения, до дебюта коморбидных нозологий.

При многофакторности ожирения сложно выделить принципиальные направления вмешательства с целью не только снижения массы тела, но, особенно, ее стабилизации. Анализируются накопленные данные о новых звеньях патогенеза: дисфункции микробиоты и энтеро-эндокринной системы желудочно-кишечного тракта с нарушенным синтезом инкретинных гормонов, метавоспалением, периферической и центральной инсулинорезистентностью, что интегрально меняет внутриклеточный энергетический обмен через изменение активности АМФ-активируемой протеинкиназы и ассоциировано с системной воспалительной реакцией. Эти звенья объединены между собой осью: «кишечник – головной мозг – печень», объясняющей связи ожирения с множественной мультидисциплинарной патологией и обуславливающей необходимость разнонаправленных воздействий.

С позиции определения ожирения как болезни мозга с акцентом на гипоталамус дискутируется целесообразность подхода к снижению массы тела только через изменение образа жизни и проблема ускользания эффекта. Обсуждается необходимость снижения массы тела совместно с регуляцией метаболического дисбаланса. Обосновывается целесообразность комбинированного фармакологического вмешательства. Как препарат выбора рассматривается РедуксинФорте с детальным анализом его компонентов, метформина и сибутрамина, их возможностями коррекции различных звеньев патогенеза ожирения и плейотропных эффектов для достижения устойчивого метаболического контроля и снижения рисков развития осложнений.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, кардиометаболический риск, микробиота, ГПП-1, АМФ-активируемая протеинкиназа, метформин, сибутрамин

Для цитирования: Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей. *Медицинский совет.* 2020;(7):108–120. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-108-120.

Конфликт интересов. Обзор подготовлен по инициативе авторов при финансовой поддержке компании «Промомед». Спонсор не оказывал влияния на выбор исследований, анализ и интерпретацию данных.

Obesity: The Crossroads of Opinion, Knowledge, and Opportunity

Lyudmila A. Ruyatkina✉, ORCID: 0000-0002-6762-5238, e-mail: larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin, ORCID: 0000-0003-3431-5943, e-mail: dr79@mail.ru

Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

The continuing growth in the prevalence of obesity in close connection with the tandem of a number of chronic diseases, each of which is in the nature of a non-infectious epidemic, indicates an obesity syndrome. This is one of the most complex and expensive diseases, taking into account its cardio-metabolic and oncological risk, chronic progressive course and recurrent nature. Such a situation dictates the necessity to clarify the pathogenetic approaches to the problem, based on the principles of early treatment, before the debut of comorbid nosology's.

With the multifactorial nature of obesity, it is difficult to single out the principal directions of intervention with the goal of not only reducing body weight, but especially its stabilization. The accumulated data on new pathogenesis links are analyzed: dysfunctions of the microbiota and entero-endocrine system of the gastrointestinal tract with impaired incretin synthesis, meta-inflammation, peripheral and central insulin resistance, which integrally changes intracellular energy metabolism through a change in the activity of the AMP-activated protein kinase and is associated with systemic inflammatory response. These links are interconnected by the axis: "intestine – brain – liver", which explains the relationship of obesity with multiple multidisciplinary pathology and reflects the necessity for multidirectional effects.

From the point of view of the definition of obesity as a brain disease, with an emphasis on the hypothalamus, the feasibility of an approach to weight loss only through lifestyle changes and the problem of the slipping effect is discussed. The necessity for weight loss is discussed along with the regulation of metabolic imbalance. The feasibility of combined pharmacological intervention is substantiated. ReduxinForte is considered as the drug of choice with a detailed analysis of its components, metformin and sibutramine, their ability to correct various parts of the pathogenesis of obesity and pleiotropic effects to achieve stable metabolic control and reduce the risks of complications.

Keywords: obesity, insulin resistance, cardio-metabolic risk, microbiota, GLP-1, AMP-activated protein kinase, metformin, sibutramine

For citation: Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Obesity: The Crossroads of Opinion, Knowledge, and Opportunity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(7):108–120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-108-120.

Conflict of interest: The review was prepared at the initiative of the authors with financial support from Promomed. The sponsor did not affect the choice of studies, analysis and interpretation of data.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире при большом числе широко обсуждаемых нозологий проблема ожирения занимает особое место, привлекая к себе практически равное внимание как медицинское, так и бытовое. И хотя ВОЗ включила ожирение в международную классификацию болезней еще в 1948 г., многие врачи считали его всего лишь особенностью физической конституции, а не в коем случае не болезнью. Во многом подобная ситуация объяснялась позицией АМА (American Medical Association), которая определила ожирение как болезнь только в 2013 г., ранее расценивая его как нарушение нормального функционирования некоторого аспекта тела, имеющего характерные признаки и симптомы, но вряд ли как заболевание [1]. Тем временем с 1975 по 2016 г. распространенность ожирения в мире утроилась [2].

Учитывая неутешительную мировую статистику по распространенности и заболеваемости ожирением [3], мировое медицинское сообщество оценивает проблему уже как синдrome, под которой понимают тандем нескольких хронических заболеваний, каждое из которых носит характер неинфекционной эпидемии, с тесным взаимодействием между их биологическими и социальными аспектами [4]. Отметим, что и среди медицинских работников распространенность избыточного веса и ожирения высока: например, в Тайване 21 и 15% соответственно [5]. Ожирение является одним из самых распространенных и дорогостоящих хронических заболеваний во всем мире. Отсутствие эффективных вариантов долгосрочного снижения веса увеличивает масштаб этой проблемы [6].

ПОПЫТКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ КАК НОЗОЛОГИИ

В подобной ситуации чрезвычайную важность приобретают биологические и медицинские аспекты проблемы, которые начинаются с определения нозологии. При этом характеристика ожирения как *избыток жировой массы тела*, сложности ее точной количественной оценки, требующей применения не широкодоступных методов (например, магнитно-резонансной томографии или двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии), мешают попыткам прийти к более конкретному определению [6]. Более того, выявлены этнические особенности накопления жира. Так, ожирение в азиатских популяциях характеризуется более высоким уровнем жира в организме и меньшей массой скелетных мышц при том же или более низком ИМТ по сравнению с Caucasians, что послужило основанием для выделения фенотипа «высокий уровень жира в организме, нормальный ИМТ и низкая мышечная масса» [7].

В определении ожирения как *хронического психосоматического заболевания, обусловленного взаимодействием многочисленных генетических факторов и факторов окружающей среды* [8], авторы подчеркивают комплексный характер проблемы, включающий психологические, медицинские, социальные, физические и экономические

аспекты. Bray G. et al. подчеркивают *хроническое рецидивирующее течение заболевания*, уточняя при этом, что масштабы ожирения и его неблагоприятных последствий соответствуют эпидемиологической модели заболевания, за исключением того, что токсическим или патологическим агентом является пища, а не микроб [9].

АМА и ВОЗ признают ожирение заболеванием, основываясь на его метаболических и гормональных особенностях, среди которых нарушение регуляции аппетита, нарушенный энергетический баланс и эндокринная дисфункция [2]. Основными факторами риска внешней среды являются потребление ультраобработанных пищевых продуктов и сидячий образ жизни. До сих пор именно изменение образа жизни (рациона питания и физической активности) считают основным в коррекции ожирения. DPP (рандомизированное клиническое исследование, РКИ) показало, что изменение образа жизни дает значимый эффект по снижению массы тела и дебютов сахарного диабета 2-го типа (СД2) [10]. Однако особой проблемой является сложность удержания достигнутого снижения массы тела. Впоследствии, при продолжении этого РКИ в DPPOS, через 15 лет наблюдения восстановление массы тела в группе образа жизни и длительная ее потеря с метформином привели к почти одинаковому результату в этих двух группах по сравнению с исходной группой плацебо [11].

Безусловно, *ожирение можно рассматривать как избыточное поступление калорий с последующей гипертрофией и гиперплазией адипоцитов*, соответственно, снижением чувствительности к инсулину, повышенным липолизом с увеличением концентрации СЖК и провоспалительных цитокинов, что результирует в липоглюкозотоксичность. По сути, в таком варианте, отталкиваясь от передания, мы рассматриваем уже исходы формирования процесса, морфологические (накопление жировой массы и ее генерализованную эктопию в различные органы и ткани: печень, сердце, поджелудочную железу и мышцы) с развитием метаболических нарушений [12, с. 277–304].

Избыточное накопление жира в брюшной полости и печени (неалкогольная жировая болезнь печени) тесно связано с ухудшением прогноза по лидирующей заболеваемости и смертности, а именно с кардиометаболическим риском (КМР) [7]. Под КМР понимают повышенную склонность к сердечно-сосудистым заболеваниям, ССЗ (инсульт, инфаркт миокарда и заболевания периферических артерий) и обменным нарушениям, таким как СД2 [13]. По сути, концепция КМР акцентирует прогностическую роль метаболического синдрома (МС) с акцентом на инсулинорезистентность (ИР) [14]. По данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ЭССЕ-РФ)», при увеличении распространенности ожирения выявлена его тесная ассоциация с повышенным уровнем глюкозы, нарушениями липидного обмена и особенно сильно с артериальной гипертензией; при этом четких географических отличий не выявлено, этнические не оценивались [15]. Подобный подход, основанный на результатах популяционных исследований и РКИ, акцентируется на определении *ожирения как хрони-*

ческого мультифакторного гетерогенного заболевания, характеризующегося широкой распространенностью, прогрессирующим ростом заболеваемости, кардиометаболическим риском [16].

Перераспределение жира от подкожных депо к внутрибрюшному, тесно ассоциированное с развитием параметров МС, происходит в течение всей жизни и связано также со старением. Отсутствие тесных ассоциаций, в том числе этнических и метаболических, между ИМТ как сурrogатным показателем избытка массы тела и КМР привело к уточнению классификации ожирения с помощью введения его стадий на основании уже имеющихся осложнений, их количества и выраженности [17]. Повышенное внимание при диагностике ожирения и оценке КМР уделяется окружности талии, поскольку увеличение этого показателя выше нормальных значений является маркером наличия висцерального ожирения и, следовательно, развития ИР и других компонентов МС. При этом остаются неясными патогенетические пути запуска процесса ожирения и его хронизации с четкой тенденцией к прогрессированию.

РАЗМЫШЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ

Последние годы значительно углубились представления о патогенезе ожирения. Позиция Endocrine Society Scientific Statement (2017) такова, что попытка интеграции молекулярных и генетических факторов, особенностей развития, поведения и влияния окружающей среды представляет существенную проблему, препятствуя всестороннему пониманию патогенеза ожирения. Патогенетическое определение ожирения должно включать данные о нейробиологии пищевого поведения, психологии пищевого вознаграждения, метаболическом воздействии конкретных питательных веществ и изменении физической активности, а также данные генетики, эпигенетики и биологии развития, имеющих отношение к контролю энергетического баланса, и влияние воздействия переменных факторов окружающей среды, начиная от химических веществ, разрушающих эндокринную систему, и заканчивая социально-экономическими факторами [6]. Авторы подчеркивают, что при анализе этой информации также следует помнить ключевой вопрос: факторы, вызывающие ожирение в эксперименте, аналогично ли действуют у человека? И самое главное: важны убедительные доказательства не только патогенеза накопления, но и поддержания избыточной массы жира в организме. Именно последнее обстоятельство серьезно препятствует эффективному лечению ожирения и объясняет длительность этого процесса.

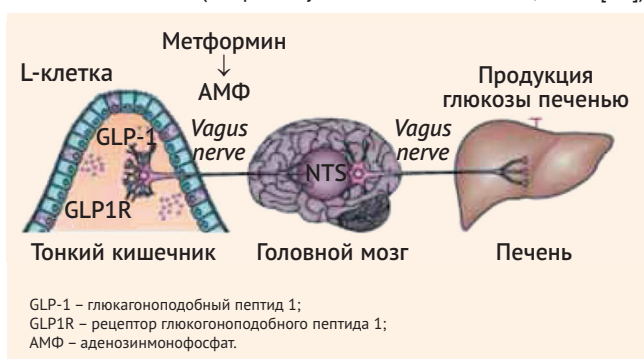
В процессе осознания новых данных о механизмах формирования ожирения постепенно складывается концепция неизбежности медикаментозного либо хирургического вмешательства. Так, Ochner C.N. et al. (2015) считают, что при лечении ожирения простых рекомендаций по изменению образа жизни недостаточно, поскольку при ограничении калоража включаются сформировавшиеся биологические механизмы адаптации к избыточной массе тела, стимулируя аппетит [18]. С этим согласуется мнение Sinclair P. et al. (2018), определяющих *ожирение*

как *хроническое подкорковое заболевание головного мозга*, поскольку в его этиологии присутствует важный нейрофизиологический компонент вследствие изменений в функционировании областей мозга, контролирующих прием пищи и вознаграждение [19].

В дискуссии на Medscape у лиц с ожирением подчеркивается наличие функционального дефицита многих гормонов, которые должны повышаться после еды; рецепторы этих гормонов находятся в мозге, а кишечник передает сообщения о сытости в мозг через блуждающий нерв [20]. Это представление интерпретирует ось: «кишечник – головной мозг – печень» (gut – brain – liver) (рис. 1) [21], схематически отражая предложение «внедрить мультимодальную стратегию лечения, которая может включать использование медикаментов, блокаду блуждающего нерва или хирургическое вмешательство в зависимости от ситуации, вместо того чтобы просто настаивать на диете» [18].

● **Рисунок 1.** Представление об оси «желудочно-кишечный тракт – головной мозг – печень» (адаптировано по Foretz M. et Viollet B., 2015 [21])

● **Figure 1.** The concept of the axis of the gastrointestinal tract – brain – liver (adapted by Foretz M. et Viollet B., 2015 [21])



В регуляции оси важную роль играет кишечная микробиота [22]. В толстой кишке здорового человека доминирующий тип микробиоты, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, вырабатывают короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), которые влияют на энергетический гомеостаз и регулируют метаболизм глюкозы и липидов в различных тканях. Кроме того, свободные КЖК могут пересекать гематоэнцефалический барьер и оказывать на мозг различные физиологические эффекты. Среди них контроль высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) инкретинов («гормонов сытости»): холецистокинина, глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и пептида YY; также воздействие на экспрессию аноректических нейропептидов: проопиомеланокортина (ПОМС), нейропептида Y (NPY) и других в орексигенных нейронах гипоталамуса [23]. Грелин, «гормон голода», секретируется в ЖКТ и регулирует аппетит, связываясь с рецепторами в гипоталамусе. Лептин, секретируемый адипоцитами гормон, противостоит действию грелина и регулирует расход энергии также через рецепторы в гипоталамусе. Полиморфизмы генов, кодирующих эти два гормональных рецептора, коррелируют с ожирением и СД2 [24].

Кроме того, активация гипоталамо-гипофизарно-адрено-кортикальной оси может вызывать изменения в кишечной флоре и кишечном эпителии [24]. В целом связь оси кишечника с мозгом двунаправленная и важна для поддержания метаболического гомеостаза.

Получены данные о том, что микробиота ЖКТ является детерминантой развития не только ожирения, но и его метаболического профиля [25]. Принципиально важно, что микробиота обладает также антиинфекционной и иммуномодулирующей активностью. Поэтому метаболические расстройства через эти механизмы тесно связаны с системным воспалением, ожирением, ИР и дислипидемией, что имеет глубокие последствия для здоровья, учитывая рост ожирения и МС [26]. Показано, что абerrантная микробиота кишечника, наиболее значимыми характеристиками которой является истощение рода *Clostridium* и бактерии *A. muciniphila*, встречается уже у лиц с предиабетом, предшественнике СД2 и ССЗ. Allin K.H. et al. в 2018 г. сформулировали «общую гипотезу» о потенциальной роли абerrантной микробиоты кишечника в предрасположенности к спектру хронических заболеваний [27].

Состояние микробиоты тесно связано с функциональной активностью энтероэндокринной системы ЖКТ. Компоненты диеты вместе с продуктами, ферментированными микробиотой, активируют энтероэндокринную систему. Наиболее изучен инкретин ГПП-1 [28]. У здоровых людей он высвобождается в основном после приема пищи, особенно богатой жирами и белками, и в течение 90 мин после физической активности. ГПП-1 оказывает целый спектр краткосрочных и долгосрочных эффектов. Он стимулирует выработку инсулина β -клетками, блокирует высвобождение глюкагона α -клетками островков Лангерганса, замедляет опорожнение желудка, улучшает толерантность к глюкозе, подавляет аппетит через рецепторы в гипоталамусе и миндалинах мозга, увеличивает массу β -клеток, защищая их от глюколипотоксичности и апоптоза. Также ГПП-1 регулирует физиологию кости, обладает противовоспалительными свойствами и модулирующими сердечно-сосудистыми эффектами.

Другим важным источником эндогенного ГПП-1 являются нейроны мозга, где он действует как нейромедиатор. Центральная продукция ГПП-1 представляется существенной, поскольку предполагается, что периферический ГПП-1 не способен преодолевать гематоэнцефалический барьер. Помимо сытости, передача сигналов по ЦНС является ключевым фактором нейропротекции, чувствительности к инсулину и метаболизма глюкозы [28]. Показано, что ГПП-1 синтезируется также α -клетками островков Лангерганса, проявляя свойства инкретина и оказывая инсулино- и глюкагонотропные эффекты локально [29].

Итак, эволюционно ЖКТ человека как всеядного существа развивался в тесной взаимосвязи с динамической микробиотой и сложной сезонной и региональной диетой, в результате чего образовалась прочная и гибкая система, тесно связанная между собой несколькими нейроэндокринными осями с различными органами. Ось «кишечник – головной мозг – печень» дает представление о сложности и двунаправленности этих взаимосвязей: как от

«периферии» к «центру», так и наоборот, в развитии метаболических дисфункций в комплексе с ожирением. Таким образом, адекватные стратегии лечения необходимо разрабатывать на основе знаний об этиопатогенезе заболевания, основываясь на доказательной базе.

С учетом тесной связи КМР с ожирением возникает вопрос: что является первоочередным в лечении ожирения: снижение веса как самоцель или регуляция метаболических процессов? Этот вопрос усложняется попыткой разделения ожирения на «метаболически здоровое» (МЗО) и «метаболически нездоровое» (МНО).

ВОПРОСЫ О «МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОМ» ОЖИРЕНИИ, МЕТАВОСПАЛЕНИИ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Общепринятого определения МЗО не существует; использовались разные показатели, критерии включения и/или пороговые значения для определения фенотипов метаболического ожирения с этническими, географическими, экологическими особенностями [30]. Тем не менее подходы к его выделению тесно связаны с идеологией МС [14], который диагностируют при наличии трех и более основных компонентов. МЗО определяют при наличии 0–2 компонентов МС либо при наличии инсулинорезистентности, оцененной с помощью индекса HOMA-IR [31]. В этих вариантах под МЗО понимают не метаболически здоровых, а имеющих меньше метаболических нарушений в сравнении с МС. При таком подходе около 50% людей с ожирением «метаболически здоровы», когда «здоровый» определяется как отсутствие МС (то есть его трех обязательных диагностических параметров), тогда как только около 5% метаболически здоровы, когда «здоровый» определяется как отсутствие любых компонентов МС при нормальном HOMA-IR [31].

Напомним, что суррогатное определение ИР с помощью HOMA-IR не является общепринятым диагностическим тестом. Обосновано мнение о целесообразности использования этого индекса в популяционных проспективных исследованиях, а не в клинической практике из-за его выраженной вариабельности вследствие лабильности уровней инсулина крови [14]. Однако необходимость выделения групп риска для раннего вмешательства требует более надежной диагностики ИР. Для этого предлагают новые интегральные индексы на основе комплекса углеводных, липидных и антропометрических показателей. Подобный подход тесно коррелирует с современными представлениями об активности жировой ткани (ЖТ).

В течение долгого времени ее роль недооценивалась, и ЖТ считали просто органом хранения. В настоящее время адипоциты признаны как эндокринный орган, необходимый для регуляции системного энергетического гомеостаза, а дисфункция ЖТ является центральным механизмом развития различных осложнений ожирения. При «метаболически нездоровом» ожирении (МНО) емкость накопления подкожного жирового депо, самого большого хранилища белой ЖТ, ограничена, и дальнейшая перегрузка калориями приводит к накоплению жира

в эктопических тканях и висцеральных жировых отложениях (печени, скелетных мышцах, сердце), что определяют как «липотоксичность» [32]. Чрезмерное эктопическое накопление липидов может приводить, по гипотезе расширяемости жировой ткани, к влиянию этих липидов на ИР и функцию митохондрий [33], а также к хроническому субклиническому воспалению [32], с большей степенью его выраженности в висцеральных депо белой ЖТ [34].

Установлено, что ожирение характеризуется нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, центральным и периферическим метавоспалением [16]. В отличие от классической симптоматики острого воспаления, метавоспаление, обусловленное ожирением, обладает рядом специфических особенностей и тканеспецифичностью как в жировой и мышечной ткани, так и кишечнике, поджелудочной железе, печени и головном мозге.

Не являясь классическим метаболическим органом, головной мозг осуществляет центральную регуляцию аппетита и энергозатрат в ответ на периферические метаболические сигналы, гормональные и нутриентные. В первую очередь получает и обрабатывает информацию гипоталамус. Помимо регуляции массы тела, гипоталамус координирует чувствительность к инсулину и продукцию глюкозы в печени, а также периферическую утилизацию глюкозы и секрецию инсулина. Соответственно, гипоталамическое воспаление оказывает широкий спектр негативных эффектов на периферические ткани.

Вопреки прежним представлениям об инсулиннезависимости головного мозга, периферическая ИР тесно взаимодействует с ИР центральной нервной системы. Рецепторы инсулина экспрессируются с высокой плотностью в гипоталамусе [35], где воспалительные процессы, митохондриальная дисфункция, стресс эндоплазматического ретикула тесно связаны с дефектами передачи сигналов инсулина в головном мозге (ИР), что ведет к нейро-дегенеративным нарушениям. В ядрах гипоталамуса, преимущественно вентромедиальном, высоко экспрессированы рецепторы к АМФ-активируемой протеинкиназе (АМФК; англ. AMPK), которая играет ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза как центральной нервной системы, так и периферических органов [36]. Представление об АМФК как медиаторе множественных гормональных влияний на энергетический баланс – прием пищи и расход энергии на центральном уровне – дано на рис. 2.

Отметим, что АМФК участвует в экспрессии рецепторов к конечным продуктам гликозилирования, а также интенсивности сигналов NFκB (ядерного фактора κB), ответственных за активацию воспаления и окислительных процессов в макрофагах [37]. В результате интенсивность оксидативного стресса, тесно и разнонаправленно связанного с ожирением и МС, зависит от активности АМФК [38]. Расширяя понятие ИР, эти данные согласуются с идеологией оси «кишечник – головной мозг – печень» и позволяют объединить в единый комплекс взаимосвязей и взаимодействий метаболические показатели и энергетические структуры целостного организма с последующим прогнозом дисфункции различных органов и систем при МНО. Также на уровне гипоталамуса развиваются лептино- и инсулинорезистент-

ность, что провоцирует прогрессию нарушений пищевого поведения и дальнейшее увеличение массы тела [16].

Точные механизмы, ответственные за сохранение метаболического здоровья при МЗО, не известны. На сегодняшний день не выявлены различия в факторах образа жизни (состав диеты, физическая активность и сон) между МЗО и МНО. Однако это не означает, что образ жизни не является важным регулятором метаболического здоровья, а скорее подчеркивает ограничения в оценке факторов образа жизни и определении МНО, а также вероятность генетического вклада в метаболический фенотип у людей с ожирением [31].

Несмотря на то, что лица с МЗО, в отличие с МНО, относительно защищены от хронических заболеваний, у них повышен риск развития связанных с ожирением заболеваний по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела [39]. Риск развития кардиометаболических заболеваний у лиц с ожирением напрямую связан с количеством и серьезностью метаболических нарушений. По сути, МС является прелюдией к СД2 и другим метаболическим проблемам [40]. При этом МЗО может быть промежуточным состоянием для МНО; для выяснения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования [30]. Поэтому в терапии ожирения крайне важно достижение метаболического контроля с целью снижения риска развития осложнений.

ТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ: ЦЕЛИ И ПОДХОДЫ

Снижение массы тела сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину, улучшением метаболизма липидов, устранением латентного воспаления, снижением артериального давления и, соответственно, играет важнейшую роль в профилактике ассоциированных заболеваний и снижении риска осложнений. Терапия ожирения может замедлить развитие предиабета [10] и может быть одним из ключевых факторов в лечении СД2. Так, каждый 1 кг снижения массы тела сопровождается уменьшением HbA1c на 0,1% [41]; а снижение на 10% сокращает риски развития СД2 в будущем на 80% [42]. В последних стандартах медицинской помощи больным СД2, подготовленных ADA (American Diabetes Association), пациентам с предиабетом рекомендуется снижение массы тела на 7%, поскольку этот результат доказанно снижает риск развития диабета (уровень доказательности А) [43]. Данные ТОНП (Trials of Hypertension Prevention) со средним периодом наблюдения 23 года показали долгосрочный положительный эффект преднамеренного снижения массы тела на общую смертность [44].

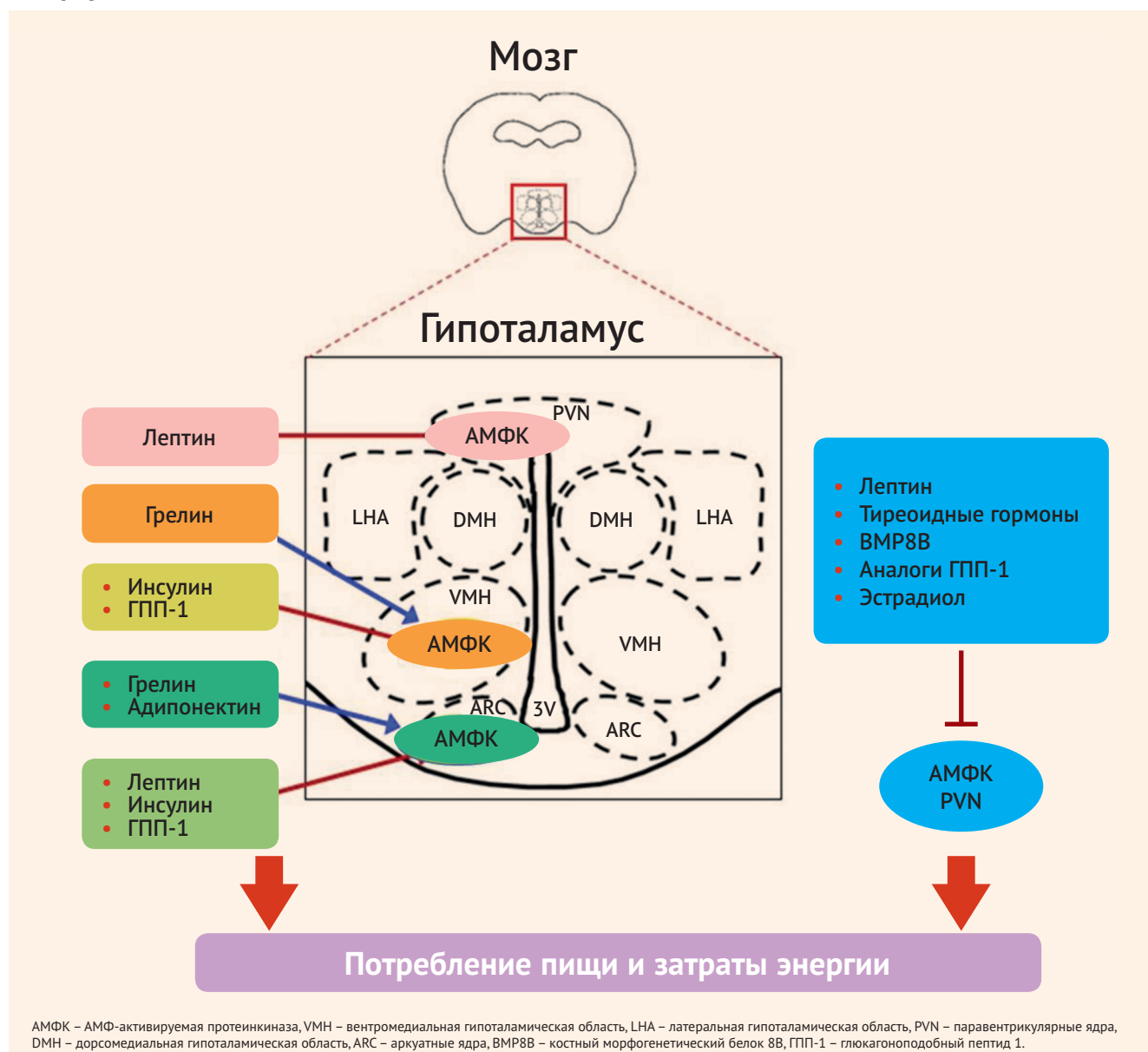
Интересны достижения бариатрической хирургии, которая находится в стадии активного накопления опыта и его анализа, однако они связаны со значительными затратами на проведение оперативного вмешательства и дальнейшее длительное наблюдение пациентов. Успех хирургического вмешательства считают следствием значительного изменения гормонального профиля кишечника, прежде всего надфизиологической секреции ГПП-1 после приема пищи [28]. В этой ситуации медикаментоз-

ная терапия привлекает особое внимание, в том числе анализ ее предыдущего опыта, как успехов, так и безопасности, что позволило сформулировать и обосновать ряд принципиально новых воззрений. Так, на основе расчетов с помощью ROC-анализа результатов POUNDS Lost (Preventing Obesity Using Novel Dietary Strategies) study [45] и Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) trial определили раннее снижение веса как предиктор его потери через 1 год [46]. По сути, была сформулирована концепция «ответчиков» и «неответчиков», которая при оценке эффективности медикаментозной терапии при одновременном контроле безопасности позволяет своевременно изменить стратегию лечения и обеспечивает индивидуальный подход.

При этом необходимо помнить о сложности и многокомпонентности патогенеза ожирения. Представление о роли центральных звеньев патогенеза ожирения определяет необходимость коррекции пищевого поведения, что облегчает изменение образа жизни с надеждой на формирование и закрепление новых пищевых привычек. Препараты только периферического действия, например орлистат, служат, по сути, «банкетной таблеткой» и не решают этой проблемы. Появились комбинированные препараты с центральным и периферическим влиянием. Все же спектр молекул, одобренных к применению, ограничен: в России, кроме орлистата, это лираглутид и сибутрамин. Однако ИР как «перекресток» практически всех патогенетических «путей» ожирения с его метаболическими, энергетическими

● **Рисунок 2.** Гипоталамическая АМФ-киназа как медиатор гормональной регуляции энергетического баланса (адаптировано по Wang B. and Cheng K.K-Y., 2018 [36])

● **Figure 2.** Hypothalamic AMPK as a Mediator of Hormonal Regulation of Energy Balance (adapted by Wang B. and Cheng K.K-Y., 2018 [36])



ми, гемодинамическими, воспалительными звеньями дополнительно привлекает внимание к метформину.

МЕТФОРМИН И ЕГО МНОГОПЛАНОВЫЕ ЭФФЕКТЫ

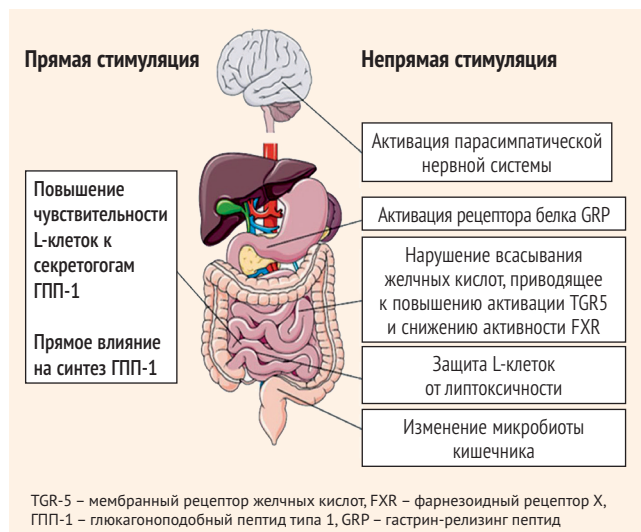
Спустя более 60 лет введения в диабетологию метформин является препаратом первой линии в терапии СД2 с потенциалом для более широкого терапевтического применения [47]. Метформин обладает рядом плейотропных эффектов, обуславливающих возможность применения препарата при МС, ожирении, стеатогепатозе, дементных расстройствах, нарушениях фертильности у мужчин и женщин. Важно, что многие из предположительных новых мишеней тесно ассоциированы с ожирением. В настоящее время в качестве показаний к метформину одобрены профилактика сахарного диабета 2-го типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.

Традиционно одним из основных механизмов действия метформина считается его влияние на ИР в печени путем подавления глюконеогенеза (эндогенной продукции глюкозы). Также препарат снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике и, возможно, улучшает поглощение и утилизацию глюкозы периферическими тканями: скелетными мышцами и жировой тканью [48]. Новые данные свидетельствуют о том, что потеря веса, связанная с метформинотерапией, обусловлена модуляцией центров регуляции аппетита гипоталамуса, изменениями в микробиоте кишечника и влиянием на процессы старения. Изучение этих путей может иметь важное значение при определении новых фармакологических мишеней для ожирения и других метаболических заболеваний, связанных со старением [49]. Считают, что потенциальное влияние метформина на гомеостаз кишечной микробиоты может способствовать лечению не только СД2, но и недиабетических заболеваний [50]. Интересно, что через влияние на эту ось объясняют способность метформина корректировать метаболические расстройства, обусловленные антипсихотическими препаратами, в том числе через активацию АМФ-киназы в гипоталамусе [22].

Сформулирована концепция подавления продукции глюкозы в печени с помощью метформина через ось «желудочно-кишечный тракт – головной мозг – печень» (gut – brain – liver) [21]. Суть концепции: метформин через активацию АМФ-киназы в *duodeni* индуцирует в энтероэндокринных К-клетках высвобождение ГПП-1, который через *p. vagus* служит триггером оси для регуляции продукции глюкозы печенью (рис. 1). Участие метформина в высвобождении ГПП-1 частично объясняет и низкую вариабельность гликемии на фоне его приема. То есть метформин оказывает прямое и косвенное влияние на увеличение содержания ГПП-1 [51], обладающего анорексигенным эффектом (рис. 3). Прямое влияние: повышение чувствительности L-клеток к секретогогам ГПП-1 (пептид YY, желчные кислоты) и активация биосинтеза ГПП-1. Косвенное влияние: активация *p. vagus*, снижение липотоксичности для энтероэндокринных клеток, ингибирование

● **Рисунок 3.** Прямое и косвенное влияние метформина на уровни ГПП-1 (адаптировано по Bahne E et al., 2016 [51])

● **Figure 3.** Direct and indirect effects of metformin on GLP-1 levels (adapted by Bahne E et al., 2016 [51])



DPP-4. Метформин снижает липотоксичность и через другой механизм: статистически значимо ингибируя CD36 – транспортер жирных кислот, он ограничивает апоптоз β-клеток [52]. Также обосновано мнение о способности препарата усиливать эффекты ГПП-1 за счет повышения к нему чувствительности тканей-мишеней [50].

Kastuyama H., Yanai H. считают, что новые классы антидиабетических лекарств, возможно, получили в РКИ хорошие результаты в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий благодаря синергетическому эффекту с метформинотерапией [48]. Эта концепция, помимо снижения уровня глюкозы в крови, включает коррекцию веса, улучшение функции гемостаза, снижение воспаления и оксидативный стресс, а также ингибирование ключевых этапов атеросклероза [53].

Так, метформин снижает уровень маркеров воспаления у пациентов с высоким КМР и восстанавливает нарушенный HDL-опосредованный отток холестерина из макрофагов. Чрезмерное отложение холестерина в макрофагах играет ключевую роль в формировании атеросклеротических бляшек; таким образом, удаление избытка холестерина из макрофагов может ослаблять и даже вызывать регресс атеросклероза [54]. Метформин также подавляет поляризацию макрофагов и активирует АМФК, которая, в свою очередь, снижает экспрессию рецепторов к конечным продуктам гликозилирования (RAGE), а также интенсивность сигналов NFκB, ответственных за активацию воспаления и окислительных процессов в макрофагах [55].

Важной точкой приложения действия метформина является ЖКТ, где препарат способен изменять не только всасывание глюкозы, но и микрофлору кишечника. С учетом тесной связи микробиоты с ожирением и СД2 сформулирована концепция «метаболической инфекции», в соответствии с которой микрофлора способствует развитию воспалительных процессов в жировой ткани. Метформин изменяет состав кишечной микробиоты, уси-

ливая рост некоторых бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia spp.* или *Lactobacillus*, и путем снижения уровня некоторых других, таких как *Intestinibacter*. Исследования *in vitro* также продемонстрировали прямое действие метформина на рост *A. muciniphila* и *Bifidobacterium adolescentis* [56]. Модулируя микробиоту и вследствие этого регулируя Т-клеточный и цитокиновый механизмы, препарат снижает ИР и субклиническое воспаление [52]. Показано влияние метформина на мета-воспаление, в том числе нейровоспаление [57].

Особый интерес представляют исследования таких эффектов метформина, как нейропротекция и нейрорегуляция. Действие метформина на функциональное состояние нейронов может осуществляться как через АМФК-зависимые, так и через независимые от АМФК сигнальные каскады. Метформин через инсулиновую и моноаминергическую систему регулирует функционирование нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма [58]. В гипоталамических нейронах метформин повышает уровень анорексигенных и снижает уровень орексигенных факторов, таким образом нормализуя пищевое поведение [59]. Работы последних лет говорят о способности метформина проникать через гематоэнцефалический барьер в терапевтически значимых концентрациях [60]. Поэтому одним из механизмов нейропротекции можно считать как инкретинстимулирующие свойства метформина в отношении L-клеток, так и экспрессию генов рецепторов к инкретинам. В рамках оси «кишечник – головной мозг – печень» метформин через стимуляцию энтероэндокринных клеток, опосредованно через холинергические связи в ЦНС регулирует глюконеогенез [52].

Метформин оказывает плеiotропное действие на различные молекулярные и клеточные пути, способствующие старению, без индукции гипогликемии. Однако для использования метформина в качестве антивозрастного препарата необходимо проведение правильно спланированных РКИ [61]. Если стартовавшее в США исследование «Ориентация на старение с метформином» (TAME) продемонстрирует, что метформин модулирует старение и ассоциированные с ним болезни, помимо изолированного воздействия на диабет, это проложит путь для разработки лекарств следующего поколения, которые непосредственно направлены на биологию старения [62].

Метформин также является сильным антипролиферативным и противораковым средством [63]. Исследования культуры раковых клеток *in vivo* и *in vitro* показывают, что метформин индуцирует как АМФК-зависимые, так и АМФК-независимые гены (пути), которые приводят к ингибированию роста и миграции раковых клеток и индукции апоптоза [64]. Продолжаются исследования для выяснения ряда вопросов: специфичности к раковым клеткам и терапевтического дозирования метформина, эффективности комбинированных терапевтических подходов, профилактики у лиц без диабета и других болезнях [63].

В плане коррекции КМР интересны данные по изучению влияния метформина на его параметры у лиц с ожирением без СД. Так, в метаанализе РКИ в базах данных PubMed, Embase и Cochrane [65] было показано, что метформин ока-

зывал значительное влияние на общий холестерин (среднее изменение – 6,57 мг/дл; 95% ДИ 3,47–9,66; $p = 0,000$) и ЛПНП-с (среднее изменение – 4,69 мг/дл; 95% ДИ 2,00–7,38; $p = 0,001$). Кроме того, метформин может снижать уровни триглицеридов у женщин с СПКЯ без СД2. На основе метаанализа 28 РКИ в этих же базах данных было выявлено значимое снижение систолического артериального давления у лиц без СД2, особенно у имевших ожирение или нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) [66].

Итак, согласно современным данным, метформин способен влиять на целый ряд патогенетических звеньев МС и ожирения. Назначение метформина *клинически значимо для метаболического здоровья*, но минимальная динамика снижения веса на его фоне (1–5 кг в год) не позволяет использовать препарат в качестве монотерапии для лечения ожирения. Метформин может быть рекомендован в качестве комбинированной терапии с другими препаратами, зарегистрированными для снижения массы тела [67]; оптимально – вместе с препаратом центрального действия.

СИБУТРАМИН: О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРЕПАРАТА

Сибутрамин – препарат центрального действия с более чем 20-летним опытом применения. Влияя на аппетит, потребление пищи и расход энергии путем ингибирования обратного захвата прежде всего норадреналина, а также серотонина и, в меньшей степени, дофамина, препарат интегрально контролирует энергетический гомеостаз – ключевой фактор снижения веса [68]. Препарат оказывает влияние на структуры центральной нервной системы, задействованные в регуляции как гомеостатического, так и гедонистического контроля энергообмена.

Снижение потребления энергии вследствие фармакотерапии сибутрамином 10 мг/чел/день составляет 400–600 ккал ежедневно [69]. Это результирует в достоверное уменьшение антропометрических параметров, жировой массы, липидных показателей при снижении САД и ДАД, повышение ЧСС при этом незначимо. Терапия ожирения крайне важна также при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС), поскольку оба этих фактора повышают КМР. Показано, что в результате 24-недельного приема сибутрамина (10–15 мг/день) в сочетании с редуцированной диетой (минус 600 ккал) и физической нагрузкой (≥ 30 минут быстрой ходьбы в день) значительно улучшились метаболические показатели и параметры состава тела. Снижение ИР авторы связывают также с уменьшением жира в печени и гипоксемии, обусловленной СОАС [70].

Прием сибутрамина в течение 6 месяцев обеспечивает снижение веса на 10–14 кг [71], причем четко установлено, что наибольшие результаты достигаются при длительной терапии (более 6 месяцев). Для большинства препаратов критерием стартовой эффективности является снижение массы тела не менее чем на 5% за 3 месяца применения, в противном случае лекарственное средство отменяется; лираглутид 3 мг отменяется, если за 4 месяца его применения динамика массы тела составила менее 5% от исходных значений [72]. Известно, что снижение массы тела на 5% от исходных значений улучшает мультиоргannую чувствитель-

ность к инсулину и функцию β -клеток [16]. Дальнейшее снижение веса происходит за счет висцерального жира и обеспечивает дополнительные преимущества в отношении прогноза кардиометаболических исходов.

В концептуальном обзоре в 2020 г. Chen K.Y. et al. подчеркивают, что современные проблемы фармакотерапии ожирения принципиально обусловлены борьбой с сильным эволюционным стремлением сохранить запасы калорий, что тесно связано с энергетическим дисбалансом, лежащим в основе заболевания. Поэтому стимулирование термогенеза является одним из перспективных направлений в терапии ожирения. Только недавно стало известно, что бурая жировая ткань функционирует и во взрослом возрасте [73]. Это открытие, а также возможности трансдифференциации белой жировой ткани в бежевую сделало термогенные адипоциты объектом пристального внимания исследователей как потенциальной мишени фармакотерапии ожирения. Активация бурой жировой ткани способствует окислению липидов, повышению утилизации глюкозы. Экспериментальные исследования показали, что сибутрамин повышает активность бурой жировой ткани у грызунов в 18 раз. Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса [72]. Также рекрутирование и метаболическая активация коричневых и бежевых адипоцитов тесно связаны с состоянием углеводного и жирового обмена [74].

Безопасность применения сибутрамина подробно оценена на основе повторного анализа результатов SCOUT и масштабных исследований с оценкой сердечно-сосудистых исходов при назначении сибутрамина в рутинной клинической практике [72]. В целом препарат имеет надежный профиль безопасности, поскольку не провоцирует развитие легочной гипертензии и патологии клапанного аппарата сердца в отличие от ряда других серотонинергических препаратов. В связи со спецификой механизма действия сибутрамин может вызвать умеренное повышение частоты сердечных сокращений (в среднем на 3–7 уд/мин) и артериального давления (в среднем на 2–3 мм рт. ст.). Важно применять препарат у пациентов с ожирением без декомпенсированной сердечно-сосудистой патологии согласно утвержденной инструкции.

В соответствии с этими принципами включали пациентов в наблюдательное исследование PRIMAVERA ($n = 98\,774$). По данным PRIMAVERA, прием сибутрамина (в исследовании применялся Редуксин®) характеризуется высоким уровнем ответа на терапию, что выделяет его в группе препаратов для снижения массы тела: в группе сибутрамина в течение трех месяцев снижения массы тела на 5% и более достигли 92,4% пациентов, а в течение года у 94,2% этот показатель составил 10% и более. Стоит отметить, что снижение массы тела при длительной (более шести месяцев) терапии Редуксином под контролем врача сопровождалось снижением уровня САД и ДАД (на 2,06 и 2,09 мм рт. ст. соответственно), не приводило к повышению ЧСС [75]. Помимо высокой эффективности в

снижении веса, использованию сибутрамина в качестве препарата выбора способствует отсутствие негативного влияния на качество жизни пациента и необходимости длительной титрации дозы.

МЕТФОРМИН + СИБУТРАМИН = РЕДУКСИН®ФОРТЕ

В Российской Федерации зарегистрирован комбинированный препарат Редуксин®Форте, содержащий сибутрамин (10 и 15 мг) и метформин (850 мг) в одной таблетке. В исследовании А.С. Аметова с соавт. было подтверждено потенцирующее влияние компонентов препарата Редуксин®Форте друг на друга [76]. Клинически значимого снижения веса на 5% и более за 6 месяцев терапии достигли 94% пациентов, при этом 91% пациентов удалось снизить вес на 10% и более. Снижение веса сопровождалось уменьшением окружности талии, атерогенных фракций крови, а также снижением уровня СЖК, что говорит о снижении выраженности липотоксичности и оксидативного стресса. Более того, у пациентов наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови натощак, постпрандиальной глюкозы крови и уровня гликированного гемоглобина на 12,9, 16 и 7,5% соответственно. При этом достижение нормальных значений параметров гликемии наблюдалось у 93,2% пациентов. На фоне лечения препаратом Редуксин®Форте по данным показателей суточного мониторинга артериального давления СМАД достоверно увеличилось число «dippers» до 86,3%. В целом по популяции наблюдения отмечалось некоторое снижение САД и ДАД и отсутствовали значимые изменения показателей ЧСС. Полученные результаты свидетельствовали о хорошей переносимости пациентами принимаемого препарата. Серьезных нежелательных побочных явлений зарегистрировано не было. Побочные эффекты встречались редко: преобладали сухость во рту (9%) и потливость (8%), также имели место бессонница (7%), головные боли (4%) и тошнота (3%). Все побочные эффекты носили временный характер и не требовали прекращения лечения [76].

Таким образом, применение препарата Редуксин®Форте у пациентов с ожирением на фоне нарушений углеводного обмена позволяет не только добиться значимого снижения массы тела, в том числе за счет уменьшения количества висцерального жира, но и одновременно воздействовать на основные патогенетические звенья формирования и прогрессирования патологических процессов, связанных с ожирением: повышение чувствительности рецепторов к инсулину, а значит, снижение гиперинсулинемии, улучшение показателей липидного обмена, а значит, снижение эффекта липотоксичности, уменьшение гипергликемии и, следовательно, глюкозотоксичности. В результате обеспечивается интенсификация метаболического контроля и повышается эффективность терапии в целом. Широкий спектр плеiotропных эффектов метформина, а также положительное влияние снижения веса на состояние органов и тканей способствуют повышению безопасности лечения препаратом Редуксин®Форте. Схематично потенциальные точки приложения эффектов применения комбинации метформина с сибутрамином представлены на рис. 4.

● **Рисунок 4.** Потенциальные системные эффекты комбинации сибутрамина и метформина

● **Figure 4.** Potential systemic effects of a combination of sibutramine and metformin



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность ожирения с признаками синдрома, определяющая его коморбидный характер, диктует необходимость уточнения принципов и вариантов не только лечения, но и профилактики. В процессе активного изучения многокомпонентный патогенез ожирения с важной ролью различных отделов головного мозга определяет целесообразность комбинации фармакотерапии и вмешательства в образ жизни. При этом следует сосредоточиться на коррекции метаболических отклонений, тесно связанных с ожирением. Этот медицинский и социально-экономический запрос реализуется изменением инструкций у ряда препаратов с акцентом на более раннее их применение, до развития разнообразных метаболических заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и сахарного диабета 2-го типа. Данным принципам отвечает комбинированный препарат Редуксин®Форте. С одной стороны, разнонаправленное действие метформина и сибутрамина, с другой – пересекающиеся плейотропные эффекты обеспечивают потенцирование действия компонентов и достижение конечных точек терапии ожирения – устойчивого метаболического контроля, снижения рисков развития осложнений, повышения качества жизни.

Поступила / Received 07.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2020
Принята в печать / Accepted 22.04.2020

Список литературы

1. Frellick M. AMA declares obesity a disease. *Medscape Medical News*. 2013. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/806566>.
2. Aguilera C., Labbé T., Busquets J., Venegas P., Neira C., Valenzuela A. Obesity: risk factor or primary disease? *Rev Med Chil*. 2019;147(4):470–474. doi: 10.4067/S0034-98872019000400470.
3. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
4. Spoer B., Fullilove R. Obesity: a syndemics perspective. *Clin Obes*. 2016;6(3):171–174. doi: 10.1111/cob.12141.
5. Yeh T.L., Chen H.H., Chiu H.H., Chiu Y.H., Hwang L.C., Wu S.L. Morbidity associated with overweight and obesity in health personnel: a 10-year retrospective of hospital-based cohort study in Taiwan. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:267–274. doi: 10.2147/DMSO.S193434.
6. Schwartz M.W., Seeley R.J., Zeltser L.M., Drewnowski A., Ravussin E., Redman L.M. et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2017;38(4):267–296. doi: 10.1210/er.2017-00111.
7. Misra A., Jayawardena R., Anoop S. Obesity in South Asia: Phenotype, Morbidities, and Mitigation. *Curr Obes Rep*. 2019;8(1):43–52. doi: 10.1007/s13679-019-0328-0.
8. McIntyre A. Burden of illness review of obesity: are the true costs realised? *RSPH*. 1998;118(2):76–84. doi: 10.1177/146642409811800207.
9. Bray G., Kim K.K., Wilding J.P.H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715–723. doi: 10.1111/obr.12551.
10. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A. 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.
11. Diabetes Prevention Program Research Group; Nathan D.M., Barrett-Connor E., Crandall J.P., Edelstein S.L., Goldberg R.B., Horton E.S. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866–875. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
12. Yazıcı D., Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. In: Engin A., Engin A. (eds.) *Obesity and Lipotoxicity. Advanced Experimental Medicine and Biology*; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_12.
13. Bodhini D., Mohan V. Mediators of insulin resistance & cardiometabolic risk: Newer insights. *Indian J Med Res*. 2018;148(2):127–129. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_969_18.
14. Руткина Л.А., Руткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–33. doi: 10.14341/omet10082.
15. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(123–130). doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
16. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3–17. doi: 10.14341/omet12218.
17. Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I., Einhorn D., Dagogo-Jack S., Einhorn D. et al.; AACE Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014;20(9):977–989. doi: 10.4158/EP14280.PS.
18. Ochner C.N., Tsai A.G., Kushner R.F., Wadden T.A. Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):232–234. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00009-1.
19. Sinclair P., Docherty N., le Roux C.W. Metabolic Effects of Bariatric Surgery. *Clin Chem*. 2018;64(1):72–81. doi: 10.1373/clinchem.2017.272336.
20. Nainggolan L. Obesity as a "Brain Disease," a Driver for New Therapies. *22nd European Congress on Obesity*. 2015. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/844410>.
21. Foretz M., Viollet B. Therapy: Metformin takes a new route to clinical efficacy. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):390–392. doi: 10.1038/nrendo.2015.85.
22. Luo C., Wang X., Huang H., Mao X., Zhou H., Liu Z. Effect of Metformin on Antipsychotic-Induced Metabolic Dysfunction: The Potential Role of Gut-Brain Axis. *Front Pharmacol*. 2019;10:371. doi: 10.3389/fphar.2019.00371.
23. Bauer P.V., Hamr S.C., Duca F.A. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(4):737–755. doi: 10.1007/s00018-015-2083-z.
24. Petra A.I., Panagiotidou S., Hatzigeorgaki E., Stewart J. M., Conti P., Theoharides T.C. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther*. 2015;37(5):984–995. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002.

25. Волкова Н.И., Ганенко Л.А., Головин С.Н. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля (часть II). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):391–396. doi: 10.14300/mnnc.2019.14098.
26. Hills R.D.Jr., Pontefract B.A., Mishon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. doi: 10.3390/nu11071613.
27. Allin K.H., Tremaroli V., Caesar R., Jensen B.A.H., Damgaard M.T.F., Bahl M.I. et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810–820. doi: 10.1007/s00125-018-4550-1.
28. Paternoster S., Falasca M. Dissecting the Physiology and Pathophysiology of Glucagon-Like Peptide-1. *Front Endocrinol*. 2018;9:584. doi: 10.3389/fendo.2018.00584.
29. Fava G.E., Dong E.W., Wu H. Intra-islet glucagon-like peptide 1. *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1651–1658. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.016.
30. Liu C., Wang C., Guan S., Liu H., Wu X., Zhang Z. et al. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *Obes Facts*. 2019;12(1):78–90. doi: 10.1159/000495852.
31. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3978–3989. doi: 10.1172/JCI129186.
32. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
33. Brøns C., Grønnet L.G. Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: a causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R67–R78. doi: 10.1530/EJE-16-0488.
34. Hwang I., Kim J.B. Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):752–762. doi: 10.4093/dmj.2019.0174.
35. Cetinkalp S., Simsir I.Y., Ertek S. Insulin resistance in brain and possible therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):553–564. doi: 10.2174/1570161112999140206130426.
36. Wang B., Cheng K.K. Hypothalamic AMPK as a Mediator of Hormonal Regulation of Energy Balance. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3552. doi: 10.3390/ijms19113552.
37. Zhou Z., Tang Y., Jin X., Chen C., Lu Y., Liu L., Shen C. Metformin Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages Partly through AMPK Activation and RAGE/NFκB Pathway Suppression. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4847812. doi: 10.1155/2016/4847812.
38. Youn J.Y., Siu K.L., Lob H.E., Itani H., Harrison D.G., Cai H. Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. *Diabetes*. 2014;63(7):2344–2355. doi: 10.2337/db13-0719.
39. Филатова Г.А., Дзюко Т.И., Гришина Т.И. Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2018;7(1):58–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-spornye-voprosy-opredelyayushchie-metabolicheskoe-zdorovie>.
40. Ye J., Kraegen T. Insulin resistance: central and peripheral mechanisms. The 2007 Stock Conference Report. *Obes Rev*. 2008;9(1):30–34. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00402.x.
41. Gummesson A., Nyman E., Knutsson M., Karpefors M. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1295–1305. doi: 10.1111/dom.12971.
42. 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.
43. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S51–S54. doi: 10.2337/dc18-S005.
44. Cook R.N., Appel L.J., Whelton P.K. Weight change and mortality: Long-term results from the trials of hypertension prevention. *J Clin Hypertens*. 2018;20(12):1666–1673. doi: 10.1111/jch.13418.
45. Thomas D.M., Ionescu A.E., Martin C.K., Heymsfield S.B., Marshall K., Bodrato V.E. et al. Predicting successful long-term weight loss from short-term weight-loss outcomes: new insights from a dynamic energy balance model (the POUNDS Lost study). *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):449–454. doi: 10.3945/ajcn.114.091520.
46. Finer N. Predicting therapeutic weight loss. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):419–420. doi: 10.3945/ajcn.114.106195.
47. Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566–1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
48. Kastuyama H., Yanai H. Does Metformin Assist New Anti-Diabetic Drugs to Succeed? *J Clin Med Res*. 2019;11(2):151–155. doi: 10.14740/jocmr3706.
49. Yerevanian A., Soukas A.A. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):156–164. doi: 10.1007/s13679-019-00353-3.
50. Ma W., Chen J., Meng Y., Yang J., Cui Q., Zhou Y. Metformin Alters Gut Microbiota of Healthy Mice: Implication for Its Potential Role in Gut Microbiota Homeostasis. *Front Microbiol*. 2018;9:1336. doi: 10.3389/fmicb.2018.01336.
51. Bahne E., Hansen M., Brønden A., Sonne D.P., Vilsbøll T., Knop F.K. Involvement of Glucagon-like Peptide-1 in the Glucose-lowering effect of Metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):955–961. doi: 10.1111/dom.12697.
52. Рутякина Л.А., Рутякин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(3):210–219. doi: 10.14341/DM2003458-64.
53. Zilov A.V., Abdelaziz S.I., AlShammery A., Al Zaharani A., Amir A., Assaad Khalil S.H. 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.
54. Luo F., Guo Y., Ruan G., Li X. Metformin promotes cholesterol efflux in macrophages by up-regulating FGF21 expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism. *Lipids Health Dis*. 2016;15:109. doi: 10.1186/s12944-016-0281-9.
55. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L., Li Q., Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;461:256–264. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.025.
56. Rodriguez J., Hiel S., Delzenne N.M. Metformin: old friend, new ways of action-implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(4):294–301. doi: 10.1097/MCO.0000000000000488.
57. Ha J.-S., Yeom Y.-S., Jang J.-H., Kim Y.-H., Im J.I., Kim I.S., Yang S.-J. Anti-inflammatory Effects of Metformin on Neuro-inflammation and NLRP3 Inflammasome Activation in BV-2 Microglial Cells. *Biomed Sci Lett*. 2019;25(1):92–98. doi: 10.15616/bsl.2019.25.1.92.
58. Johanns M., Lai Y.C., Hsu M.F., Jacobs R., Vertommen D., Van Sande J. et al. AMPK antagonizes hepatic glucagon-stimulated cyclic AMP signalling via phosphorylation-induced activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 4B. *Nat Commun*. 2016;7:10856. doi: 10.1038/ncomms10856.
59. Шпаков А.О., Деркач К.В. Молекулярные механизмы влияния метформина на функциональную активность нейронов мозга. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017;103(5):504–517. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29404783>.
60. Moreira P.I. Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Ann Transl Med*. 2014;2(6):54. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10.
61. Piskovatska V., Stefanyshyn N., Storey K.B., Vaiserman A.M., Lushchak O. Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence. *Biogerontology*. 2019;20(1):33–48. doi: 10.1007/s10522-018-9773-5.
62. Barzilai N., Randall J.P., Kritchevsky S.B., Espeland M.A. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab*. 2016;23(6):1060–1065. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.
63. Samuel S.M., Varghese E., Kubatka P., Triggle C.R., Büsselfeld D. Metformin: The Answer to Cancer in a Flower? Current Knowledge and Future Prospects of Metformin as an Anti-Cancer Agent in Breast Cancer. *Biomolecules*. 2019;9(12):846. doi: 10.3390/biom9120846.
64. Safe S., Nair V., Karki K. Metformin-induced anticancer activities: recent insights. *Biol Chem*. 2018;399(4):321–335. doi: 10.1515/hsz-2017-0271.
65. Weng S., Luo Y., Zhang Z., Su X., Peng D. Effects of metformin on blood lipid profiles in nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2020;67(2):305–317. doi: 10.1007/s12020-020-02190-y.
66. Zhou L., Liu H., Wen X., Peng Y., Tian Y., Zhao L. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2017;35(1):18–26. doi: 10.1097/HJH.0000000000001119.
67. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):323–329. doi: 10.1097/MED.0000000000000095.
68. Araújo J.R., Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2012;10(1):49–52. doi: 10.2174/157015912799362788.
69. Stritecka H., Hlubik P., Hlubik J. Targeted weight reduction using sibutramine. *Translational biomedicine*. 2010;1(3:1). Available at: <https://www.transbiomedicine.com/translational-biomedicine/targeted-weight-reduction-using-sibutramine.pdf>.
70. Phillips C.L., Yee B.J., Trenell M.I., Magnussen J.S., Wang D., Banerjee D. et al. Changes in regional adiposity and cardio-metabolic function following a weight loss program with sibutramine in obese men with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(5):416–421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762711/>.
71. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Ertorer E., Tanaci N., Bascil Tutuncu N., Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4(1):49–55. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00181.x.
72. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):18–24. doi: 10.14341/OMET2015318-24.
73. Chen K.Y., Brychta R.J., Abdul Sater Z., Cassimatis T.M., Cero C., Fletcher L.A. et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. *J Biol Chem*. 2020;295(7):1926–1942. doi: 10.1074/jbc.REV119.007363.
74. McGlashan J.M., Gorecki M.C., Kozłowski A.E., Thirnbek C.K., Markan K.R., Leslie K.L. et al. Central serotonergic neurons activate and recruit thermogenic brown and beige fat and regulate glucose and lipid homeostasis. *Cell Metab*. 2015;21(5):692–705. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.008.
75. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Galiya M.O. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMavera Primary Health Care Trial. *Obes Facts*. 2018;11(4):335–343. doi: 10.1159/000488880.
76. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(1):80–88. Режим доступа: http://reduxin.ru/upload/iblock/285/sovremennye_vozmojnosti.pdf.

References

1. Frellick M. AMA declares obesity a disease. *Medscape Medical News*. 2013. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/806566>.
2. Aguilera C., Labbé T., Busquets J., Venegas P., Neira C., Valenzuela A. Obesity: risk factor or primary disease? *Rev Med Chil*. 2019;147(4):470–474. doi: 10.4067/S0034-98872019000400470.
3. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
4. Spoer B., Fullilove R. Obesity: a syndemics perspective. *Clin Obes*. 2016;6(3):171–174. doi: 10.1111/cob.12141.
5. Yeh T.L., Chen H.H., Chiu H.H., Chiu Y.H., Hwang L.C., Wu S.L. Morbidity associated with overweight and obesity in health personnel: a 10-year retrospective of hospital-based cohort study in Taiwan. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:267–274. doi: 10.2147/DMSO.S193434.
6. Schwartz M.W., Seeley R.J., Zeltser L.M., Drewnowski A., Ravussin E., Redman L.M. et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2017;38(4):267–296. doi: 10.1210/er.2017-00111.
7. Misra A., Jayawardena R., Anoop S. Obesity in South Asia: Phenotype, Morbidities, and Mitigation. *Curr Obes Rep*. 2019;8(1): 43–52. doi: 10.1007/s13679-019-0328-0.
8. McIntyre A. Burden of illness review of obesity: are the true costs realised? *RSPH*. 1998;118(2):76–84. doi: 10.1177/146642409811800207.
9. Bray G., Kim K.K., Wilding J.P.H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715–723. doi: 10.1111/obr.12551.
10. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A. 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.
11. Diabetes Prevention Program Research Group; Nathan D.M., Barrett-Connor E., Crandall J.P., Edelstein S. L., Goldberg R.B., Horton E.S. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866–875. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
12. Yazıcı D., Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. In: Engin A., Engin A. (eds.) *Obesity and Lipotoxicity. Advanced Experimental Medicine and Biology*; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_12.
13. Bodhini D., Mohan V. Mediators of insulin resistance & cardiometabolic risk: Newer insights. *Indian J Med Res*. 2018;148(2):127–129. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_969_18.
14. Ruyatkina L.A., Ruyatkina D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):27–33. doi: 10.14341/omet10082.
15. Balanova Y.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Muromtseva G.A. et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;6(1):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
16. Romantsova T.R., Sych Y.P. Immunometabolism and metaflammation in obesity. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):3–17. doi: 10.14341/omet12218.
17. Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I., Einhorn D., Dagogo-Jack S., Einhorn D. et al. AACE Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014;20(9):977–989. doi: 10.4158/EP14280.PS.
18. Ochner C.N., Tsai A.G., Kushner R.F., Wadden T.A. Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):232–234. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00009-1.
19. Sinclair P., Docherty N., le Roux C.W. Metabolic Effects of Bariatric Surgery. *Clin Chem*. 2018;64(1):72–81. doi: 10.1373/clinchem.2017.272336.
20. Nainggolan L. Obesity as a "Brain Disease," a Driver for New Therapies. *22nd European Congress on Obesity*. 2015. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/844410>.
21. Foretz M., Viollet B. Therapy: Metformin takes a new route to clinical efficacy. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):390–392. doi: 10.1038/nrendo.2015.85.
22. Luo C., Wang X., Huang H., Mao X., Zhou H., Liu Z. Effect of Metformin on Antipsychotic-Induced Metabolic Dysfunction: The Potential Role of Gut-Brain Axis. *Front Pharmacol*. 2019;10:371. doi: 10.3389/fphar.2019.00371.
23. Petra A.I., Panagiotidou S., Hatzigelaki E., Stewart J. M., Conti P., Theoharides T.C. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther*. 2015;37(5):984–995. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002.
24. Petra A.I., Panagiotidou S., Hatzigelaki E., Stewart J. M., Conti P., Theoharides T.C. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther*. 2015;37(5):984–995. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002.
25. Volkova N.I., Ganenko L.A., Golovin S.N. The role of gut microbiota in the development of obesity and its metabolic profile (Part II). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of the North Caucasus*. 2019;14(2):391–396. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2019.14098.
26. Hills R.D.Jr., Pontefract B.A., Mishcon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. doi: 10.3390/nu11071613.
27. Allin K.H., Tremaroli V., Caesar R., Jensen B.A.H., Damgaard M.T.F., Bahl M.I. et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810–820. doi: 10.1007/s00125-018-4550-1.
28. Paternoster S., Falasca M. Dissecting the Physiology and Pathophysiology of Glucagon-Like Peptide-1. *Front Endocrinol*. 2018;9:584. doi: 10.3389/fendo.2018.00584.
29. Fava G.E., Dong E.W., Wu H. Intra-islet glucagon-like peptide 1. *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1651–1658. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.016.
30. Liu C., Wang C., Guan S., Liu H., Wu X., Zhang Z. et al. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *Obes Facts*. 2019;12(1):78–90. doi: 10.1159/000495852.
31. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3978–3989. doi: 10.1172/JCI129186.
32. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
33. Brøns C., Grønnet L.G. Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: a causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R67–R78. doi: 10.1530/EJE-16-0488.
34. Hwang I., Kim J.B. Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):752–762. doi: 10.4093/dmj.2019.0174.
35. Cetinkalp S., Simsir I.Y., Ertek S. Insulin resistance in brain and possible therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):553–564. doi: 10.2174/1570161112999140206130426.
36. Wang B., Cheng K.K. Hypothalamic AMPK as a Mediator of Hormonal Regulation of Energy Balance. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3552. doi: 10.3390/ijms19113552.
37. Zhou Z., Tang Y., Jin X., Chen C., Lu Y., Liu L., Shen C. Metformin Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages Partly through AMPK Activation and RAGE/NFκB Pathway Suppression. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4847812. doi: 10.1155/2016/4847812.
38. Youn J.Y., Siu K.L., Lob H.E., Itani H., Harrison D.G., Cai H. Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. *Diabetes*. 2014;63(7):2344–2355. doi: 10.2337/db13-0719.
39. Filatova G.A., Depuyi T.I., Yevdokimov A.I. Obesity: controversial issues that define metabolic health. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):58–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-spornye-voprosy-opredelyayuschie-metabolicheskoe-zdorovie>.
40. Ye J., Kraegen T. Insulin resistance: central and peripheral mechanisms. The 2007 Stock Conference Report. *Obes Rev*. 2008;9(1):30–34. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00402.x.
41. Gummesson A., Nyman E., Knutsson M., Karpefors M. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1295–1305. doi: 10.1111/dom.12971.
42. 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.
43. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S51–S54. doi: 10.2337/dc18-S005.
44. Cook R.N., Appel L.J., Whelton P.K. Weight change and mortality: Long-term results from the trials of hypertension prevention. *J Clin Hypertens*. 2018;20(12):1666–1673. doi: 10.1111/jch.13418.
45. Thomas D.M., Ionescu A.E., Martin C.K., Heymsfield S.B., Marshall K., Bodrato V.E. et al. Predicting successful long-term weight loss from short-term weight-loss outcomes: new insights from a dynamic energy balance model (the POUNDS Lost study). *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):449–454. doi: 10.3945/ajcn.114.091520.
46. Finer N. Predicting therapeutic weight loss. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):419–420. doi: 10.3945/ajcn.114.106195.
47. Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566–1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
48. Kastuyama H., Yanai H. Does Metformin Assist New Anti-Diabetic Drugs to Succeed? *J Clin Med Res*. 2019;11(2):151–155. doi: 10.14740/jocmr3706.

49. Yerevanian A., Soukas A.A. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep.* 2019;8(2):156–164. doi: 10.1007/s13679-019-00335-3.
50. Ma W., Chen J., Meng Y., Yang J., Cui Q., Zhou Y. Metformin Alters Gut Microbiota of Healthy Mice: Implication for Its Potential Role in Gut Microbiota Homeostasis. *Front Microbiol.* 2018;9:1336. doi: 10.3389/fmicb.2018.01336.
51. Bahne E., Hansen M., Brønden A., Sonne D.P., Vilsbøll T., Knop F.K. Involvement of Glucagon-like Peptide-1 in the Glucose-lowering effect of Metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(10):955–961. doi: 10.1111/dom.12697.
52. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2017;20(3):210–219. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2003458-64.
53. Zilov A.V., Abdelaziz S.I., AlShammari A., Al Zahrani A., Amir A., Assaad Khalil S.H. 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.
54. Luo F., Guo Y., Ruan G., Li X. Metformin promotes cholesterol efflux in macrophages by up-regulating FGF21 expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism. *Lipids Health Dis.* 2016;15:109. doi: 10.1186/s12944-016-0281-9.
55. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L., Li Q., Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;461:256–264. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.025.
56. Rodriguez J., Hiel S., Delzenne N.M. Metformin: old friend, new ways of action-implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(4):294–301. doi: 10.1097/MCO.0000000000000468.
57. Ha J.-S., Yeom Y.-S., Jang J.-H., Kim Y.-H., Im J.I., Kim I.S., Yang S.-J. Anti-inflammatory Effects of Metformin on Neuro-inflammation and NLRP3 Inflammasome Activation in BV-2 Microglial Cells. *Biomed Sci Lett.* 2019;25(1):92–98. doi: 10.15616/bsl.2019.25.1.92.
58. Johanns M., Lai Y.C., Hsu M.F., Jacobs R., Vertommen D., Van Sande J. et al. AMPK antagonizes hepatic glucagon-stimulated cyclic AMP signaling via phosphorylation-induced activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 4B. *Nat Commun.* 2016;7:10856. doi: 10.1038/ncomms10856.
59. Shpakov A.O., Derkach K.V. The Melanocortin Signal System of the Hypothalamus and Its Functional State in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2017;103(5):504–517. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29404783>.
60. Moreira P.I. Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Ann Transl Med.* 2014;2(6):54. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10.
61. Piskovatska V., Stefanyshyn N., Storey K.B., Vaiserman A.M., Lushchak O. Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence. *Biogerontology.* 2019;20(1):33–48. doi: 10.1007/s10522-018-9773-5.
62. Barzilai N., Crandall J.P., Kritchevsky S.B., Espeland M.A. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab.* 2016;23(6):1060–1065. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.
63. Samuel S.M., Varghese E., Kubatka P., Triggie C.R., Büsselberg D. Metformin: The Answer to Cancer in a Flower? Current Knowledge and Future Prospects of Metformin as an Anti-Cancer Agent in Breast Cancer. *Biomolecules.* 2019;9(12):846. doi: 10.3390/biom9120846.
64. Safe S., Nair V., Karki K. Metformin-induced anticancer activities: recent insights. *Biol Chem.* 2018;399(4):321–335. doi: 10.1515/hsz-2017-0271.
65. Weng S., Luo Y., Zhang Z., Su X., Peng D. Effects of metformin on blood lipid profiles in nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2020;67(2):305–317. doi: 10.1007/s12020-020-02190-y.
66. Zhou L., Liu H., Wen X., Peng Y., Tian Y., Zhao L. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2017;35(1):18–26. doi: 10.1097/HJH.0000000000001119.
67. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(5):323–329. doi: 10.1097/MED.0000000000000095/
68. Araújo J.R., Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(1):49–52. doi: 10.2174/157015912799362788.
69. Stritecka H., Hlubik P., Hlubik J. Targeted weight reduction using Sibutramine. *Translational biomedicine.* 2010;1(3:1). Available at: <https://www.transbiomedicine.com/translational-biomedicine/targeted-weight-reduction-using-sibutramine.pdf>.
70. Phillips C.L., Yee B.J., Trenell M.I., Magnussen J.S., Wang D., Banerjee D. et al. Changes in regional adiposity and cardio-metabolic function following a weight loss program with sibutramine in obese men with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(5):416–421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762711/>
71. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Ertoer E., Tanaci N., Bascil Tutuncu N., Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4(1):49–55. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00181.x.
72. Romantsova T.I. Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2015;12(3):18–24. (In Russ.) doi: 10.14341/OMET2015318-24.
73. Chen K.Y., Brychta R.J., Abdul Sater Z., Cassimatis T.M., Cero C., Fletcher L.A. et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. *J Biol Chem.* 2020;295(7):1926–1942. doi: 10.1074/jbc.REV119.007363.
74. McGlashan J.M., Gorecki M.C., Kozlowski A.E., Thirnebeck C.K., Markan K.R., Leslie K.L. et al. Central serotonergic neurons activate and recruit thermogenic brown and beige fat and regulate glucose and lipid homeostasis. *Cell Metab.* 2015;21(5):692–705. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.008.
75. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Galieva M.O. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. *Obes Facts.* 2018;11(4):335–343. doi: 10.1159/000488880.
76. Ametov A.S., P'yanykh O.P., Nevol'nikova A.O. Modern opportunities of metabolic health management in patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2020;9(1):80–88. Available at: http://reduxin.ru/upload/iblock/285/sovremenniy_vozmozhnosti.pdf.

Информация об авторах:

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: larut@list.ru

Руюткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: dr79@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Ruyatkina, Dr. of Sci. (Med), Professor, professor of the Chair of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; e-mail: larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Chair of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; e-mail: dr79@mail.ru

Пероральные бисфосфонаты как терапия выбора у пациентов с умеренным риском переломов

Л.А. Марченкова[✉], ORCID: 0000-0003-1886-124X, e-mail: MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Е.В. Макарова, ORCID: 0000-0003-3767-8475, e-mail: rue-royal@inbox.ru

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

Резюме

У специалиста, занимающегося остеопорозом (ОП), сегодня есть доступ к качественным диагностическим алгоритмам, позволяющим определить риск переломов и необходимость назначения лечения, а также возможность выбрать современную лекарственную терапию, которая будет наиболее подходящей, максимально комфортной и безопасной. Такой современный алгоритм выбора терапии ОП основан на оценке степени риска перелома пациента, который определяется наличием и тяжестью перенесенных низкоэнергетических переломов, уровнем минеральной плотности кости (МПК), а также 10-летней вероятностью переломов по калькулятору FRAX.

Пациенты с умеренным риском остеопорозных переломов – наиболее спорная категория больных в отношении выбора и оценки прогноза лечения, поскольку они либо не имеют переломов в анамнезе, либо перенесли всего один низкоэнергетический перелом на фоне остеопении или нормальной МПК. В таких случаях в качестве стартовой терапии ОП рекомендуются пероральные бисфосфонаты (БФ) с планируемой длительностью лечения 5 лет. Алендроновая кислота – наиболее известный и назначаемый пероральный БФ, отличающийся финансовой доступностью и благоприятным профилем клинической эффективности при лечении ОП.

Эффективность лечения пероральными БФ во многом определяется переносимостью препарата и приверженностью пациентов лечению. Нежелательные эффекты, особенно со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и отсутствие мотивации пациентов были признаны в качестве основных причин низкой приверженности терапии ОП. Благодаря низкой частоте развития нежелательных явлений и удобной для приема фармакологической форме, способствующим повышению комплаентности лечения, буферный раствор алендроната в растворимых шипучих таблетках может иметь предпочтения у больных с умеренным риском переломов. Солюбилизированный в буферном растворе алендронат в значительно меньшей степени контактирует со слизистой пищевода и желудка, минимизируя контакт между частицами препарата и слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ и уменьшая в итоге местный раздражающий эффект и вероятность возникновения гастро-эзофагеального рефлюкса.

Ключевые слова: остеопороз, алендронат, риск переломов, персонализированная медицина, комплаентность, нежелательные лекарственные явления

Для цитирования: Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Пероральные бисфосфонаты как терапия выбора у пациентов с умеренным риском переломов. *Медицинский совет*. 2020;(7):122–128. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-122-128.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oral bisphosphonates as the therapy of choice in patients with moderate risk of fractures

Larisa A. Marchenkova[✉], ORCID: 0000-0003-1886-124X, e-mail: MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Ekaterina V. Makarova, ORCID: 0000-0003-3767-8475, e-mail: rue-royal@inbox.ru

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

Abstract

Nowadays clinicians have access to high-quality diagnostic algorithms to determine the risk of fractures and the need for treatment, as well as the ability to choose the most advanced drug therapy that will be the most suitable, comfortable and safe for the patient with osteoporosis. This algorithm for the selection of therapy is based on an assessment of the fracture risk, which is determined by the presence and severity of low-energy fractures, the level of bone mineral density (BMD), and the 10-year probability of fractures.

Patients with a moderate risk of osteoporotic fractures are the most controversial category of patients regarding the choice and assessment of the prognosis of treatment, since they either have no history of fractures or have suffered only one low-energy fracture due to osteopenia or normal BMD. In such cases, oral bisphosphonates with a planned treatment duration of 5 years were recommended as starting therapy for osteoporosis. Alendronic acid is the most well-known and widely prescribed oral bisphosphonate, characterized by financial availability and a favorable profile of clinical efficacy in the treatment of osteoporosis.

The effectiveness of treatment with oral bisphosphonates is largely determined by the tolerability of the drug and patient adherence to treatment. Gastrointestinal side effects and the lack of patient motivation are the main reasons for the low adherence to anti-osteoporotic therapy. Due to the low incidence of adverse events and the convenient pharmacological form for enhancing treatment compliance, alendronate buffer solution in soluble effervescent tablets may be preferred in patients with a moderate risk of fractures. Solubilized in a buffer solution alendronate less contacts the mucous membrane of the esophagus and stomach, minimizing contact between the particles of the drug and the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract, and ultimately reducing the local irritating effect and the likelihood of gastroesophageal reflux.

Keywords: osteoporosis, alendronate, fracture risk, personalized medicine, compliance, adverse drug effects

For citation: Marchenkova L.A., Makarova E.V. Oral bisphosphonates as the therapy of choice in patients with moderate risk of fractures. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):122–128. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-122-128.

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

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование методов диагностики в современной медицине и смещение концепции лечения заболеваний на их своевременную профилактику привело к тому, что выявляемость ряда нозологий значимо возросла. Важное место в структуре такой патологии занимает остеопороз (ОП), еще недавно не привлекавший внимания клиницистов, но на сегодняшний день носящий в развитых странах «титул» безмолвной эпидемии [1–3]. Согласно эпидемиологическим прогнозам, к 2025 г. число переломов на фоне ОП у пожилых людей увеличится еще на 29% и составит 3,2 млн случаев, что повлечет увеличение расходов системы здравоохранения до 38,5 млрд евро ежегодно [4, 5]. Благодаря появлению и внедрению в клиническую практику рентгеновских абсорбциометров, позволяющих с высокой степенью точности оценить минеральную плотность кости (МПК), и калькулятора абсолютной 10-летней вероятности переломов FRAX® выявляемость ОП растет с каждым годом, причем повышается значение ранней диагностики и оценки рисков, еще до случившего первого перелома [3].

Параллельно с ростом заболеваемости ОП в мире повышается и потребность в разработке новых методов лечения этой патологии. Врачам, занимающимся лечением пациентов с ОП, в настоящее время доступен достаточно широкий спектр фармакологических препаратов, снижающих риск развития переломов: бисфосфонаты (БФ – алендронат, золедронат, ибандронат и ризедронат), моноклональное антитело – деносумаб, аналог человеческого паратиреоидного гормона – терипаратид. Имея весомую доказательную базу эффективности этих лекарственных средств при ОП, доктора способны оценить преимущества назначения каждого из них у разных категорий больных для формирования персонализированного подхода к лечению [2].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННЫМ РИСКОМ ПЕРЕЛОМОВ

Опираясь, с одной стороны, на результаты крупных клинических исследований, с другой, на персональные клинические данные пациента – анамнез, структура факторов риска, степень потери МПК, уровень биохимических показателей кальций-фосфорного обмена, наличие и характер перенесенных переломов, 10-летний риск переломов по калькулятору FRAX, наличие инвалидности и др., – врач должен выбрать наиболее подходящее фармакологическое средство для пациента с ОП.

Для облегчения этой задачи врачам первичного звена, экспертами Российской ассоциации по остеопорозу был разработан алгоритм выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи [6]. Согласно этому алгоритму [7] при выборе терапии клиницисту следует в первую очередь исходить из степени риска перелома

пациента, который определяется наличием и тяжестью перенесенных низкоэнергетических переломов, уровнем МПК, а также 10-летней вероятностью переломов по калькулятору FRAX [8].

Умеренный риск переломов определяется у пациентов с остеопорозом без переломов в анамнезе, у пациентов с указанием на перенесенный один низкоэнергетический перелом (кроме перелома позвонка или проксимального отдела бедренной кости) на фоне остеопении или нормальной МПК или при 10-летнем риске основных остеопорозных переломов по FRAX ниже 30%. В этих случаях в качестве стартовой терапии ОП рекомендуются пероральные БФ с планируемой длительностью лечения 5 лет. При наличии противопоказаний к пероральным БФ или при низкой комплаентности пациента лечение рекомендуется начинать сразу с парентеральных антирезорбтивных препаратов (золедроновая кислота, ибандронат или деносумаб).

При достижении клинического эффекта терапии БФ у пациента с умеренным риском переломов можно рассмотреть вопрос об инициации «лекарственных каникул» с обязательным динамическим наблюдением. Если эффект терапии не достигнут, лечение пероральными БФ можно продолжить до 10 лет, парентеральными – до 6 лет [8, 9].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЕНДРОНАТА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

Алендроновая кислота – наиболее известный и назначаемый пероральный БФ, отличающийся финансовой доступностью и благоприятным профилем клинической эффективности при лечении ОП [10]. Согласно позиции министерства здравоохранения Великобритании, стоимость лечения алендронатом в течение 12 месяцев соответствует социально приемлемому диапазону для получения адекватного уровня качества жизни в течение этого времени [11].

Данные рандомизированных клинических исследований с уровнем доказательности А, равно как и широкий многолетний опыт применения алендроновой кислоты в клинической практике, подтвердили ее эффективность в снижении вероятности переломов у пациентов с ОП [12–14]. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования FIT (Fracture Intervention Trial) продемонстрировали, что терапия алендронатом способствует существенному снижению риска основных локализаций переломов на фоне ОП, независимо от его степени тяжести и наличия переломов в анамнезе. В выборке постменопаузальных женщин, перенесших компрессионные переломы тел позвонков на фоне остеопении или ОП и лечившихся алендронатом в течение трех лет, относительный риск переломов проксимального отдела бедренной кости снижался на 51%, переломов позвонков – на 55%, предплечья – на 48% в сравнении с группой плацебо ($p < 0,05$) [12]. Авторами исследования FIT сделан вывод, что для предотвращения одного нового компрессионного перелома позвонка

необходимо пролечить алендроновой кислотой 8 женщин с ОП, осложненным переломами, или 29 пациенток с ОП без предшествующих переломов [13]. По результатам работы Black D.M. et al. четыре года непрерывной терапии алендронатом ассоциируются со снижением риска клинических (сопровождающихся выраженным болевым синдромом) переломов позвонков на 36% в сравнении с плацебо. Вероятность развития компрессионных деформаций позвонков, фиксируемых только на рентгенограммах, снижается на 44% [12], риск перелома бедренной кости – на 50% [13]. Даже в выборке лиц с остеопенией – наиболее спорном контингенте больных в отношении назначения патогенетического лечения – назначение алендроновой кислоты значительно снижает риск появления новых низкотравматических переломов позвонков [15].

Опираясь на исследование FIT, можно утверждать, что у женщин с постменопаузальным ОП и остеопенией алендронат эффективно повышает МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, снижает риск переломов осевого скелета и периферических переломов [15].

Препараты алендроновой кислоты доказали свою эффективность в отношении предотвращения новых переломов не только у женщин, но и у мужчин с ОП [16]. В исследовании 2000 г. Orwoll E. et al. было показано, что назначение алендроната в течение двух лет мужчинам с ОП способствует активному приросту МПК во всех отделах скелета: на $7,1 \pm 0,3\%$ в поясничном отделе позвоночника и на $2,5 \pm 0,4\%$ в шейке бедренной кости [17]. Назначение алендроната также обосновано в случаях вторичного глюкокортикоидного ОП и при потере МПК на фоне применения антиандрогенных или антиэстрогенных препаратов [18, 19].

Согласно последним рекомендациям, лечение алендронатом следует планировать на пять лет [20]. Прием препарата в течение более длительного периода времени может быть рекомендован пациентам с высоким риском новых переломов при условии хорошей эффективности терапии алендронатом [16].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ КАК ФАКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫМИ БИСФОСФОНАТАМИ

Приверженность лечению – фактор, имеющий немаловажное значение для успешности любой лекарственной терапии. В случае низкой приверженности пациента лекарственному препарату ожидаемый клинический эффект с высокой степенью вероятности не будет достигнут и результат окажется неудовлетворительным. Плохая приверженность терапии ОП ассоциируется со слабым ее влиянием на процессы костного ремоделирования и недостаточным приростом МПК и, как следствие, с возникновением новых переломов, связанным с ними снижением качества жизни, временной или даже стойкой утратой трудоспособности, повышением вероятности госпитализации в стационар, ростом финансовых затрат на медицинскую помощь и реабилитацию [21–23].

Проблема низкой приверженности терапии ОП изучена во многих странах. В Дании полностью соблюдают рекомендации по приему антиостеопоротической терапии только 56,6% пациентов, 4,7% соблюдают режим приема, но преждевременно прерывают терапию, а 38,7% полностью не комплаентны. Важно отметить, что преждевременное прекращение лечения антирезорбтивными средствами приносит гораздо больший ущерб в социально-экономическом плане, чем нерегулярный, но длительный прием препарата [24]. По данным шведских авторов, до 50% пациентов ОП, приступивших к лечению, бросают его в течение первого года. Анализ исходов лечения ОП в шведской популяции показал, что вероятность развития переломов на фоне терапии обратно зависит от длительности лечения ОП [25]. По данным мультицентрового анализа, проведенного в 2008 г. Лесняк О.М. с соавт., только 14% больных ОП в нашей стране начинают лечение антирезорбтивными или костно-анаболическими препаратами, и 16% из них уже через 3–6 месяцев после старта терапии ее прекращают. Лишь 40% пациентов, лечившихся по поводу ОП более 6 месяцев, соблюдали рекомендации врача и не пропускали прием лекарственных средств [26].

Результаты анкетного опроса пациентов, поступающих на медицинскую реабилитацию в ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, показали, что только 58,5% опрошенных с установленным ранее диагнозом ОП получали лечение, но в 69,0% случаев терапия осуществлялась только препаратами кальция и (или) витамина D. Хотя 31,0% пациентов с ОП и высоким риском переломов заявили, что получают антиостеопоротическую терапию, реально принимали препараты, влияющие на метаболизм костной ткани, 12,3% таких больных [27].

В России, как и в других странах, низкая приверженность наиболее актуальна для терапии пероральными БФ. Так, в проспективном многоцентровом исследовании применения алендроновой кислоты в таблетированной форме 70 мг 1 раз в неделю в течение двух лет у 373 женщин с постменопаузальным ОП через 6 месяцев от лечения отказалось 46% из них, а через два года продолжало терапию не более 30% [28]. Среди причин отказа от приема алендроната у 28,6% участниц исследования стала замена алендроната на другой препарат, у 8,8% – возникновение нежелательных реакций, 8,0% отметили неудобство приема таблеток. В итоге неудовлетворительный комплаенс, когда было принято менее 80% предписанных таблеток, негативно влиял как на прирост МПК, так и на динамику показателей качества жизни и социальной активности [28]. В исследовании Cooper et al. сделаны аналогичные выводы: через 6 месяцев лечения таблетированным алендронатом в дозировке 70 мг 1 раз в неделю продолжают прием не более 40% больных [29]. Важно отметить, что значимое снижение риска переломов на фоне приема алендроновой кислоты достигается только при приеме больным не менее 50% рекомендованной дозы препарата, но максимальный клинический эффект возможен лишь при комплаентности более 75% [30].

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТЫ ПЕРОРАЛЬНЫХ БИСФОСФОНАТОВ КАК ФАКТОР УХУДШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

При оценке причин несистемного приема таблеток и преждевременного прекращения лечения нельзя не учитывать фактор переносимости терапии и частоту развития побочных реакций. Нежелательные эффекты, особенно со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и отсутствие мотивации пациентов были признаны в качестве основных причин низкой приверженности терапии ОП.

Осложнения со стороны ЖКТ после приема БФ были описаны как в рамках экспериментальных исследований на животных, так и в клинических испытаниях [31]. Ранние исследования по БФ демонстрируют низкую частоту и степень тяжести нежелательных явлений со стороны ЖКТ [32], однако позже De Groen et al. в своей работе сообщил о трех случаях развития эрозивного эзофагита у пациентов на фоне терапии пероральными БФ [33].

БФ представляют собой крупные молекулы с очень низкой липофильностью, в связи с чем их транспорт через слизистую оболочку ЖКТ затруднен [34]. Вследствие особенности молекулярной структуры БФ их абсорбция происходит только через межклеточное пространство и крайне медленно, в результате чего возникает отек и воспаление тканей. Имеет значение и то, что БФ химически относятся к группе кислот (например, алендроновая кислота) и обладают за счет этого характерными раздражающими свойствами [35].

Peter et al. [36] провели систематический обзор данных исследований переносимости терапии алендронатом у животных и человека и выделили три патофизиологические гипотезы возникновения осложнений на уровне верхних отделов ЖКТ:

- 1) прямой раздражающий эффект алендроната на слизистую из-за медленного прохождения препарата по пищеводу и слабого всасывания, что подтверждается выявлением повреждений на слизистой оболочке проксимальной или средней трети пищевода у лиц, принимающих алендронат [34];
- 2) рефлюкс кислотного содержимого желудка после приема таблетки БФ, усугубляющий вышеописанное раздражение (в лабораторных исследованиях подтверждено, что молекула алендроната при физиологическом значении pH желудка 1–2 превращается в свободную кислоту [34, 35];
- 3) пероральный прием БФ может вызвать усиление имеющегося у пациента гастро-эзофагеального рефлюкса, особенно при нарушении правил приема препарата, например когда пациент лег после приема таблетки.

Среди других частых нежелательных явлений при лечении БФ со стороны ЖКТ отмечаются боли в животе, диспепсические расстройства (запор, диарея, метеоризм), дисфагия, изжога. Также требуют внимания другие, крайне редкие, но серьезные осложнения: развитие стриктур и рак пищевода.

Согласно инструкции, все таблетированные формы БФ рекомендовано принимать утром натощак, как минимум за полчаса до первого приема пищи, запивая стаканом чистой воды, а после приема не менее получаса поддерживать вертикальное положение. Перед назначением перорального БФ врачу следует тщательно изучить анамнез больного на предмет наличия сопутствующих заболеваний ЖКТ [37].

Важно отметить, что в крупных исследованиях доказана более высокая частота нежелательных побочных реакций на фоне приема дженерических производных БФ в сравнении с оригинальными препаратами [38]. В работе канадских авторов среди больных ОП, лечившихся оригинальным алендронатом, но затем перешедших на его дженерики, возрастали зарегистрированные случаи побочных эффектов, что приводило к падению комплаенса и отказу от приема лекарства [39]. Исследователями из Швеции был отмечен более низкий комплаенс при терапии дженериками алендроната в сравнении с оригинальной молекулой [40]. Существует мнение, что причина – в меньшей стабильности таблеток дженериков, что приводит к их быстрому растворению в ЖКТ и выделению кислоты, которая, в свою очередь, раздражает слизистую и провоцирует воспалительный процесс [36].

Потребность разработать препарат с более мягким действием на эпителий слизистой, способный снизить частоту осложнений со стороны гастроинтестинальной системы, привела к появлению новой формы алендроновой кислоты.

БИНОСТО® – НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА АЛЕНДРОНАТА

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке присутствует форма алендроната в виде шипучих таблеток, растворимых в воде (Биносто, производство «СвиссКо Сервисез АГ», Швейцария). После растворения шипучей таблетки в стакане воды образуется буферный щелочной раствор, который за счет высокого уровня pH способен нейтрализовать кислотность желудочного сока и снизить степень раздражения. Солюбилизированный в буферном растворе алендронат в значительно меньшей степени контактирует со слизистой пищевода и желудка, минимизируя контакт между частицами препарата и слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ и уменьшая в итоге местный раздражающий эффект и вероятность возникновения гастро-эзофагеального рефлюкса. Все это ведет к значимому уменьшению числа нежелательных явлений со стороны пищевода и желудка [40] при использовании аналогичной дозы и режима дозирования (70 мг 1 раз в неделю).

Группой исследователей из Великобритании [41] проведено открытое рандомизированное клиническое исследование на выборке из 12 здоровых женщин, целью которого было сравнение различий в показателях pH среды желудка при использовании обычных пероральных лекарственных форм алендроната и растворимых шипучих таблеток. В эксперименте ученые сравнивали

скорость опорожнения желудка и уровень его pH после перорального приема таблетированной формы в одной группе и буферного раствора алендроната в другой. Выявлено, что шипучая лекарственная форма быстро и полностью проникала в желудок, не задерживаясь в пищеводе, а уровень pH желудочного сока поднимались выше 3,0, тогда как на фоне стандартных таблеток значения pH соответствовали кислой среде, а препарат оставался в нижней трети пищевода длительное время [41].

По результатам исследований биоэквивалентности шипучая растворимая форма подтвердила соответствие оригинальной алендроновой кислоте [42]. В 2012 г. препарат вышел на фармацевтический рынок США и стал успешно применяться у больных ОП. В 2016 г. шипучая растворимая форма алендроната была одобрена в странах Евросоюза, Африки и Азии.

Благодаря своим уникальным свойствам Биносто® является разумной альтернативой стандартным таблетированным формам и за счет снижения вероятности развития побочных реакций способствует высокой комплаентности пациентов с ОП. У пациентов с умеренным риском переломов (то есть с неосложненным ОП, или с перенесенным одним малым периферическим переломом на фоне остеопении, или с 10-летним риском основных остеопорозных переломов по FRAX ниже 30%), у

которых с позиций оценки соотношения эффективности/стоимость в качестве стартового лечения рекомендуются пероральные БФ [43], шипучая растворимая форма алендроната может стать терапией выбора [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный алгоритм выбора терапии ОП основан на оценке степени риска перелома, который определяется наличием и тяжестью перенесенных низкоэнергетических переломов, уровнем МПК, а также 10-летней вероятностью переломов по FRAX. Согласно этому алгоритму, в качестве стартовой терапии пациентам с умеренным риском переломов рекомендуются пероральные БФ, эффективность которых во многом определяется переносимостью и приверженностью пациентов лечению. Благодаря низкой частоте развития нежелательных явлений и удобной для приема фармакологической форме, способствующим повышению комплаентности лечения, буферный раствор алендроната в растворимых шипучих таблетках может быть предпочтителен у больных с умеренным риском переломов.



Поступила / Received 10.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2020

Принята в печать / Accepted 21.03.2020

Список литературы

- Kanis J.A., Harvey N.C., McCloskey E., Bruyère O., Veronese N., Lorentzon M. et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31:1–12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
- Piscitelli P., Chitano G., Greco M., Benvenuto M., Sbenaglia E., Coli G. et al. Pharmacoeconomic issues in the treatment of severe osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2010;7(1):61–64. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461294-pharmaco-economic-issues-in-the-treatment-of-severe-osteoporosis>.
- Насонов Е.Л. (ред.) *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
- Strom O., Borgstrom F., Kanis J.A., Compston J., Cooper C., McCloskey E.V., Jonsson B. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2011;6:59–155. doi: 10.1007/s11657-011-0060-1.
- Kanis J.A., Adams J., Borgstrom F., Cooper C., Jonsson A., Preedy D. et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(1):4–15. doi: 10.1016/j.bone.2007.10.019.
- Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Марченкова Л.А. et al. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция Экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу. *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):57–65. doi: 10.17116/profmed20192201157.
- Piscitelli P., Auriemma R., Neglia C., Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(24):3788–3796. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555868-alendronate-new-formulations-of-an-old-and-effective-drug-to-improve-adherence-avoiding-upper-gastrointestinal-side-effects>.
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(6):392–426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
- Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C., Camacho P.M., Clarke B.L., Clines G.A. et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16–35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
- Hagsten B., Svensson O., Gardulf A. Health-related quality of life and self-reported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial. *Acta Orthop.* 2006;77(1):114–119. doi: 10.1080/17453670610045786.
- Khalid S., Calderón-Larrañaga S., Hawley S., Ali S., Judge A., Arden N., et al. Comparative anti-fracture effectiveness of different oral anti-osteoporosis therapies based on "real-world" data: a meta-analysis of propensity-matched cohort findings from the UK Clinical Practical Research Database and Catalan SIDIAP Database. *Clinical Epidemiology.* 2018;10:1417–1431. doi: 10.2147/CLEP.S164112.
- McNabb B.L., Vittinghoff E., Schwartz A.V., Eastell R., Bauer D.C., Ensrud K. et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1319–1327. doi: 10.1002/jbmr.1864.
- Levis S., Quandt S.A., Thompson D., Scott J., Schneider D.L., Ross P.D. et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(3):409–415. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50102.x.
- Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927–2938. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.
- Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet.* 1996;348(9041):1535–1541. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07088-2.
- Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V., Cummings S.R., Rosen C.J. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? *N Engl J Med.* 2012;366(22):2051–2053. doi: 10.1056/NEJMp1202623.
- Orwoll E., Ettinger M., Weiss S., Miller P., Kendler D., Graham J. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343(9):604–610. doi: 10.1056/NEJM200008313430902.
- Greenspan S.L., Nelson J.B., Trump D.L., Resnick N.M. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):416–424. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-2007032000-00006.
- Lespessailles E. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: efficacy and tolerability. *Joint Bone Spine.* 2013;80(3):258–264. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.08.005.
- Sawka A.M., Papaioannou A., Adachi J.D., Gafni A., Hanley D.A., Thabane L. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis

- incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2005;6:39. doi: 10.1186/1471-2474-6-39.
21. Kanis J.A., Cooper C., Hilgsmann M., Rabenda V., Reginster J.-Y., Rizzoli R. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(10):2565–2573. doi: 10.1007/s00198-011-1668-0.
 22. Siris E., Harris S.T., Rosen C.J., Barr C.E., Arvensen J.N., Abbott T.A., Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1013–1022. doi: 10.4065/81.8.1013.
 23. Soong Y.-K., Tsai K.-S., Huang H.-Y., Yang R.-S., Chen J.-F., Wu P. C.-H., Huang K.-E. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):511–521. doi: 10.1007/s00198-012-1984-z.
 24. Hansen C., Pedersen B.D., Eriksen S.A., Gerstoft F., Vestergaard P. Subjects with osteoporosis to remain at high risk for fracture despite benefit of prior bisphosphonate treatment – a Danish case-control study. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):321–328. doi: 10.1007/s00198-016-3720-6.
 25. Landfeldt E., Ström O., Robbins S., Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int*. 2012;23(2):433–443. doi: 10.1007/s00198-011-1549-6.
 26. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(5):14–18. doi: 10.14412/1995-4484-2010-725.
 27. 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):54–57. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437500/>
 28. Марченкова Л.А., Древалъ А.В., Прохорова Е.А., Лосева В.А. Приверженность больных постменопаузальным остеопорозом комбинированной терапии алендронатом натрия и колекальциферолом и ее влияние на эффективность лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2014;(4):22–29. doi: 10.14341/probl201460422-29.
 29. Cooper A., Drake J., Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):896–905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.
 30. Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G., Borgstrom F., Herings R.M., Silverman S.L. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med*. 2009;122(2):S3–S13. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.002.
 31. Abraham S.C., Cruz-Correa M., Lee L., Yardley J.H., Wu T.T. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol*. 1999;12(12):1152–1157. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619269-alendronate-associated-esophageal-injury-pathologic-and-endoscopic-features>.
 32. Lufkin E.G., Argueta R., Whitaker M.D., Cameron A.L., Wong V.H., Egan K.S. et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):320–322. doi: 10.1007/BF01622190.
 33. De Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D. et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1016–1021. doi: 10.1056/NEJM199610033351403.
 34. Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F., Matuszewski B.K., Porras A.G. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteopor Int*. 1993;3:13–16. doi: 10.1007/BF01623002.
 35. Argenzio R.A., Eisemann J. Mechanisms of acid injury in porcine gastroesophageal mucosa. *Am J Vet Res*. 1996;57(4):564–573. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8712526-mechanisms-of-acid-injury-in-porcine-gastroesophageal-mucosa>.
 36. Peter C.P., Handt L.K., Smith S.M. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets (possible mechanisms). *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):1998–2002. doi: 10.1023/A:1018894827961.
 37. Epstein S., Geusens R., Fisher J.E., Hill S., Roy S., Rodan G. et al. Desintegration profiles of alendronate formulations: implications for clinical safety and efficacy. *J Applied Res*. 2005;5(2):253–265. Available at: <https://jrnlappliedresearch.com/articles/Vol5Iss2/Epstein.pdf>.
 38. Kanis J.A., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Ringe J.-D., Adachi J.D., Hilgsmann M. et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23:213–221. doi: 10.1007/s00198-011-1796-6.
 39. Grima D.T., Papaioannou A., Airlia P., Ioannidis G., Adachi J.D. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:68. doi: 10.1186/1471-2474-11-68.
 40. Ström O., Landfeldt E. The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2012;23(8):2201–2209. doi: 10.1007/s00198-011-1850-4.
 41. Hodges L.A., Connolly S.M., Winter J., Schmidt T., Stevens H.N.E., Hayward M., Wilson C.G. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: a possible means of improving gastric tolerability of alendronate. *Int J Pharm*. 2012;432:57–62. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.073.
 42. Gomez Acotto C., Antonelli C., Flynn D., McDaid D., Roldan E.J. Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(5):325–334. doi: 10.1007/s00223-012-9639-9.
 - 2014;18(24):3788–3796. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555868-alendronate-new-formulations-of-an-old-and-effective-drug-to-improve-adherence-avoiding-upper-gastrointestinal-side-effects>.
 8. Mel'nichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.) doi: 10.14341/probl2017636392-426.
 9. Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C., Camacho P.M., Clarke B.L., Clines G.A. et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16–35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
 10. Hagsten B., Svensson O., Gardulf A. Health-related quality of life and self-reported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial. *Acta Orthop*. 2006;77(1):114–119. doi: 10.1080/17453670610045786.
 11. Khalid S., Calderón-Larrañaga S., Hawley S., Ali S., Judge A., Arden N., et al. Comparative anti-fracture effectiveness of different oral anti-osteoporosis therapies based on "real-world" data: a meta-analysis of propensity-matched cohort findings from the UK Clinical Practical Research Database and Catalan SIDIAP Database. *Clinical Epidemiology*. 2018;10:1417–1431. doi: 10.2147/CLEPS164112.
 12. McNabb B.L., Vittinghoff E., Schwartz A.V., Eastell R., Bauer D.C., Ensrud K. et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1319–1327. doi: 10.1002/jbmr.1864.
 13. Levis S., Quandt S.A., Thompson D., Scott J., Schneider D.L., Ross P.D. et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(3):409–415. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50102.x.
 14. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treat-

References

1. Kanis J.A., Harvey N.C., McCloskey E., Bruyère O., Veronese N., Lorentzon M. et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31:1–12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
2. Piscitelli P., Chitani G., Greco M., Benvenuto M., Sbenaglia E., Coli G. et al. Pharmacoeconomic issues in the treatment of severe osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2010;7(1):61–64. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461294-pharmacoeconomic-issues-in-the-treatment-of-severe-osteoporosis>.
3. Nasonov E.L. (ed.). *Russian clinical recommendations. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
4. Strom O., Borgstrom F., Kanis J.A., Compston J., Cooper C., McCloskey E.V., Jonsson B. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011;6:59–155. doi: 10.1007/s11657-011-0060-1.
5. Kanis J.A., Adams J., Borgstrom F., Cooper C., Jonsson A., Preedy D. et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone*. 2008;42(1):4–15. doi: 10.1016/j.bone.2007.10.019.
6. Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.Yu., Ershova O.B., Zotkin E.G., Marchenkova L.A. et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2019;22(1):57–65. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20192201157.
7. Piscitelli P., Auriemma R., Neglia C., Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(24):3788–3796. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555868-alendronate-new-formulations-of-an-old-and-effective-drug-to-improve-adherence-avoiding-upper-gastrointestinal-side-effects>.
8. Mel'nichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.) doi: 10.14341/probl2017636392-426.
9. Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C., Camacho P.M., Clarke B.L., Clines G.A. et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16–35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
10. Hagsten B., Svensson O., Gardulf A. Health-related quality of life and self-reported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial. *Acta Orthop*. 2006;77(1):114–119. doi: 10.1080/17453670610045786.
11. Khalid S., Calderón-Larrañaga S., Hawley S., Ali S., Judge A., Arden N., et al. Comparative anti-fracture effectiveness of different oral anti-osteoporosis therapies based on "real-world" data: a meta-analysis of propensity-matched cohort findings from the UK Clinical Practical Research Database and Catalan SIDIAP Database. *Clinical Epidemiology*. 2018;10:1417–1431. doi: 10.2147/CLEPS164112.
12. McNabb B.L., Vittinghoff E., Schwartz A.V., Eastell R., Bauer D.C., Ensrud K. et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1319–1327. doi: 10.1002/jbmr.1864.
13. Levis S., Quandt S.A., Thompson D., Scott J., Schneider D.L., Ross P.D. et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(3):409–415. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50102.x.
14. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treat-

- ment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(24):2927–2938. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.
15. Black D.M., Cummings S.R., Karf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet*. 1996;348(9041):1535–1541. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07088-2.
 16. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V., Cummings S.R., Rosen C.J. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? *N Engl J Med*. 2012;366(22):2051–2053. doi: 10.1056/NEJMp1202623.
 17. Orwoll E., Ettinger M., Weiss S., Miller P., Kendler D., Graham J. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000;343(9):604–610. doi: 10.1056/NEJM200008313430902.
 18. Greenspan S.L., Nelson J.B., Trump D.L., Resnick N.M. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):416–424. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00006.
 19. Lespessailles E. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: efficacy and tolerability. *Joint Bone Spine*. 2013;80(3):258–264. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.08.005.
 20. Sawka A.M., Papaioannou A., Adachi J.D., Gafni A., Hanley D.A., Thabane L. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2005;6:39. doi: 10.1186/1471-2474-6-39.
 21. Kanis J.A., Cooper C., Hiligsmann M., Rabenda V., Reginster J.-Y., Rizzoli R. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(10):2565–2573. doi: 10.1007/s00198-011-1668-0.
 22. Siris E., Harris S.T., Rosen C.J., Barr C.E., Arvensen J.N., Abbott T.A., Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1013–1022. doi: 10.4065/81.8.1013.
 23. Soong Y.-K., Tsai K.-S., Huang H.-Y., Yang R.-S., Chen J.-F., Wu P.-C.H., Huang K.-E. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):511–521. doi: 10.1007/s00198-012-1984-z.
 24. Hansen C., Pedersen B.D., Eriksen S.A., Gerstoft F., Vestergaard P. Subjects with osteoporosis to remain at high risk for fracture despite benefit of prior bisphosphonate treatment – a Danish case-control study. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):321–328. doi: 10.1007/s00198-016-3720-6.
 25. Landfeldt E., Ström O., Robbins S., Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int*. 2012;23(2):433–443. doi: 10.1007/s00198-011-1549-6.
 26. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. Osteoporosis in the Russian Federation: Problems and Perspectives. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):14–18. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2010-725.
 27. Marchenkova L.A., Makarova E.V., Gerasimenko M.Yu. Prevalence of osteoporosis, associated fractures, and level of knowledge about this problem among the patients undergoing medical rehabilitation. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2020;(2):54–57. (In Russ.) Available <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437500/>
 28. Marchenkova L.A., Dreval A.V., Prokhorova E.A., Loseva V.A. The adherence of postmenopausal osteoporosis patients to therapy with combination medication contains alendronate and colecalciferol and its impact on the effectiveness of treatment. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2014;(4):22–29. doi: 10.14341/probl201460422-29.
 29. Cooper A., Drake J., Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):896–905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.
 30. Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G., Borgstrom F., Herings R.M., Silverman S.L. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med*. 2009;122(2):S3–S13. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.002.
 31. Abraham S.C., Cruz-Correa M., Lee L., Yardley J.H., Wu T.T. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol*. 1999;12(12):1152–1157. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619269-alendronate-associated-esophageal-injury-pathologic-and-endoscopic-features>.
 32. Lufkin E.G., Argueta R., Whitaker M.D., Cameron A.L., Wong V.H., Egan K.S. et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):320–322. doi: 10.1007/BF01622190.
 33. De Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D. et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1016–1021. doi: 10.1056/NEJM199610033351403.
 34. Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F., Matuszewski B.K., Porras A.G. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteopor Int*. 1993;3:13–16. doi: 10.1007/BF01623002.
 35. Argenzio R.A., Eisemann J. Mechanisms of acid injury in porcine gastroesophageal mucosa. *Am J Vet Res*. 1996;57(4):564–573. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8712526-mechanisms-of-acid-injury-in-porcine-gastroesophageal-mucosa>.
 36. Peter C.P., Handt L.K., Smith S.M. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets (possible mechanisms). *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):1998–2002. doi: 10.1023/A:1018894827961.
 37. Epstein S., Geusens R., Fisher J.E., Hill S., Roy S., Rodan G. et al. Desintegration profiles of alendronate formulations: implications for clinical safety and efficacy. *J Applied Res*. 2005;5(2):253–265. Available at: <https://jrnlappliedresearch.com/articles/Vol5Iss2/Epstein.pdf>.
 38. Kanis J.A., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Ringe J.-D., Adachi J.D., Hiligsmann M. et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23:213–221. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1796-6>.
 39. Grima D.T., Papaioannou A., Airia P., Ioannidis G., Adachi J.D. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:68. doi: 10.1186/1471-2474-11-68.
 40. Ström O., Landfeldt E. The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2012;23(8):2201–2209. doi: 10.1007/s00198-011-1850-4.
 41. Hodges L.A., Connolly S.M., Winter J., Schmidt T., Stevens H.N.E., Hayward M., Wilson C.G. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: a possible means of improving gastric tolerability of alendronate. *Int J Pharm*. 2012;432:57–62. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.073.
 42. Gomez Acotto C., Antonelli C., Flynn D., McDaid D., Roldan E.J. Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(5):325–334. doi: 10.1007/s00223-012-9639-9.

Информация об авторах:

Марченкова Лариса Александровна, к.м.н., заведующая отделом соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; e-mail: MarchenkovaLA@nmicr.ru

Макарова Екатерина Владимировна, научный сотрудник отдела соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; e-mail: rue-royal@inbox.ru

Information about the authors:

Larisa A. Marchenkova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Somatic Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health, Lead Researcher, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; e-mail: MarchenkovaLA@nmicr.ru

Ekatereina V. Makarova, Researcher, Department of Somatic Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; e-mail: rue-royal@inbox.ru

Клинический случай искусственной гипогликемии

М.Ю. Юкина✉, ORCID: 0000-0002-8771-8300, e-mail: kuronova@yandex.ru

Н.Ф. Нуралиева, ORCID: 0000-0001-6876-3336, e-mail: nnurana@yandex.ru

Е.А. Трошина, ORCID: 0000-0002-8520-8702, e-mail: troshina@inbox.ru

В.А. Иоутси, ORCID: 0000-0001-9002-1662, e-mail: vitalik_org@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Гипогликемический синдром (ГГС) – это значительное снижение глюкозы в крови, проявляющееся неврологическими симптомами и купирующееся введением глюкозы. Среди многочисленных причин ГГС особое место занимает искусственный ГГС как один из вариантов синдрома Мюнхгаузена. Гипогликемия в таких случаях достигается намеренным введением сахароснижающих лекарственных средств. Наиболее часто используются производные сульфонилмочевины, которые являются доступными, недорогими и легальными медикаментами. Ключевую роль в диагностике искусственного ГГС играет тесное сотрудничество клиницистов с лабораторной службой. Так как результаты биохимического и гормонального анализов на фоне гипогликемии при приеме пероральных сахароснижающих препаратов и панкреатогенном ГГС идентичны, проведение дифференциальной диагностики данных состояний возможно только при обнаружении субстанций секретаторов инсулина в крови (или моче).

В России исследование пероральных сахароснижающих лекарственных препаратов при подозрении на их искусственный прием не внедрено. Искусственный ГГС, как правило, является диагнозом исключения, и его подтверждение зачастую основано на обнаружении медикаментов среди личных вещей больного, что представляет значительную сложность с учетом норм этики. Однако с 2018 г. в нашем центре при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) проводится исследование субстанций 7 пероральных сахароснижающих препаратов в крови пациентов с гиперинсулинемическим ГГС: глибенкламида, гликвидона, гликлазида, глимепирида, глипизиды, натеглинида и репаглинида. В данной статье представлен клинический случай приема пациентом без сахарного диабета глибенкламида и детектирование данного препарата с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

Ключевые слова: синдром Мюнхгаузена, искусственная гипогликемия, высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией

Для цитирования: Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Иоутси В.А. Клинический случай искусственной гипогликемии. *Медицинский совет*. 2020;(7):130–136. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-130-136.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of factitious hypoglycemia

Marina Yu. Yukina✉, ORCID: 0000-0002-8771-8300, e-mail: kuronova@yandex.ru

Nurana F. Nuralieva, ORCID: 0000-0001-6876-3336, e-mail: nnurana@yandex.ru

Ekaterina A. Troshina, ORCID: 0000-0002-8520-8702, e-mail: troshina@inbox.ru

Vitaliy A. Ioutsi, ORCID: 0000-0001-9002-1662, e-mail: vitalik_org@mail.ru

National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Hypoglycemic syndrome (HGS) is a significant decrease glucose in blood, manifested by neurological symptoms, and stopped by the introduction of glucose. Among the many causes of HGS the special place is taken by the factitious hypoglycemia, as one of the variants of Munchausen syndrome. Hypoglycemia in such cases is achieved by the intentional introduction of hypoglycemic drugs. The most commonly used medications are sulfonylurea derivatives, which are affordable, inexpensive and legal. The close collaboration of clinicians with the laboratory service plays a key role in the diagnosis of factitious hypoglycemia. Since the results of biochemical and hormonal analyzes in patients with hypoglycemia due to reception of oral hypoglycemic medications and pancreatogenous HGS are identical, the only way to differentiate these conditions is by detection of insulin secretagogue substances in the blood (or urine).

The determination of oral hypoglycemic medications in cases of suspicion of artificial reception is not implemented in Russia. Factitious hypoglycemia in most cases is the diagnosis of exclusion, and its confirmation is often based on detection of medications among the personal effects of patient. This is a significant difficulty given the ethical standards. However, since 2018 we conduct in our Centre the determination of 7 oral hypoglycemic medications (glibenclamide, gliquidone, gliclazide, glimepiride, glipizide, nateglinide and repaglinide) in patient's blood using the liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS). This article presents a clinical case of a patient without diabetes mellitus taking glibenclamide and detection of this drug using highly selective LC-MS.

Keywords: Munchausen syndrome, factitious hypoglycemia, highly selective liquid chromatography-tandem mass spectrometry

For citation: Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Troshina E.A., Ioutsi V.A. Clinical case of factitious hypoglycemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):130–136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-130-136.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Мюнхгаузена впервые упоминается в 1951 г. и является собирательным термином, объединяющим искусственные заболевания. Данный синдром диагностируют в случае, если пациент умышленно производит или симулирует симптомы определенной патологии с целью признания его больным окружающими.

Синдром Мюнхгаузена характеризуется высокой распространенностью (0,6–1,3% случаев от общего числа госпитализаций), а обследование таких больных ассоциировано со значительными финансовыми затратами [1].

Искусственные заболевания встречаются в практике врача любой специальности, в том числе эндокринолога [1]. Так, одной из форм синдрома Мюнхгаузена является введение сахароснижающих лекарственных средств с целью симуляции гипогликемического синдрома (ГГС) [2] – симптомокомплекса, развивающегося вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови с развитием гипогликемии и купирующегося введением глюкозы. Этиология ГГС весьма многообразна. Наиболее частой причиной ГГС, с которой сталкивается эндокринолог, – это инсулин-продуцирующая опухоль поджелудочной железы. Нередки случаи аутоиммунной и неостровковой опухолевой гипогликемии, а также у пациентов после хирургических вмешательств на желудке и двенадцатиперстной кишке [3].

По данным Nirantharakumar K. et al. [4], на долю искусственного ГГС приходится 10,8% от всех причин ГГС. С целью симуляции заболевания могут применяться как пероральные сахароснижающие препараты (из группы сульфонилмочевины и глинидов), так и инсулин. Важно отметить, что случаи симуляции ГГС описаны как у пациентов с сахарным диабетом (СД), так и у лиц без данного заболевания [2, 5, 6].

Как правило, искусственный ГГС встречается в возрасте 20–60 лет, чаще у женщин [2]. При этом введение сахароснижающих препаратов производится не только с целью получения статуса больного и привлечения внимания, но и в связи с желанием испытать эйфорию (эйфорический «гипогликемический прилив») [7] или суицидальными намерениями [2]. Наиболее часто используются производные сульфонилмочевины, которые являются доступными, недорогими и легальными медикаментами. Показано, что искусственный ГГС чаще встречается среди медицинских работников. Это обусловлено высоким уровнем эмоционального стресса, быстрым доступом к лекарственным средствам и уверенностью в том, что могут быстро предотвратить негативные последствия для своего организма, связанные с острой интоксикацией сахароснижающими препаратами. Также к группе риска относятся члены семьи медицинского работника, подростки с СД 1-го типа, которые могут использовать препараты инсулина [7], и родственники больных с СД [2, 5].

Для искусственного ГГС характерна атипичная клиническая картина: тяжелые эпизоды гипогликемии [8], развивающиеся в произвольное время вне зависимости от приема пищи (в отличие от эндогенного гиперинсулинизма) [1], и длительные периоды «ремиссии» без типичных приступов [8]. Ключевую роль в диагностике данного состояния играет тесное сотрудничество клиницистов с лабораторной службой [1]. Критерии диагностики, утвержденные Endocrine Society, представлены в *табл. 1*.

Как видно из *табл. 1*, результаты биохимического и гормонального анализов на фоне гипогликемии при приеме пероральных сахароснижающих препаратов и панкреатогенном ГГС идентичны (*диагностика ГГС вследствие экзогенного введения инсулина будет подробно обсуждена в отдельной публикации*). В связи с чем про-

● **Таблица 1.** Критерии диагностики искусственного и панкреатогенного ГГС (вследствие инсулиномы, незидиобластома, бариатрических операций) [9, адапт. авт.]

● **Table 1.** Criteria for the diagnosis of factitious and pancreatogenous HGS (due to insulinoma, neoclinosis, bariatric operations) [9]. Adapted by the authors

	Искусственный ГГС		Панкреатогенный ГГС
	Прием пероральных сахароснижающих препаратов	Экзогенное введение инсулина	
Глюкоза, ммоль/л	<3	<3	<3
Инсулин, мкЕ/мл	≥3	>>3*	≥3
С-пептид, нг/мл	≥0,6	<0,6	≥0,6
Проинсулин, пмоль/л	≥5	<5	≥5
β-гидроксипутират, ммоль/л	≤2,7	≤2,7	≤2,7
Изменение уровня глюкозы после введения глюкагона, ммоль/л	>1,4	>1,4	>1,4
Субстанции пероральных гипогликемических препаратов в крови	Да	Нет	Нет
Антитела к инсулину, Ед/мл	≤10	≤10 или >10	≤10

*Зависит от метода определения инсулина, в некоторых случаях фиксируется гипоинсулинемия.

ведение дифференциальной диагностики данных состояний возможно только при обнаружении субстанций секретарогов инсулина в крови (или моче) [7, 10].

Лекарственные средства из класса производных сульфонилмочевины назначаются больным СД 2-го типа с 50-х годов прошлого столетия [11, 12]. К препаратам первого поколения относятся: толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид и толазамид [12], второго – гликвидон, гликлазид, глипизид, глибенкламид, третьего – глимепирид [13]. Лекарственные средства из класса глинидов вышли на фармацевтический рынок с 1997 г., когда для лечения СД2 был одобрен репаглинид (а в 2000 г. – натеглинид) [12].

По мере появления новых лекарственных средств совершенствовались и методы их скрининга, которые позволяют определять не только препараты сульфонилмочевины первого поколения, но и препараты второго поколения и глиниды [14]. Большинство методов основано на высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектором, детектором с диодной матрицей или флуоресцентным детектором после дериватизации¹. Также была предложена мицеллярная электрокинетическая капиллярная хроматография для выявления препаратов сульфонилмочевины в моче. Перечисленные методы характеризуются низкой селективностью, что может приводить к ложноположительным результатам. Наиболее высокая селективность и чувствительность достигается при применении высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) [15], которая позволяет идентифицировать и количественно охарактеризовать все препараты сульфонилмочевины (как первого, так и второго поколения) и глинидов в биологической жидкости [10, 15–17].

Данный метод с применением масс-спектрометра с ионной ловушкой в комбинации с поиском в библиотеке масс-спектров успешно применен у пациентов с синдромом Мюнхгаузена Hoizey G. et al. в 2005 г. [15]. Авторы определяли 8 препаратов (глибенкламид, глипизид, гликлазид, глиборнурид, глимепирид, карбутамид, хлорпропамид и толбутамид) у 134 пациентов с ГГС неясной этиологии, при этом положительный результат был выявлен у 9 больных. Также необходимо отметить, что ученые добились точного количественного определения препаратов сульфонилмочевины в плазме в режиме полного сканирования [15].

Порог обнаружения ВЭЖХ-МС/МС составляет ниже 1 нг/мл, что позволяет выявлять препараты и определять их концентрацию в диапазоне от суб- до супратерапевтических доз. Анализ должен включать как можно более широкий спектр секретарогов инсулина. Забор образцов крови для исследования желательно проводить на фоне гипогликемии или как можно раньше после очередного приступа, так как препараты быстро (в течение 12–24 часов) элиминируются из крови после однократного приема [10]. Исследование пероральных сахароснижающих препара-

тов также возможно проводить и в крови трупа, чтобы доказать их искусственный прием при жизни с суицидальными намерениями (исследование уровня глюкозы в таких случаях не проводится в связи с особенностями ее метаболизма после смерти) [2, 18].

При обнаружении субстанций лекарственных средств следует обсудить результат анализа с пациентом, а также обеспечить ему адекватную психиатрическую помощь [2]. Необходимо учитывать вероятность и так называемого делегированного синдрома Мюнхгаузена в педиатрической практике при симуляции заболевания у детей их попечителями, как правило, матерями [1]. По данным Giurgea I. et al. [8], подобные случаи встречаются менее чем в 1% всех случаев гиперинсулинемической гипогликемии. Авторы сообщили о делегированном синдроме Мюнхгаузена у детей 8 и 3 лет, который был диагностирован только после выполнения им парциальной панкреатэктомии (предполагалось наличие инсулиномы неуточненной локализации у первого ребенка и врожденного гиперинсулинизма – у второго). Гистологическая картина удаленного материала у обоих детей соответствовала нормальной ткани поджелудочной железы. В обоих случаях после выполнения оперативного вмешательства отмечался период «ремиссии» длительностью в несколько дней с последующим «рецидивом».

В первом случае несвоевременная диагностика была обусловлена отсутствием скрининга на субстанции пероральных сахароснижающих препаратов (по данным авторов, метод выявления медикаментов еще не был внедрен в клиническую практику) [8]. Кроме того, важно отметить, что в настоящее время при подозрении на инсулиному, при отсутствии топического диагноза проведение «слепого» оперативного вмешательства не рекомендовано [19]. При обследовании второго ребенка также была допущена ошибка – забор крови на С-пептид выполнен только через 15 минут после эпизода гипогликемии, что не позволило своевременно заподозрить искусственное введение инсулина [8].

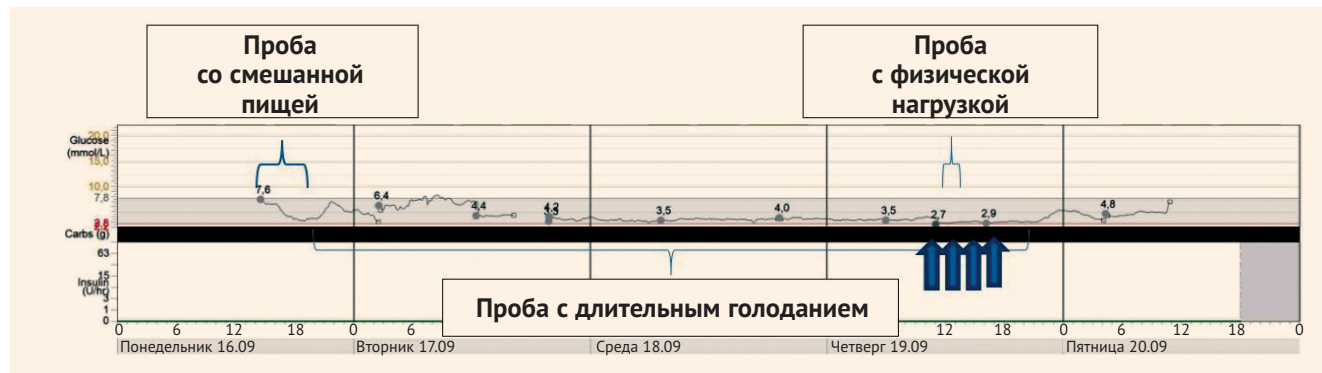
Делегированный синдром Мюнхгаузена может иметь место и у пожилых пациентов, за которыми ухаживают их дети [20]. О подобных случаях следует обязательно сообщать в правоохранительные органы [1].

Также необходимо помнить о возможном ошибочном приеме гипогликемических препаратов пожилыми пациентами, особенно с психическими нарушениями. Так, Yates C. et al. в 2009 г. сообщили о случайном приеме глимепирида мужчиной 82 лет, который предполагал, что принимает лоперамид по поводу диареи (сахароснижающий препарат был назначен супруге пациента, страдающей СД 2-го типа) [14].

В России исследование пероральных сахароснижающих лекарственных препаратов при подозрении на их искусственный прием не внедрено. Искусственный ГГС, как правило, является диагнозом исключения [5], и его подтверждение зачастую основано на обнаружении медикаментов среди личных вещей больного, что представляет значительную сложность с учетом норм этики. В исключительных случаях проводится проба с трехднев-

¹ Процесс превращения во флуоресцирующее соединение.

- **Рисунок 1.** Непрерывное мониторирование гликемии в ходе пробы с длительным голоданием в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Минимальное значение гликемии – 2,7 ммоль/л, максимальное – 8,4 ммоль/л. Стрелками обозначены эпизоды гипогликемии
- **Figure 1.** Continuous monitoring of glycemia during long-term starvation in FSBI «NMRC of Endocrinology». The minimum glycemic value is 2.7 mmol/L, the maximum value is 8.4 mmol/L. The arrows indicate episodes of hypoglycemia



ным голоданием в условиях круглосуточного наблюдения и полной изоляции пациента от контакта с медикаментами (например, в условиях реанимационного отделения), что значительно увеличивает стоимость обследования и доступно не в каждом медучреждении.

С 2018 г. в нашем центре при помощи метода ВЭЖХ-МС/МС проводится исследование субстанций 7 пероральных сахароснижающих препаратов в крови пациентов с гиперинсулинемическим ГС: глибенкламида, гликвидона, гликлазида, глимепирида, глипизид, натеглинида и репаглинида. Представляем первый в России клинический случай успешного применения данного метода при синдроме Мюнхгаузена у взрослого пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П. 35 лет поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в сентябре 2019 г. с жалобами на эпизоды потливости, снижения зрения, сопровождающиеся снижением гликемии минимально до 1,2 ммоль/л, возникающие в дневные часы вне зависимости от приема пищи и купирующиеся приемом углеводов.

Из анамнеза известно, что впервые приступ ухудшения самочувствия, сопровождающийся снижением гликемии до 2,5 ммоль/л, зафиксирован бригадой скорой медицинской помощи в сентябре 2017 г., состояние купировано внутривенным введением раствора глюкозы. В ходе госпитализации в стационар по месту жительства выполнена проба с голоданием, которая завершилась через 4 часа на фоне гликемии по глюкометру 1,8 ммоль/л, однако забор венозной крови при этом не проводился. При обследовании: кортизол крови 741 нмоль/л, АКТГ 36,9 пг/мл. Таким образом, надпочечниковая недостаточность, как одна из возможных причин гипогликемии, была исключена. Также пациенту неоднократно выполнялись компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением и ультразвуковое исследование органов брюшной полости – данных за объемное образование поджелудочной железы не получено. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга клинически значимых изменений не выявлено. Больному реко-

мендовано частое дробное питание продуктами с высоким содержанием углеводов, на фоне чего эпизоды гипогликемии сохранялись, больной отметил прибавку массы тела на 17 кг.

Далее больной неоднократно госпитализировался по месту жительства с рецидивирующими гипогликемиями. Пациент подчеркивал, что в течение длительного времени (нескольких месяцев) после появления приступов гипогликемии не мог выполнять свои профессиональные обязанности стропальщика, в связи с чем специалистами по месту жительства был признан временно нетрудоспособным. Вместе с тем больной отмечал наличие периода без гипогликемий длительностью 6 месяцев.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: вес 87 кг, рост 182 см, ИМТ 26,3 кг/м². Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Сознание ясное. В контакт вступает легко. Эмоциональная лабильность не выражена. В пространстве и времени ориентирован. При осмотре по органам и системам без особенностей.

Из сопутствующих заболеваний: миопия, хронический гастрит. Прием или введение каких-либо лекарственных препаратов больной отрицал. Семейный анамнез больного отягощен – бабушка болеет сахарным диабетом 2-го типа.

В условиях отделения под контролем портативной системы непрерывного мониторирования гликемии в интерстициальной жидкости выполнены пробы со смешанной пищей, физической нагрузкой и длительным голоданием: начиная с 64-го часа голодания неоднократно зафиксирована гиперинсулинемическая гипогликемия (рис. 1). Для исключения аутоиммунного ГС выполнен анализ крови на антитела к инсулину и к его рецептору – все показатели в пределах референсных значений. Результаты обследования на фоне пробы с длительным голоданием представлены в табл. 2–4.

Принимая во внимание неоднократное снижение глюкозы крови, длительные периоды нетрудоспособности, «ремиссию» приступов в течение нескольких месяцев в анамнезе, а также наличие родственника с СД, предположено намеренное введение или прием сахароснижающих лекарственных препаратов, в связи с чем проведено исследование крови больного для определе-

● **Таблица 2.** Результаты обследования в начале пробы с длительным голоданием (сразу после приема пищи)

● **Table 2.** Survey results at the beginning of a long-term fasting sample (immediately after eating).

Показатель	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Инсулин	33,3	мкЕ/мл	2,3–26,4
Глюкоза	7,6	ммоль/л	3,1–6,1
С-пептид	4,7	нг/мл	1,1–4,4
АТ-ИРИ	1,46	Ед/мл	<10
АТ-рИРИ	0,355	нг/мл	<3,65

● **Таблица 3.** Результаты обследования во время одного из эпизодов гипогликемии

● **Table 3.** Examination results during one of the hypoglycemia episodes

Показатель	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Инсулин	6,05	мкЕ/мл	2,3–26,4
Глюкоза	2,61	ммоль/л	3,1–6,1
С-пептид	1,33	нг/мл	1,1–4,4

ния субстанций пероральных сахароснижающих препаратов – выявлена субстанция глибенкламида. На *рис. 2* представлены хроматограммы образца крови пациента и образца контроля, содержащего все определяемые субстанции.

Критерием идентичности субстанции из образца пациента с субстанцией в образце контроля считается совпадение времен удерживания в пределах 0,2 мин и соотношение площадей под хроматографическими пиками по двум MRM-переходам для определяемой субстанции.

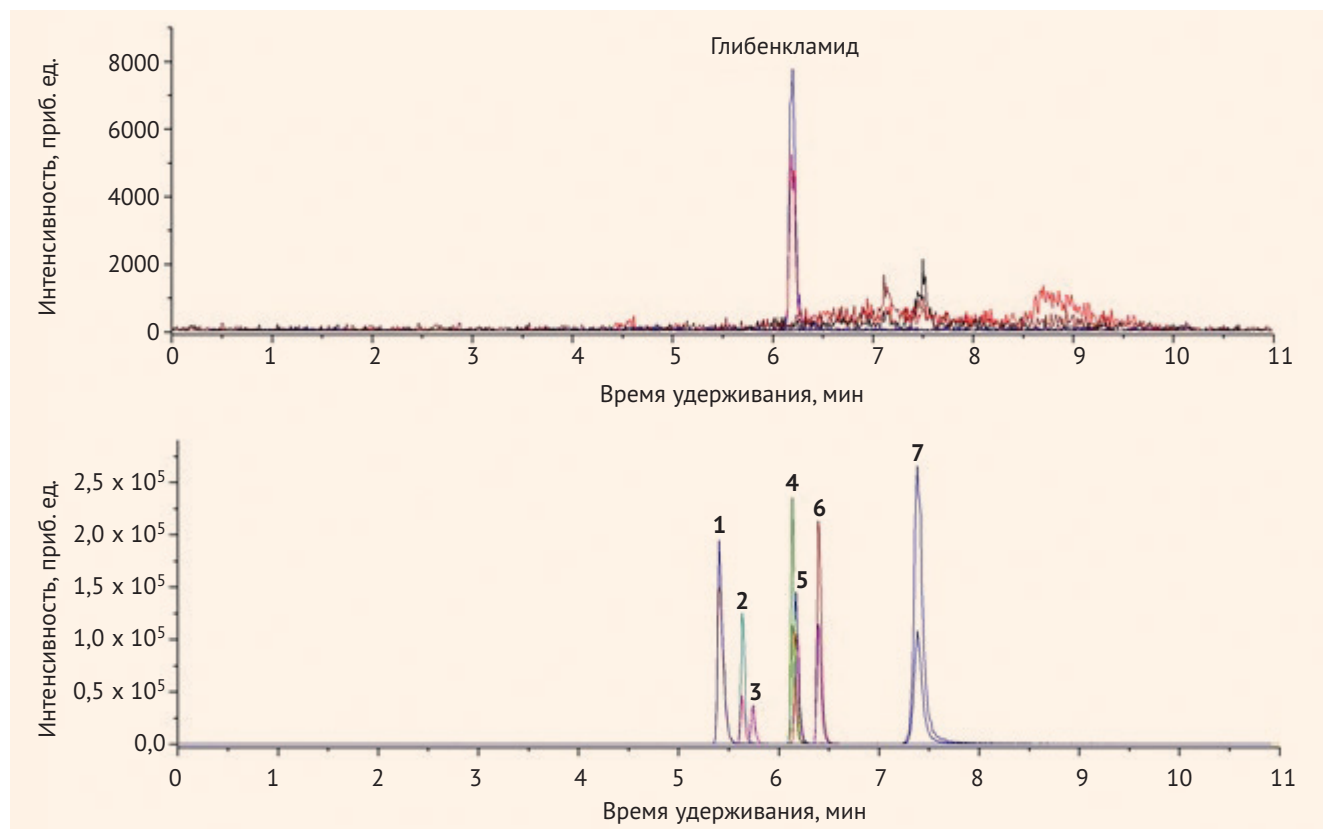
Таким образом, у пациента подтвержден синдром Мюнхгаузена. С большим многократно проводились разъяснительные беседы о потенциальной опасности его действий для жизни и здоровья. Однако пациент отрицал факт приема сахароснижающих препаратов. Рекомендована консультация психиатра (в условиях нашего центра больной категорически отказался), при выявлении повторных эпизодов – принудительное лечение в психиатрической клинике, так как действия пациента носят жизнеугрожающий характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость включения тестирования для

● **Рисунок 2.** Хроматограммы образца крови пациента П. (вверху) и образца контроля (внизу). Цифрами помечены: 1 – натеглинид, 2 – глипизид, 3 – гликлазид, 4 – глимепирид, 5 – глибенкламид, 6 – гликвидон, 7 – репаглинид

● **Figure 2.** Chromatograms of patient P's blood sample (top) and control sample (bottom). Marked by numbers are: 1 – nateglinide, 2 – glipizide, 3 – gliclazide, 4 – glimepiride, 5 – glibenclamide, 6 – gliquidone, 7 – repaglinide



● **Таблица 4.** Результаты обследования при завершении пробы с длительным голоданием

● **Table 4.** Examination results at the end of a long-term fasting sample

Показатель	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Инсулин	2,2	мкЕ/мл	2,3–26,4
Глюкоза	3,3	ммоль/л	3,1–6,1
С-пептид	0,68	нг/мл	1,1–4,4
АТ-ИРИ	1,28	Ед/мл	<10
АТ-рИРИ	0,705	нг/мл	<3,65

определения пероральных сахароснижающих препаратов в крови в алгоритм обследования больных с ГГС с целью дифференциальной диагностики его причин. Своевременная диагностика искусственного ГГС позволит предотвратить проведение многочисленных (в т. ч.

дорогостоящих, инвазивных, с лучевой нагрузкой) исследований для поиска источника гиперсекреции инсулина.

Таким образом, ВЭЖХ-МС/МС является высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики и может применяться для быстрого скрининга и точной идентификации секретагогов инсулина. По нашему мнению, с учетом высокой стоимости оборудования и редкостью данной патологии данный метод целесообразно внедрить в первую очередь в высокоспециализированных центрах федерального уровня. Первичное обследование пациента с гиперинсулинемической гипогликемией должно включать в себя проведение визуализирующих исследований поджелудочной железы первого ряда (МРТ и абдоминальное УЗИ), а при отрицательных результатах пациент должен направляться в соответствующее медучреждение для дополнительного обследования.



Поступила / Received 06.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2020

Принята в печать / Accepted 02.03.2020

Список литературы

1. Kinns H., Housley D., Freedman D.B. Review Article. Munchausen syndrome and factitious disorder: the role of the laboratory in its detection and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(3):194–203. doi: 10.1177/0004563212473280.
2. Ameh V., Speak N. Factitious hypoglycaemia in a nondiabetic patient. *European Journal of Emergency Medicine.* 2008;15(1):59–60. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3282aa3f70.
3. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1). *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(4):245–256. doi: 10.14341/probl2017634245-256.
4. Nirantharakumar K., Marshall T., Hodson J. et al. Hypoglycemia in Non-Diabetic In-Patients: Clinical or Criminal? *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40384. doi: 10.1371/journal.pone.0040384.
5. Лукьянова И.Ю., Шишкин А.Н., Баранов Д.З. и др. Гипогликемия как проявление «синдрома Мюнхгаузена»: дифференциальная диагностика (клинический случай). *Juvenis scientia.* 2017;(1):11–15. Режим доступа: <https://www.jscientia.org/2017-1-003>.
6. Guedes B.V., Acosta C.S., Cabrera F. et al. Factitious Hypoglycemia in Pregnancy in a Patient With Type 2 Diabetes. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2):456–458. doi: 10.1097/AOG.0000000000000138.
7. Wazaify M., Abushams L., Van Hout M.C. Abuse of sulfonylureas: Is factitious hypoglycemia a cause for concern? *Int J Clin Pharm.* 2019;41(1):3–5. doi: 10.1007/s11096-018-0767-9.
8. Giurgea I., Ulinski T., Touati G. et al. Factitious Hyperinsulinism Leading to Pancreatectomy: Severe Forms of Munchausen Syndrome by Proxy. *Pediatrics.* 2005;116(1):e145–e148. doi: 10.1542/peds.2004-2331.
9. Cryer P.E., Axelrod L., Grossman A.B. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
10. Agin A., Charrie A., Chikh K. et al. Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):174–184. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.003.
11. Шестакова М.В. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ». *Сахарный диабет.* 2011;14(4):75–80. doi: 10.14341/2072-0351-5822.
12. White J.R. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectrum.* 2014;27(2):82–86. doi: 10.2337/diaspect.27.2.82.
13. Гликина И.В. Производные сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета типа 2 на современном этапе. *Фарматека.* 2009;(12):35–40. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7561.pdf>.
14. Yates C., Neoh S., Konpa A., Fullinaw R., Colman P. Factitious hypoglycaemia. *Internal Medicine Journal.* 2009;39(12):e15–e16. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02100.x.
15. Hoizey G., Lamiabie D., Trenque T. et al. Identification and Quantification of 8 Sulfonylureas with Clinical Toxicology Interest by Liquid Chromatography – Ion-Trap Tandem Mass Spectrometry and Library Searching. *Clin Chem.* 2005;51(9):1666–1672. doi: 10.1373/clinchem.2005.050864.
16. Liang X.R., Dai X.J., Zhang Y.F., Ding J.F., Chen X.Y., Zhong D.F. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry simultaneous determination of repaglinide and metformin in human plasma and its application to bioequivalence study. *Yao Xue Xue Bao.* 2013;48(4):547–553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833944>.
17. Chunduri H.R.B., Dannana G.S. Development and validation of LC-MS/MS method for simultaneous quantification of metformin and nateglinide in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2016;5(2):651–667. Available at: https://storage.googleapis.com/journal-uploads/wjpps/article_issue/1454137119.pdf.
18. Gama R., Teale J.D., Marks V. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol.* 2003;56(9):641–646. doi: 10.1136/jcp.56.9.641.
19. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):98–119. Available at: <https://www.enets.org/d.f.187.pdf>.
20. Bem-Chetrit E., Melmed R.N. Recurrent hypoglycaemia in multiple myeloma: a case of Munchausen syndrome by proxy in an elderly patient. *Journal of Internal Medicine.* 1998;244(2):175–178. doi: 10.1046/j.1365-2796.1998.00325.x.

References

1. Kinns H., Housley D., Freedman D.B. Review Article. Munchausen syndrome and factitious disorder: the role of the laboratory in its detection and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(3):194–203. doi: 10.1177/0004563212473280.
2. Ameh V., Speak N. Factitious hypoglycaemia in a nondiabetic patient. *European Journal of Emergency Medicine.* 2008;15(1):59–60. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3282aa3f70.
3. Yukina M.Y., Nuralieva N.F., Troshina E.A., Kuznetsov N.S., Platonova N.M. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problemy Endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2017;63(4):245–256. (In Russ.) doi: 10.14341/probl2017634245-256.
4. Nirantharakumar K., Marshall T., Hodson J. et al. Hypoglycemia in Non-Diabetic In-Patients: Clinical or Criminal? *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40384. doi: 10.1371/journal.pone.0040384.

5. Loukianova I.Y., Shishkin A.N., Baranov D.Z., Semenova O.I. Differential diagnostics of hypoglycemia as a symptom of "Munchausen syndrome": a clinical case. *Juvenis scientia*. 2017;(1):11–15. (In Russ.) Available at: <https://www.jscentia.org/2017-1-003>.
6. Guedes B.V., Acosta C.S., Cabrera F. et al. Factitious Hypoglycemia in Pregnancy in a Patient With Type 2 Diabetes. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2):456–458. doi: 10.1097/AOG.0000000000000138.
7. Wazaify M., Abushams L., Van Hout M.C. Abuse of sulfonylureas: Is factitious hypoglycemia a cause for concern? *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):3–5. doi: 10.1007/s11096-018-0767-9.
8. Giurgea I., Ulinski T., Touati G. et al. Factitious Hyperinsulinism Leading to Pancreatectomy: Severe Forms of Munchausen Syndrome by Proxy. *Pediatrics*. 2005;116(1):e145–e148. doi: 10.1542/peds.2004-2331.
9. Cryer P.E., Axelrod L., Grossman A.B. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
10. Agin A., Charrie A., Chikh K. et al. Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):174–184. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.003.
11. Shestakova M.V. Actual ambulatory care in patients with type 2 diabetes mellitus in Russian Federation according to open label prospective observational study DIA-CONTROL. *Sakharny Diabet = Diabetes Mellitus*. 2011;14(4):75–80. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5822.
12. White J.R. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectrum*. 2014;27(2):82–86. doi: 10.2337/diaspect.27.2.82.
13. Glinkina I.V. Sulphonylurea Derivatives In The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus At Current Stage. *Farmateka*. 2009;(12):35–40. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateka/PDF/7561.pdf>.
14. Yates C., Neoh S., Konpa A., Fullinaw R., Colman P. Factitious hypoglycaemia. *Internal Medicine Journal*. 2009;39(12):e15–e16. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02100.x.
15. Hoizey G., Lamiabie D., Trenque T. et al. Identification and Quantification of 8 Sulfonylureas with Clinical Toxicology Interest by Liquid Chromatography – Ion-Trap Tandem Mass Spectrometry and Library Searching. *Clin Chem*. 2005;51(9):1666–1672. doi: 10.1373/clinchem.2005.050864.
16. Liang X.R., Dai X.J., Zhang Y.F., Ding J.F., Chen X.Y., Zhong D.F. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry simultaneous determination of repaglinide and metformin in human plasma and its application to bio-equivalence study. *Yao Xue Xue Bao*. 2013;48(4):547–553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833944>.
17. Chunduri H.R.B., Dannana G.S. Development and validation of LC-MS/MS method for simultaneous quantification of metformin and nateglinide in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2016;5(2):651–667. Available at: https://storage.googleapis.com/journal-uploads/wjpps/article_issue/1454137119.pdf.
18. Gama R., Teale J.D., Marks V. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol*. 2003;56(9):641–646. doi: 10.1136/jcp.56.9.641.
19. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98–119. Available at: <https://www.enets.org/d.f.187.pdf>.
20. Bem-Chetrit E., Melmed R.N. Recurrent hypoglycaemia in multiple myeloma: a case of Munchausen syndrome by proxy in an elderly patient. *Journal of Internal Medicine*. 1998;244(2):175–178. doi: 10.1046/j.1365-2796.1998.00325.x.

Информация об авторах:

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: kuronova@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна, научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: nnurana@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: troshina@inbox.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н., заведующий лабораторией метаболомных исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Information about the authors:

Marina Y. Yukina, Cand. of Sci. (Med.), leading researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: kuronova@yandex.ru

Nurana F. Nuralieva, researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: nnurana@yandex.ru

Ekaterina A. Troshina, Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: troshina@inbox.ru

Vitaliy A. Ioutsy, Cand. of Sci. (Chem.), head of the Laboratory for Metabolomics, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Новые возможности вторичной медикаментозной терапии акромегалии

В.С. Пронин^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5045-798X, e-mail: vspronin@yandex.ru

Е.В. Пронин², ORCID: 0000-0001-6094-3623, e-mail: r-wp@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

Резюме

Введение. Акромегалия является тяжелым полиорганным заболеванием, негативно влияющим на качество и продолжительность жизни пациентов. Сохраняющаяся сложность курации акромегалии обусловлена множественностью патоморфологических вариантов гормон роста секретирующих аденом и отсутствием дифференцированного подхода при выборе лечебной стратегии. Высокий процент нерадикальной аденомэктомии, обусловленный большими размерами и инвазивным ростом соматотропином, предполагает оперативное подключение адекватной вторичной медикаментозной терапии.

Целью исследования является проведение сравнительного анализа эффективности различных классов лекарственных препаратов, а также алгоритмов их комбинированного использования при лечении акромегалии.

Методы лечения. В обзоре использованы сведения о факторах, влияющих на результаты клинического использования современных фармакологических препаратов (аналогов соматостатина, агонистов дофамина, антагонистов рецепторов гормона роста), используемых при вторичной медикаментозной терапии акромегалии. Обсуждаются показания для назначения того или иного препарата с учетом особенностей патоморфологического строения опухолевой ткани, а также тактика лечебного пособия при абсолютной или относительной резистентности к аналогам соматостатина 1-й генерации (октреотид и ланреотид) и агонистам дофамина (каберголин). Суммированы сведения об эффективности нового препарата – пэгвисоманта, обеспечивающего стойкий контроль акромегалии независимо от секреторной активности и рецепторного фенотипа опухолевой ткани.

Результаты. Представлены промежуточные отчеты обсервационного наблюдательного проекта ACROSTUDY и других клинических исследований относительно терапевтической эффективности и безопасности пэгвисоманта. Показан относительно низкий риск продолженного роста опухолевой ткани и других побочных реакций на фоне лечения этим препаратом. К прогностическим факторам недостаточной эффективности пэгвисоманта относятся молодой возраст, повышенный ИМТ, высокий исходный уровень ИРФ-1, наличие сахарного диабета. Отмечается преимущество комбинированного использования пэгвисоманта и аналогов соматостатина для поддержания контроля акромегалии и профилактики опухолевого роста. Затрагивается тема первичной терапии пэгвисомантом. По итогам реальной клинической практики представлены современные международные рекомендации, в которых обозначено место пэгвисоманта в алгоритме вторичной медикаментозной терапии.

Выводы. Благодаря внедрению в клиническую практику разнонаправленных лечебных средств, позволяющих независимо от активности заболевания, специфики патоморфологического строения опухолевой ткани и соматического статуса добиться стойкого поддержания биохимической ремиссии у пациентов, появились реальные возможности для повышения качества и продолжительности жизни.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозное лечение, ланреотид, октреотид, пасиреотид, каберголин, пэгвисомант

Для цитирования: Пронин В.С., Пронин Е.В. Новые возможности вторичной медикаментозной терапии акромегалии. *Медицинский совет.* 2020;(7):137–144. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-137-144.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New opportunities for secondary drug therapy of acromegaly

Vyacheslav S. Pronin^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5045-798X, e-mail: vspronin@yandex.ru

Evgeny V. Pronin², ORCID: 0000-0001-6094-3623, e-mail: r-wp@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Endocrinology Dispensary; 37, bld. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

Abstract

Introduction. Acromegaly is a severe multi-organ disease that negatively affects the quality and life expectancy of patients. The continuing complexity of acromegaly curation is due to the multiplicity of pathomorphological variants growth hormone-secreting adenomas and the lack of differentiated approach in choosing a therapeutic strategy. The high percentage of non-radical adeno-mectomy, due to the large size and invasive growth of somatotropin, involves the operative connection of adequate secondary drug therapy.

Purpose. The aim of the study is to compare the effectiveness of different classes of drugs, as well as algorithms of their combined use in the treatment of acromegaly.

Methods of treatment. The review uses information on factors affecting the results of clinical use of modern pharmacological preparations (somatostatin analogues, dopamine agonists, growth hormone receptor antagonists) used in secondary drug therapy of acromegaly. The indications for the administration of a drug are discussed taking into account the features of the pathomorphological structure of the tumor tissue, as well as the tactics of the therapeutic allowance in absolute or relative resistance to somatostatin analogues of the 1st generation (octreotide and lanreotide) and dopamine agonists (cabergoline). Data on efficiency of the new drug – pegvisomant providing stable control of acromegaly irrespective of secretory activity and receptor phenotype of tumor tissue are summed up.

Results. Interim reports of the ACROSTUDY observational project and other clinical studies regarding the therapeutic efficacy and safety of pegvisomant are presented. A relatively low risk of continued growth of tumor tissue and other adverse reactions against the background of treatment with this drug is shown. Prognostic factors of insufficient efficiency of pegvisomant include young age, increased BMI, high initial level of IPFD-1, presence of diabetes mellitus. There is an advantage of combined use of pegvisomant and somatostatin analogues to maintain acromegaly control and prevent tumor growth. The topic of primary therapy of pegvisomant is touched upon. Based on the results of real clinical practice, modern international recommendations are presented, which indicate the place of pegvisomant in the algorithm of secondary drug therapy.

Conclusions. Due to the introduction into clinical practice of various therapeutic agents, which allow, regardless of the activity of the disease, the specificity of the pathomorphological structure of tumor tissue and somatic status, to achieve stable maintenance of biochemical remission, patients have real opportunities for improving the quality and life expectancy.

Keywords: acromegaly, drug treatment, lanreotide, octreotide, pasireotide, cabergoline, pegvisomant

For citation: Pronin V.S., Pronin E.V. New opportunities for secondary drug therapy of acromegaly. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(7):137–144. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-137-144.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия является тяжелым инвалидизирующим нейроэндокринным нарушением, вызванным продолжительной гиперсекрецией гормона роста (ГР) и его гормонального посредника – инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1), способствующего активной клеточной пролиферации, подавлению апоптоза и развитию характерных для данной патологии множественных системных и обменных нарушений, негативно влияющих на продолжительность и качество жизни. Ведущей причиной заболевания являются различные наследственные и спорадические патоморфологические формы ГР-секретирующих опухолей гипофиза, отличающиеся по степени клеточной дифференцировки, агрессивности интракраниального роста и чувствительности к предъявляемому лечению [1]. Оптимальная лечебная стратегия должна быть направлена на скорейшее достижение биохимической ремиссии, уменьшение тяжести системных и обменных осложнений, предотвращение (или снижение выраженности) интракраниальной компрессии.

Методы лечения. С учетом запоздалой диагностики и тяжести соматического статуса медицинское пособие при акромегалии, как правило, носит комбинированный характер, включая в разных сочетаниях хирургическое, лучевое и медикаментозное лечение. Приоритетным методом лечения является эндоскопическое трансназальное удаление аденомы гипофиза, эффективность которого зависит от размеров и инвазивности гипофизарных опухолей, а также квалификации нейрохирурга. При микроаденомах радикальная аденомэктомия достигается примерно в 78% случаев, при макроаденомах контроль акромегалии наблюдается в 40–50% случаев [2, 3].

Лучевая терапия и частичная хирургическая резекция назначаются в случаях нецелесообразности или невозможности полного удаления гормонально-активной аденомы.

Примерно у 50% послеоперационных больных сохраняется активность заболевания и потребность в дальнейшей терапии. Негативным следствием лучевой терапии является отсроченный клинический эффект и относительно высокий процент развития гипофизарной недостаточности [4, 5].

Касаясь медикаментозной терапии, следует подчеркнуть, что благодаря технологическому прогрессу за последнее десятилетие в клиническую практику вошли новые фармакологические препараты разнонаправленного действия, использование которых позволяет в большинстве случаев добиться стойкого контроля акромегалии. На сегодняшний день известны 3 класса лекарственных препаратов, использующихся при лечении акромегалии. К первому классу относятся синтетические аналоги соматостатина (АС), воздействующие непосредственно на соматостатиновые рецепторы (ССР) аденоматозных клеток, способствуя супрессии секреции ГР и некоторому уменьшению опухолевого объема. Наиболее распространенные препараты этого класса (октреотид и ланреотид), входящие в группу АС 1-й генерации, преимущественно воздействуют на 2-й подтип ССР. Другой задействованный в клинической практике мультилигандный препарат, пасиреотид, относится к АС 2-й генерации и преимущественно связывается с 5-м подтипом ССР. Фармакологическое подавление 2-го и/или 5-го подтипов ССР блокирует секреторную и пролиферативную активность опухолевых клеток, предотвращая дальнейшее развитие патологических изменений [6–8].

Как показали многолетние наблюдения, эффективность использования АС непосредственно зависит от рецепторного фенотипа различных ГР-секретирующих аденом гипофиза. Наибольшая чувствительность к АС1 наблюдается в опухолях, состоящих из густо гранулированных эозинофильных клеток с доминирующим наличием 2-го подтипа ССР, выраженность экспрессии которого определяет сте-

пень супрессивного воздействия и результативность продолженной фармакотерапии. Напротив, опухоли, состоящие из слабо гранулированных хромофобных клеток, а также смешанные опухоли, отличаются резистентностью к АС1, поскольку преимущественно экспрессируют 5-й подтип ССР и, в силу особенности рецепторного фенотипа, проявляют чувствительность к АС2. Практика показывает, что в неселективной выборке при монотерапии АС1 нормализация уровня ИРФ-1 наблюдается примерно у 40–50% больных, что обусловлено вариабельностью экспрессии ССР в различных патоморфологических вариантах соматотропином. С клинической точки зрения резистентными к АС1 считаются пациенты со снижением уровней ГР/ИРФ-1 менее 50% от исходного и сокращением объема опухоли менее 25%. При этом результаты, полученные через 6 месяцев от начала лечения, являются предиктором эффективности длительного лечения АС1 [9, 10].

Используемый с 2014 г. аналог соматостатина 2-й генерации, пасиреотид, эффективен у пациентов, не контролируемых посредством АС1 в максимальных дозах (40–60 мг). Помимо антисекреторного, препарат также обладает антипролиферативным действием. Нежелательным побочным действием пасиреотида является относительно высокая частота развития гипергликемии и сахарного диабета на фоне лечения [11].

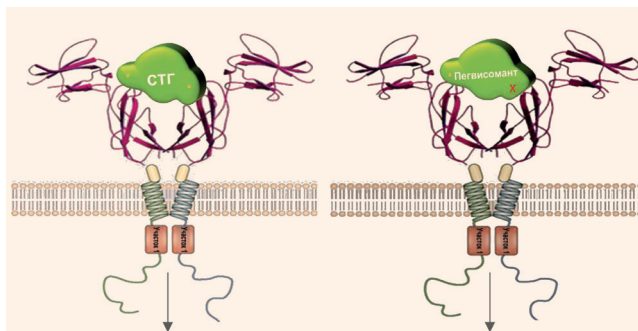
Агонист D2 рецепторов дофамина каберголин представляет 2-й класс лекарственных препаратов для контроля акромегалии. Так же как и АС, каберголин способен непосредственно воздействовать на опухоль, подавляя секрецию ГР. Неселективные и селективные агонисты дофамина широко используются в клинической практике для подавления секреции пролактина при различных физиологических и патологических состояниях. Поскольку они обладают сходным эффектом на секрецию ГР, то АД используются при лечении смешанных опухолей, продуцирующих ГР и пролактин (маммосоматотропины, соматопролактиномы). Кроме этого, согласно клиническим рекомендациям, показаниями для назначения каберголина является монотерапия типичных соматотропином с небольшой секреторной активностью, а также комбинированное использование с АС при выявлении частичной резистентности к препаратам 1-го класса. По мнению L. Sandret et al., терапевтическое использование каберголина способствует нормализации уровня ИРФ-1 в 34% и 50% случаев при использовании в качестве моно- или комбинированной терапии [12].

В последнее время возможности фармакотерапии синдрома акромегалии были расширены благодаря появлению принципиально нового лекарственного препарата – пэгвисоманта. Уникальное свойство препарата заключается в конкурентном ингибировании биологического действия ГР на собственные рецепторы, что, в итоге, способствует стойкой нормализации уровня ИРФ-1 и улучшению клинической картины акромегалии. В отличие от вышеперечисленных препаратов, терапевтическая эффективность пэгвисоманта не определяется особенностями рецепторного фенотипа ГР-секретирующих опухолей гипофиза и потому имеет абсолютный дозозависимый характер.

Пэгвисомант представляет собой пегилированный генетически модифицированный аналог человеческого ГР с 9 аминокислотными заменами, являющийся антагонистом его рецепторов. Рецептор ГР человека представляет собой простой трансмембранный гликопротеин, состоящий из 620 аминокислот с молекулярной массой около 130 кДа. Его экстраклеточный домен состоит из 2-х субъединиц (сайтов), синхронное связывание которых с молекулой ГР способствует их димеризации как необходимого условия для активизации цитоплазматической тирозинкиназы JAK2 и передачи сигнала внутрь клетки. Восемь аминокислотных замен, произведенных в области связывания (сайта) 1, значительно повышают аффинность молекулы антагониста к одной субъединице рецептора ГР, тогда как замена глицина на аланин в положении 120 в области связывания (сайта) 2 блокирует соединение с другой рецепторной субъединицей. Возникающие благодаря данной перестройке конформационные изменения приводят к нарушению физиологического связывания модифицированного ГР с рецептором, препятствуя его активизации и внутриклеточной трансдукции сигнала (рис. 1) [13].

● **Рисунок 1.** Взаимодействие нативного и модифицированного ГР с рецептором [13]

● **Figure 1.** Interaction between native and modified growth hormone (GH) and the receptor [13]



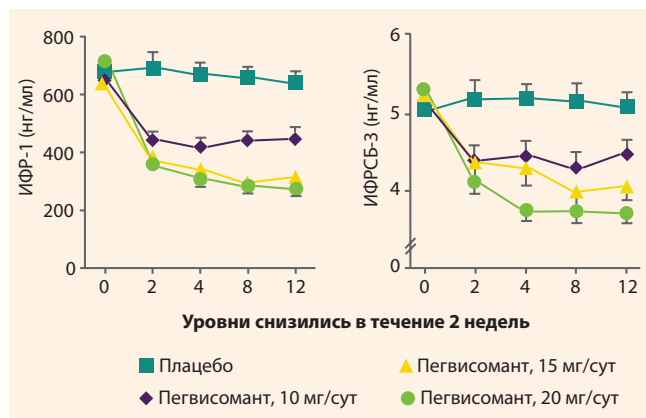
Следует отметить, что пэгвисомант обладает высокой селективностью в отношении рецепторов ГР и не взаимодействует с рецепторами других цитокинов, включая пролактин. Подавление действия ГР под влиянием пэгвисоманта приводит к снижению концентраций не только ИРФ-1, но и сывороточных белков, чувствительных к гормону роста, включая свободный ИРФ-1, кислотно-лабильную субъединицу ИРФ-1 и ИРФ-связывающий белок-3 (ИРФСБ-3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первые публикации о клинической апробации пэгвисоманта появились в 2000 г. В работе P.J. Trainer et al. были представлены сравнительные результаты 12-недельного рандомизированного двойного слепого исследования пэгвисоманта в трех различных дозах (10, 15 и 20 мг) по отношению к плацебо, п/к у 112 пациентов с акроме-

● **Рисунок 2.** Снижение уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 на фоне 12-недельного лечения пэгвисомантом

● **Figure 2.** Reduced insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) levels during 12-week pegvisomant therapy



галией. Число пациентов в группах составило 26, 26, 28 и 32 соответственно. Между группами не отмечалось значимых возрастных, гендерных и клинико-лабораторных отличий. За период наблюдения нормализация уровня ИРФ-1 оказалась дозозависимой и зафиксирована в 54, 81, 89 и 10% случаев соответственно. Различие с группой плацебо при всех дозировках была статистически значимой ($p < 0,001$). У пациентов, получающих пэгвисомант в дозе 15 мг и 20 мг в день, отмечалось значительное уменьшение толщины пальцев, отека мягких тканей лица, потливости, слабости (рис. 2) [14].

Позднее A.J. van der Lely et al. представил результаты продленного (18-месячного) исследования, включающего 160 больных акромегалией, и показал терапевтическую эффективность пэгвисоманта, способствующего нормализации уровня ИРФ-1 у 97% больных. Уровень ГР в крови повысился с 12 до 30 мкг/л ($p < 0,001$). Завышение показателей ГР носит ятрогенный характер, поскольку сход-

ный по структуре с ГР пэгвисомант также определяется с помощью коммерческих наборов для определения ГР. За весь период наблюдения только у двух пациентов наблюдался продолженный рост опухоли и у двух – повышение уровня трансаминаз, нормализовавшееся после прекращения лечения. Средний объем опухоли гипофиза у 133 больных за 11,5 месяцев лечения снизился на $0,033 \text{ см}^3$ ($0,057$; $p = 0,353$) (рис. 3).

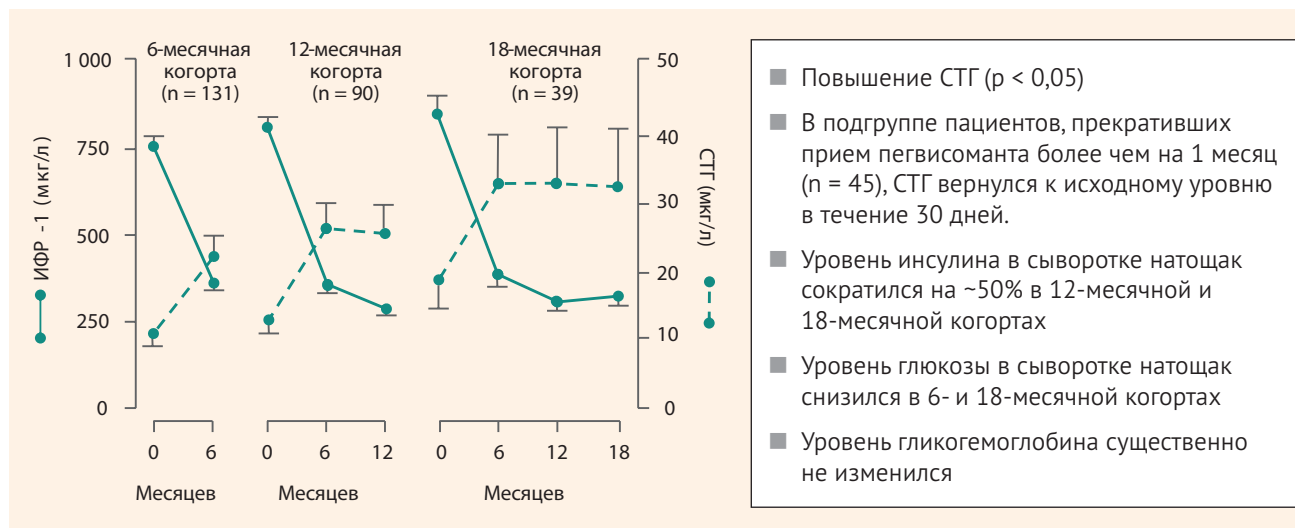
В итоге предварительных исследований препарат был лицензирован для «лечения пациентов с акромегалией, резистентных к хирургическому (и/или лучевому) лечению и у которых предварительное лечение аналогами соматостатина не способствовало нормализации уровня ИРФ-1 или проявлялось непереносимостью» [15].

В связи с периферическим действием препарата, не затрагивающим секреторную активность соматотропинов, возникла потребность в проведении проспективного исследования со сбором дополнительных сведений по эффективности и безопасности препарата в реальной клинической практике. Первым наблюдательным проектом, открытым в 2003 г., стало обсервационное исследование GROS (German Prospective Observational Study), в котором приняло участие более 300 больных, лечение которых подтвердило безопасность и эффективность пэгвисоманта. В 2004 г. этот проект был преобразован в глобальное международное неинтервенционное обсервационное исследование ACROSTUDY с участием 15 стран, посвященное долгосрочному мониторингованию эффективности и безопасности пэгвисоманта [16].

Промежуточный анализ наблюдения за 1288 пациентами по проекту ACROSTUDY был сделан в 2009 г. и показал низкую вероятность продолженного опухолевого роста, повышения содержания печеночных ферментов и развития липодистрофий. Было отмечено, что в реальной клинической практике контроль акромегалии был несколько ниже по сравнению с клиническими исследованиями, не превышая 65–70%, что, возможно, объясня-

● **Рисунок 3.** Снижение уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 на фоне 12-недельного лечения пэгвисомантом

● **Figure 3.** Changes in IGF-1 and somatotrophic hormone (STH) levels during the course of pegvisomant therapy



ется недостаточной дозой препарата и низкой комплаентностью к ежедневным инъекциям. С другой стороны, поступательная титрация до максимально разрешенной дозы способна нормализовать уровень ИРФ-1 в 90% случаев даже в реальной клинической практике. Несмотря на то, что максимальная доза препарата составляет 30 мг в день, на практике некоторые пациенты получали по 40 мг в день [17–20].

Пэгвисомант оказался полезен при сочетании акромегалии и сахарного диабета. Однако было отмечено, что у больных с сопутствующим сахарным диабетом показатель нормализации содержания ИРФ-1 оказался несколько ниже (64% против 75%), и поэтому данной категории пациентов требуется более высокая доза для контроля акромегалии. Полагают, что это обусловлено наличием гиперинсулинизма, который повышает экспрессию печеночных рецепторов к ГР и вызывает необходимость более высокой дозы пэгвисоманта для терапевтического насыщения [21, 22].

Второй промежуточный итоговый результат ACROSTUDY был опубликован в 2016 г. В нем были представлены 12-летние результаты лечения пэгвисомантом. Страны – участники проекта представлены на рис. 4.

К этому времени под наблюдением находилось 2090 пациентов, 96% из которых до начала лечения пэгвисомантом получали хирургическое, радиологическое или медикаментозное лечение (включая различные комбинации), и при этом только у 11% был достигнут контроль акромегалии. Через 1 год и 10 лет от начала лечения число пациентов с нормальным уровнем ИРФ-1 повысилось до 53 и 73% соответственно при средней дозе от 12,8 до 18,9 мг/день. Наблюдалось улучшение показателей углеводного обмена, снижение инсулинорезистентности, повышение кардиальной функции, увеличение толерантности к физической нагрузке, снижение кардиоваскулярного риска [23]. По данным E. Kuhn et al., использование пэгвисоманта способствовало статистически значимому улучшению кардиореспираторных показателей (фракции выброса и индекса апное-гипопное) [24].

Согласно клиническим наблюдениям, чувствительность к пэгвисоманту как второй линии терапии зависит от возраста диагноза, ИМТ, базального уровня ИРФ-1. Как

правило, стартовая доза и скорость титрации должны быть более высокими у молодых пациентов, у лиц с избыточной массой тела, а также у больных с сахарным диабетом. Предварительные исследования показали, что нормализация ИРФ-1 у мужчин требует меньших доз по сравнению с женщинами и у облученных пациентов по сравнению с необлученными. Женщинам требовалась средняя доза пэгвисоманта с поправкой на вес на 4,7 мг/сут больше, чем мужчинам ($p = 0,001$) [25–27]. Побочные эффекты, связанные с лечением, наблюдались у 337 больных (16,1%), из которых только 2,3% являлись поводом для прекращения лечения.

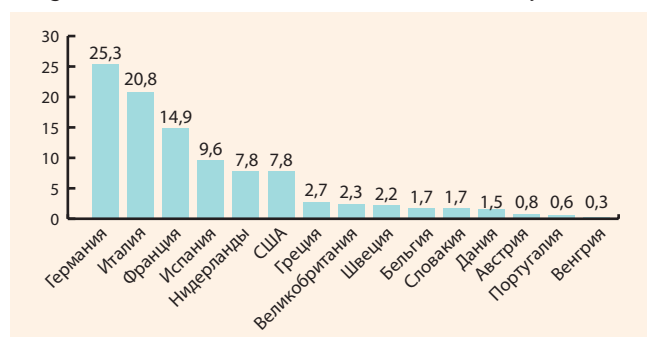
По данным МРТ у 72,2 % больных не было выявлено продолженного опухолевого роста. У 16,8% отмечалось снижение, у 6,8% – повышение и у 4,3% – колебание объема. У 3% больных с исходно нормальным уровнем печеночных ферментов отмечено повышение уровня АЛТ и АСТ более 3 норм. Результаты промежуточного анализа свидетельствовали, что длительное использование пэгвисоманта является эффективным и безопасным при лечении акромегалии [17].

Последующие исследования также подтверждали первоначальные выводы. Так, в работе M. Ragonese et al. представлены результаты мультицентрового обсервационного ретроспективного продольного исследования с целью определения возможных маркеров эффективности длительного лечения пэгвисомантом. Было обследовано 87 больных акромегалией из 7 итальянских медицинских центров. Длительность терапии составляла около 4 лет. Титрация препарата осуществлялась до нормализации уровня ИРФ-1 с окончательной дозой >30 мг/день. По итогам лечения биохимическая ремиссия была достигнута у 75,9 и 89,6% больных через 1 и 4 года лечения соответственно. В процессе анализа не было выявлено статистически значимых различий между моно- и комбинированной терапией. Также не было зафиксировано гендерных различий в проценте больных, достигших контроля акромегалии, терапевтической дозе пэгвисоманта и сроках достижения ремиссии. Эффективность препарата не зависела от предшествующего вида лечения. Для больных СД требовалась большая доза. Резистентность к препарату коррелировала с массой тела и была наибольшей при ИМТ > 30 кг/м². Авторы заключают, что эффективность препарата повышается по мере титрации дозы. Относительно высокие стартовые дозы и более быстрая титрация необходимы у пациентов с ожирением и/или уровнем ИРФ-1, превышающим верхнюю границу нормы более чем в 2,7 раза [28].

Вопросу о возможном увеличении размеров опухоли на фоне приема пэгвисоманта уделялось пристальное внимание. Результаты относительно динамики опухолевого объема на фоне моно- или комбинированной терапии с АС1 оказались противоречивыми. Некоторые исследователи отмечали увеличение объема аденомы на фоне лечения у 5–7% больных. В Итальянском обсервационном наблюдении ACROSTUDY (249 пациентов) при контрольном МРТ уменьшение объема опухоли отмечалось у 13,7%, тогда как увеличение – у 8,8%. В работе A. Bianchi

● **Рисунок 4.** Страны, принимающие участие в исследовании ACROSTUDY

● **Figure 4.** Countries involved in ACROSTUDY study



et al. отмечено, что только у 1 из 35 наблюдаемых пациентов был выявлен небольшой рост аденомы, который в дальнейшем не прогрессировал после 6 мес лечения. В том же исследовании было установлено, что среди 27 пациентов, получающих пэгвисомант в комбинации с АС, достоверный рост (>25%) резидуальной аденомы возник лишь в одном случае, причем данный пациент отличался агрессивным течением заболевания с плохим контролем, и когда у него отмечался дальнейший рост аденомы, он получал 40 мг пэгвисоманта и 120 мг ланреотида Аутожел каждые 4 недели.

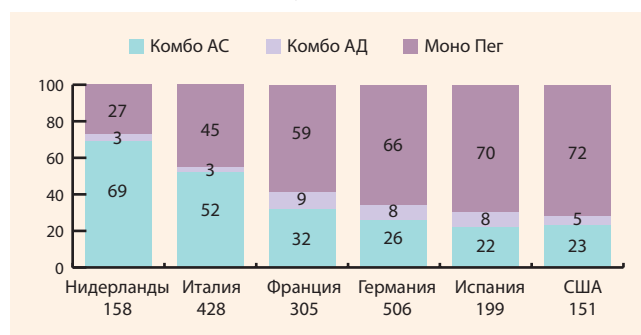
Обычно продолженный опухолевый рост наблюдается в течение 1-го года лечения пэгвисомантом и может отражать агрессивный характер опухолевого развития или быть следствием прекращения лечения АС (ребаунд-эффект). Отсутствие предварительного облучения или небольшая продолжительность лечения АС до назначения пэгвисоманта ассоциируются с повышенным риском опухолевого роста. Показательно, что изменение опухолевого объема не коррелирует с уровнем ИРФ-1. Таким образом, при оценке влияния пэгвисоманта на рост опухолевой ткани следует принимать во внимание исходный сценарий опухолевого развития, предварительную чувствительность к терапии (включая АС), а также исходный объем опухолевой ткани. Вследствие интерперсонализированного колебания объема гипофиза следует внимательно контролировать все МР-изображения опухоли до и на фоне лечения пэгвисомантом для исключения ложных результатов [29–32].

Последующие исследования фокусировались на лечебных схемах (эффективности монотерапии или комбинированного лечения с АС и АД). Первые работы, посвященные изучению возможности комбинированного использования АС1 и пэгвисоманта, датированы 2005 г., в них отмечается высокая эффективность лечения с нормализацией ИРФ-1 у 95% больных при меньшей потребности в пэгвисоманте. В ходе наблюдательного исследования ACROSTUDY были оценены результаты различных режимов вторичной медикаментозной терапии с участием пэгвисоманта. Комбинация пэгвисоманта с АС (Комбо АС) изучалась у 768 больных (38%), с каберголином (Комбо АД) – у 123 (6%), монотерапия пэгвисомантом (Моно Пег) – у 1128 (55%). (В группу Комбо АС также были включены пациенты, получающие АС в комбинации с каберголином.) Следует отметить, что в различных странах – участниках проекта существуют те или иные предпочтения в схемах комбинированного лечения (рис. 5).

Среди обоснований для комбинированного использования АС (или каберголина) с пэгвисомантом выделяются: сохраняющееся повышенное содержание ИРФ-1 (63%), головная боль (9%), гиперпролактинемия (8), сочетанная опухолевая гиперпродукция пролактина (4,6%), близкое расположение опухоли с хиазмой (6,6%), стоимость лечения (5%) и др. Ежедневные инъекции пэгвисоманта осуществлялись в 94, 66 и 91% случаев у больных на Моно Пег, Комбо АС и Комбо АД соответственно. Через 4 года уровень ИРФ-1 нормализовался у 62, 63 и 65% больных соответственно. Отмечено, что число пациентов, находя-

● **Рисунок 5.** Схемы вторичной медикаментозной терапии акромегалии с участием пэгвисоманта в странах, включенных в проект ACROSTUDY

● **Figure 5.** Secondary drug therapy regimens involving pegvisomant for the treatment of acromegaly in the countries involved in ACROSTUDY project



щихся на комбинированной терапии в исследовании ACROSTUDY, существенно повысилось от 20% в 2003 г. до 54% в 2012 г. В итоге авторы указывают на необходимость продолжать наблюдение в рандомизированных группах с использованием стандартных МРТ-методик и лабораторных методов [33, 34].

В работе N.X.G. Basavilbaso et al. был проведен ретроспективный анализ клинических, гормональных и радиологических параметров больных акромегалией, получавших в течение продолжительного времени пэгвисомант в 17 центрах Аргентины. Оценивались долгосрочные результаты по безопасности и эффективности пэгвисоманта, а также определялись предикторы чувствительности к данному лечению в реальной клинической практике. Обследовано 75 пациентов (24 мужчины) в возрасте от 22 до 77 лет. Средняя продолжительность лечения составляла 27 месяцев. До назначения пэгвисоманта уровень ИРФ-1 более чем в 2,4 раза превышал верхнюю границу возрастной нормы. 34 пациента (45%) получали монотерапию пэгвисомантом, в то время как 41 (55%) – комбинированную терапию с АС и/или каберголином. Средняя доза пэгвисоманта составляла 11,5 мг в день и колебалась в зависимости от результативности лечения. В неконтролируемой группе она повышалась до 13,9 мг/день, в группе с достигнутым контролем акромегалии доза препарата снижалась до 10 мг/день. При этом не отмечалось существенной разницы в дозировке между пациентами, находящимися на моно- или комбинированной терапии.

На фоне лечения пэгвисомантом биохимический контроль достигнут у 62,9% больных при средней дозе 11,8 мг/день. Среди побочных эффектов упоминаются локальные изменения в месте инъекций (5,3%), повышение печеночных ферментов (9,3%), продолженный опухолевый рост (9,8%). Авторы не обнаружили ассоциативной связи между возрастом, полом, предшествующей радиотерапией или исходным уровнем ГР у больных, достигших и не достигших контроля. Однако было отмечено, что исходное превышение содержания ИРФ-1 > 2,8 от верхней границы возрастной нормы является предиктором

меньшей терапевтической эффективности препарата. Авторы заключают, что продолжительное лечение пэгвисомантом является высокоэффективным и безопасным для больных акромегалией, резистентных к стандартной терапии [35].

В публикации S.E. Franck et al. приводятся результаты комбинированного использования AC1 и пэгвисоманта у больных акромегалией с частичной резистентностью к AC1. Поскольку эти препараты обладают различным механизмом действия, то преимуществом данной комбинации является контроль опухолевого роста и сохранение безопасного уровня ИРФ-1 при меньшей дозе обоих препаратов и минимальных побочных эффектах (гастроинтестинальные нарушения, липогипертрофия, транзиторное повышение печеночных трансаминаз). Исследование показало, что добавление AC1 к терапии пэгвисомантом способствовало снижению дозы последнего на 50% (с $131,3 \pm 36,2$ до $62,5 \pm 16,7$ мг/нед), уменьшению частоты инъекций и повышению качества жизни [36].

На последнее обстоятельство также указывают результаты двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования. Так, S.J. Neggers et al. сообщают, что комбинированное использование AC1 и пэгвисоманта по данным опросников AcroQoL (Acromegaly Quality of Life Questionnaire) и PASQ (Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire) способствовало уменьшению признаков болезни и существенному повышению качества жизни [37].

Клинические исследования на эту тему, проведенные в Японии, показали, что длительное (до 3,5 лет) использование пэгвисоманта в дозе 10–30 мг/день у 16 пациентов способствовало стойкой нормализации уровня ИРФ-1 у 81,3% больных, что способствовало улучшению клинической картины и повышению качества жизни. Переносимость препарата была хорошая, увеличения объема опухоли не выявлено. У трех пациентов отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз, который нормализовался после прекращения приема препарата. По мнению авторов, пэгвисомант демонстрировал высокую клиническую эффективность и хорошую толерантность [38].

Касаясь педиатрической практики, следует упомянуть о положительном результате применения пэгвисоманта у двух подростков 10 и 13 лет с гипофизарным гигантизмом (вследствие AIP-мутации) и длительным анамнезом неэффективной хирургической, лучевой и медикаментозной терапии (AC1 + каберголин) в высоких дозах. Через 2 и 5 месяцев лечения пэгвисомантом был достигнут контроль заболевания [39].

Отдельной темой является опыт первичного использования пэгвисоманта с целью скорейшего достижения ремиссии. В ретроспективном исследовании N.A. Tritos et al. проводился сравнительный анализ эффективности первичного (28 больных, 1 гр.) и вторичного (176 пациентов, 2 гр.) лечения пэгвисомантом. Средняя доза препарата составляла 17 и 12 мг в день, длительность лечения – 1,6 года и 3,8 лет соответственно. Согласно результатам,

уровень ИРФ-1 нормализовался у 76,9 и 81% больных 1-й и 2-й групп соответственно. Средний срок наступления нормализации ИРФ-1 (через 0,5–0,6 лет), равно как и процент пациентов, достигших ремиссии, существенно не различались. Отмечено, что изначально высокий уровень ИРФ-1 и наличие сахарного диабета являлись предикторами низкой чувствительности к препарату, что требовало эскалации дозы. Переносимость проявлялась низкой частотой кожных проявлений, постинъекционных реакций и повышения уровня трансаминаз. Только у одного пациента из 2-й группы было обнаружено увеличение размеров опухолей ткани. Авторы заключают, что первичная или вторичная монотерапия пэгвисомантом способствует нормализации уровня ИРФ-1 более чем в 75% случаев и имеет благоприятный профиль толерантности. Однако требуются дальнейшие исследования для оценки безопасности первичного использования препарата при лечении акромегалии [40].

Таким образом, представленные результаты многолетнего использования пэгвисоманта указывают на клиническую эффективность и безопасность использования препарата в качестве вторичной моно- и комбинированной терапии с AC1 и АД. Своевременное добавление пэгвисоманта позволяет избежать повторного оперативного вмешательства, радиохирургического лечения или назначения избыточно высоких доз AC.

Согласованная схема вторичной медикаментозной терапии акромегалии закреплена Европейским консенсусным соглашением от 2018 г. При отсутствии контроля акромегалии после нерадикальной аденомэктомии в качестве второй линии лечения назначаются AC1. Для пациентов с частичной чувствительностью к AC1 (снижение ГР и/или ИРФ-1 > 50%) рекомендуется поступательная эскалация дозы (или уменьшение межинъекционных интервалов), а также дополнительное назначение каберголина.

В случае, если биохимический контроль не достигается на фоне максимальных доз AC1, эксперты предлагают индивидуализированное лечение с учетом наличия (или отсутствия) клинических признаков остаточной ткани или состояния углеводного обмена. Если остаточная опухолевая ткань не подходит для резекции, то предлагается перевод пациента на AC 2-й генерации (пасиреотид ЛАР). При наличии симптоматического сахарного диабета (или при развитии ятрогенной гипергликемии на пасиреотид) рекомендуется назначение пэгвисоманта. Если остаточная ткань опухоли небольших размеров и изначально имеется нарушение углеводного обмена, то к AC 1-й генерации показано добавление пэгвисоманта [41].

Таким образом, дальнейшее совершенствование дифференцированного лечебного пособия с использованием современных и новых лекарственных препаратов позволит обеспечить стойкий контроль заболевания с повышением качества и продолжительности жизни больных акромегалией.



Поступила / Received 21.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2020
Принята в печать / Accepted 15.04.2020

Список литературы / References

- Domingo M.P. Treatment of acromegaly in the era of personalised and predictive medicine. *Clin Endocrinol.* 2015;83(1):3–14. doi: 10.1111/cen.12731.
- Ezzat S., Caspar-Bell G.M., Chik C.L., Denis M.C., Domingue M.E., Imran S.A. et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline. *Endocr Pract.* 2019;25(4):379–393. doi: 10.4158/EP-2018-0500.
- Bollerslev J., Heck A., Olarescu N.C. Management of endocrine disease: individualised management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):R57–R71. doi: 10.1530/EJE-19-0124.
- Cuevas-Ramos D., Carmichael J.D., Cooper O., Bonert V.S., Gertych A., Mame-lak A.N., Melmed S. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):122–131. doi: 10.1210/jc.2014-2468.
- Bates P.R., Carson M.N., Trainer P.J., Wass J.A.; UKAR-2. Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol.* 2008;68(1):136–142. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03012.x.
- Giustina A., Arnaldi G., Bogazzi F., Cannavo S., Colao A., De Marinis L. et al. Pegvisomant in Acromegaly: An Update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577–589. doi: 10.1007/s40618-017-0614-1.
- Gadelha M.R., Wildemberg L.E., Bronstein M.L., Gatto F., Ferone L. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):100–108. doi: 10.1007/s11102-017-0791-0.
- Khairi S., Sagvand B.T., Pulaski-Liebert K.J., Tritos N.A., Klibanski A., Nachti-gall L.B. Clinical outcomes and self-reported symptoms in patients with acromegaly: an 8-year follow-up of a lanreotide study. *Endocr pract.* 2017;23(1):56–65. doi: 10.4158/EP161439.OR.
- Akrova A., Asa S.L., Amer L., Shimon I., Ezzat S. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med.* 2019;8(11):1962. doi: 10.3390/jcm8111962.
- Kasuki L., Wildemberg L.E., Gadelha M.R. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):R89–R100. doi: 10.1530/EJE-17-1006.
- Gadelha M.R., Bronstein M.D., Brue T., Coculescu M., Flaseriu M., Guitelman M. et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875–884. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X.
- Sandret L., Maisson P., Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327–1335. doi: 10.1210/jc.2010-2443.
- Brooks A.J., Waters M.J. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(9):515–525. doi: 10.1038/nrendo.2010.123.
- Trainer P.J., Drake W.W., Katznelson L., Freda P.U., Herman-Bonert V., van der Lely A.J. et al. Treatment of Acromegaly With the Growth Hormone-Receptor Antagonist Pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000;342(16):1171–1177. doi: 10.1056/NEJM200004203421604.
- van der Lely A.J., Hutson R.N., Trainer P.J., Besser G.M., Barcan A.L., Katznelson L. et al. Long-term Treatment of Acromegaly With Pegvisomant, a Growth Hormone Receptor Antagonist. *Lancet.* 2001;358(9295):1754–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06844-1.
- Buchfelder M., Schlaffer S., Droste M., Mann K., Saller B., Brubach K. et al. The German ACROSTUDY: past and present. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):3–10. doi: 10.1530/EJE-09-0350.
- van der Lely A.J., Jonsson P.J., Wilton P., Akerblak A.C., Cara J., Ghigo E.G. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):239–245. doi: 10.1530/EJE-16-0008.
- van der Lely A.J., Jonsson P.J., Wilton P., Akerblak A.C., Cara J., Ghigo E.G. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):239–245. doi: 10.1530/EJE-16-0008.
- Sievers C., Baur D.M., Schwanke A., Buchfelder M., Droste M., Mann K., Stalla G.T. Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort. *Pituitary.* 2015;18:916–925. doi: 10.1007/s11102-015-0673-2.
- Colao A., Arnaldi G., Beck-Peccoz P., Cannavo S., Cozzi R., Uberti Ed. et al. Pegvisomant in acromegaly: why, when, how. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(8):693–699. doi: 10.1007/BF03347452.
- Droste M., Domberg J., Buchfelder M., Mann K., Schwanke A., Stalla G., Strasburger C.J. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF-I levels. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):59–68. doi: 10.1530/EJE-13-0438.
- Neggess S.J., van der Lely A.J. Combination treatment with somatostatin analogues and PEG in acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21(3):129–133. doi: 10.1016/j.ghir.2011.03.004.
- Buchfelder M., van der Lely A.J., Biller B.M.K., Webb S., Brue T., Strasburger C.J. et al. Long-term Treatment With Pegvisomant: Observations From 2090 Acromegaly Patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(6):419–427. doi: 10.1530/EJE-18-0616.
- Kuhn E., Maione L., Bouchachi A., Roziere M., Salenave S., Brailly-Tabard S. et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):693–702. doi: 10.1530/EJE-15-0500.
- Colao A., Pivonello R., Auriemma R.S., Martino M.C.D., Bidlingmaier M., Briganti M. et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):467–477. doi: 10.1530/eje.1.02112.
- Parkinson C., Burman P., Messig M., Trainer P.J. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):190–195. doi: 10.1210/jc.2006-1412.
- Marazuela M., Lucas T., Alvarez-Escola C., Puig-Domingo M., de la Torre N.G., de Miguel-Novoa P. et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. *Eur J Endocrinol.* 2006;160(4):535–542. doi: 10.1530/EJE-08-0705.
- Ragonese M., Grotoli S., Maffei P., Alibrandi A., Ambrosio M.R., Arnaldi G. et al. How to Improve Effectiveness of Pegvisomant Treatment in Acromegalic Patients. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(5):575–581. doi: 10.1007/s40618-017-0773-0.
- Giustina A. Optimal use of pegvisomant in acromegaly: are we getting there? *Endocrine.* 2015;48:3–8. doi: 10.1007/s12020-014-0462-0.
- Bianchi A., Valentini F., Iuorio R., Poggi M., Baldelli R., Passeri M. et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32:40. doi: 10.1186/1756-9966-32-40.
- Neggess S.J., Muhammad A., van der Lely A.J. Pegvisomant treatment in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):59–65. doi: 10.1159/000381644.
- Flaseriu M. The role of combination medical therapy in acromegaly: hope for the nonresponsive patient. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(4):321–329. doi: 10.1097/MED.0b013e32836318a1.
- Strasburger C.J., Mattsson A., Wilton P., Aydin F., Hey-Hadavi J., Biller B.M.K. Increasing Frequency of Combination Medical Therapy in the Treatment of Acromegaly With the GH Receptor Antagonist Pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):321–329. doi: 10.1530/EJE-17-0996.
- Filopanti M., Mantovani G., Corbetta S., Arosio M., Gasco V. et al. Growth hormone receptor variants and response to pegvisomant in monotherapy or in combination with somatostatin analogs in acromegalic patients: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E165–E172. doi: 10.1210/jc.2011-1769.
- Basavilbaso N.X.G., Ballarín M.C., Bruera D., Bruno O., Chervin A.B., Danilowicz K. et al. Pegvisomant in Acromegaly: A Multicenter Real-Life Study in Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(4):320–327. doi: 10.20945/2359-3997000000160.
- Franck S.E., Muhammad A., van der Lely A.J., Neggers S.J.C.M.M. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine.* 2016;52:206–213. doi: 10.1007/s12020-015-0810-8.
- Neggess S.J., van Aken M.O., de Herder W.W., Feelders R.A., Janssen J.A., Badia X. et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3853–3859. doi: 10.1210/jc.2008-0669.
- Shimatsu A., Nagashima M., Yassitaki S., Ohki N., Chihara K. Efficacy and Safety of Monotherapy by Pegvisomant, a Growth Hormone Receptor Antagonist, in Japanese Patients With Acromegaly. *Endocr J.* 2016;63(4):337–347. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0619.
- Joshi K., Daly A.F., Beckers A., Zacharin M. Resistant Paediatric Somatotropinomas due to AIP Mutations: Role of Pegvisomant. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):196–202. doi: 10.1159/000488856.
- Tritos N.A., Chanson P., Jimenez C., King D., Jonsson P., Klibanski A., Biller B.M.K. Effectiveness of First-Line Pegvisomant Monotherapy in Acromegaly: An ACROSTUDY Analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):213–220. doi: 10.1530/EJE-16-0697.
- Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Kibanski A., Casanueva F.F., Wass J.A.H. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552–561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.

Информация об авторах:

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: vspronin@yandex.ru

Пронин Евгений Вячеславович, врач-эндокринолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; e-mail: r-wp@mail.ru

Information about the authors:

Vyacheslav S. Pronin, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Endocrinology Department of Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: vspronin@yandex.ru

Evgeny V. Pronin, endocrinologist of State Budgetary Healthcare Institute of Moscow "Endocrinology Dispensary" of the Moscow Health Department; 37, bld. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; e-mail: r-wp@mail.ru