



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | №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
khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
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 2021 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	28.02.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№2	Неврология/ревматология	28.02.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№3	Акушерство и гинекология	31.03.2021
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№4	Терапия	31.03.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№5	Гастроэнтерология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	
№6	Оториноларингология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	
№7	Эндокринология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	
№8	Дерматология/косметология	31.05.2021
	Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	
№9	Онкология	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№10	Неврология/ревматология	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№11	Педиатрия	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№12	Поликлиника	31.07.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№13	Акушерство и гинекология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№14	Кардиология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	
№15	Гастроэнтерология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	
№16	Пульмонология	31.10.2021
	Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	
№17	Педиатрия	31.10.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№18	Оториноларингология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	
№19	Неврология/ревматология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№20	Онкология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№21	Поликлиника	30.12.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

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

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov
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,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler

Address of the founder and editorial office:

15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, 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 П5802

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, 2021.

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 <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2021
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2021
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2021
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.04.2021
№8	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.05.2021
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2021
№11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2021
№12	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2021
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2021
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2021
№16	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2021
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.11.2021
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2021
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2021
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2021



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:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (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 им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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*)

Гаращенко 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*)

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

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишцева Российской государственной академии медицинского образования 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*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

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

Шляток 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 RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Editorial review board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

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

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev 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. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

S.V. Ryazantsev, Dr. 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 (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S.A. Sushkova, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant-Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

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

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

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

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

Francesco Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

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

Содержание

Новости. Открытия и события7

Сахарный диабет

Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова
Сверхбыстродействующий инсулин аспарт –
от портрета инсулина к портретам пациентов.8

Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева
Эффективность дулаглутита в свете
доказательной медицины: расширение показаний ...18

Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин, И.С. Исхакова
Анализ формирования дисгликемии
в обосновании ранней патогенетической
терапии сахарного диабета.33

**Л.А. Суплотова, А.С. Судницкая, Н.В. Романова,
К.А. Сидоренко, Л.Ю. Радионова, Т.В. Грачева,
Н.В. Плотников, Е.В. Хиева, О.Ю. Шабельникова,
И.А. Ипатко, Г.В. Жуковец, М.А. Чередникова**
Анализ времени нахождения в целевом диапазоне
в зависимости от метода оценки уровня глюкозы ...46

**И.В. Глинкина, А.В. Балашова, А.С. Шыман, А.В. Одерий,
С.А. Хан, Г.Е. Рунова, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев**
Факторы, определяющие клиническую значимость
ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в терапии
пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
пожилого возраста.56

Осложнения сахарного диабета

А.Б. Земляной, Т.А. Зеленина, В.В. Салухов
Параллели особенностей инфекций
синдрома диабетической стопы на стационарном
и амбулаторном этапах лечения.68

Коморбидные состояния

**С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, А.А. Попова,
Е.Н. Самсонова, А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, К.В. Копьева,
А.В. Молоков, И.В. Яковлева**
Кардиопротективные эффекты бисфосфоната
алендроната у больных с ишемической
болезнью сердца, ассоциированной с сахарным
диабетом 2-го типа и остеопорозом78

**Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина, Е.В. Макарова,
С.Г. Сальцев, Г.Н. Варварина, Л.В. Ловцова**
Лептин и полиморфизм гена его рецептора
как мишень для фармакотерапии
при сахарном диабете 2-го типа
и хронической обструктивной болезни легких88

Т.Ю. Демидова, В.М. Плахотная
Сахарный диабет и остеопороз: патогенетическая
связь и современные принципы лечения.96

Другие проблемы эндокринологии

**Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Л.Я. Рожинская,
Е.А. Пигарова, Е.А. Трошина**
Анализ факторов риска дефицита
витамина D по результатам первого
этапа российского неинтервенционного
регистрового исследования.109

О.О. Голоунина, Ж.Е. Белая
Маркеры костного ремоделирования
и их значение при онкологических заболеваниях...120

Л.А. Марченкова
Ориентированность в вопросах лечения остеопороза
у врачей, работающих в области физической
и реабилитационной медицины.134

И.А. Иловайская
Приверженность медикаментозной терапии
аналогами соматостатина при акромегалии142

**М.Ю. Юкина, В.Р. Мустафина, Е.В. Васильев,
Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич**
Клиническое наблюдение пациентки с вариантами
генов TMEM127 и EGLN1, феохромоцитомой
и опухолью поджелудочной железы150

О.В. Логвинова, Е.А. Трошина
Влияние лираглутида 3,0 мг на характеристики
пищевого поведения у пациентов
с алиментарным ожирением156

**А.А. Рыбакова, Н.М. Платонова, Т.В. Солдатова,
Н.В. Тарбаева, Т.С. Паневин, Е.А. Трошина**
Тиреоидит Риделя: сложности диагностики
(клинический случай и краткий обзор)166

Диссертант

Е.Ю. Грицкевич, Д.В. Скуридина, С.Н. Переходов
Влияние андроген депривационной терапии
на параметры углеводного обмена
и амбулаторный гликемический профиль.172

Ф.О. Ушанова, К.Г. Лобанова, С.Н. Переходов
Гестационный сахарный диабет:
особенности течения и исходы беременности
в реальной клинической практике.184

Content

News, discoveries and events7

Diabetes

T.Yu. Demidova, M.Ya. Izmaylova
 Fast-acting insulin aspart – from insulin portraits to patient portraits8

E.V. Biryukova, I.V. Solovyeva
 Efficacy of dulaglutide: an evidence-based review of its potential indications. 18

L.A. Ruyatkina, D.S. Ruyatkin, I.S. Iskhakova
 Analysis of the formation of dysglycemia in the substantiation of early pathogenetic therapy of diabetes mellitus 33

L.A. Suplotova, A.S. Sudnitsyna, N.V. Romanova, K.A. Sidorenko, L.U. Radionova, T.V. Gracheva, N.V. Plotnikov, E.V. Khieva, O.Y. Shabelnikova, I.A. Ipatko, G.V. Zhukovets, M.A. Cherednikova
 Analysis of time in range depending on the method of assessing the glucose level 46

I.V. Glinkina, A.V. Balashova, A.S. Shyman, A.V. Oderij, S.A. Khan, G.E. Runova, T.B. Morgunova, V.V. Fadeev
 Factors determining the clinical significance of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus 56

Complications of diabetes

A.B. Zemlianoi, T.A. Zelenina, V.V. Salukhov
 Parallels of infections of diabetic foot syndrome in inpatient and outpatient stages of treatment 68

Comorbid conditions

S.N. Shilov, E.N. Berezikova, A.A. Popova, E.N. Samsonova, A.T. Teplyakov, E.V. Grakova, K.V. Kopeva, A.V. Molokov, I.V. Yakovleva
 Cardioprotective effects of alendronate bisphosphonate in patients with ischemic heart disease associated with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis 78

Y.A. Sorokina, O.V. Zanozina, E.V. Makarova, S.G. Salcev, G.N. Varvarina, L.V. Lovtsova
 Leptin and its receptor gene polymorphism as a target for pharmacotherapy in T2DM and COPD 88

T.Y. Demidova, V.M. Plakhotnyaya
 Diabetes mellitus and osteoporosis: pathogenetic relationship and current principles of treatment. 96

Other problems of endocrinology

L.A. Suplotova, V.A. Avdeeva, L.Y. Rozhinskaya, E.A. Pigarova, E.A. Troshina
 Analysis of risk factors for vitamin D deficiency by results of the first stage of Russian non-interventional register study. 109

O.O. Golounina, Zh.E. Belaya
 Bone remodeling markers and their role in oncology 120

L.A. Marchenkova
 Qualification in the field of osteoporosis treatment in doctors working in the field of physical and rehabilitation medicine 134

I.A. Illovayskaya
 Adherence to somatostatin analog therapy for acromegaly. 142

M.Yu. Yukina, V.R. Mustafina, E.V. Vasilyev, E.A. Troshina, N.M. Platonova, D.G. Beltsevich
 Clinical observation of a patient with TMEM127 and EGLN1 gene variants, pheochromocytoma and pancreatic tumor 150

O.V. Logvinova, E.A. Troshina
 Effect of liraglutide 3.0 mg on eating behavior in patients with obesity 156

A.A. Rybakova, N.M. Platonova, T.V. Soldatova, N.V. Tarbaeva, T.S. Panevin, E.A. Troshina
 Riedel's thyroiditis: diagnostic difficulties (clinical case and brief review) 166

Dissertant

E.Yu. Grickevich, D.V. Skuridina, S.N. Perekhodov
 Influence of androgen deprivation therapy on glucose metabolism and ambulatory glucose profile 172

F.O. Ushanova, K.G. Lobanova, S.N. Perekhodov
 Gestational diabetes mellitus: peculiarities of course and pregnancy outcomes in real clinical practice. 184

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – от портрета инсулина к портретам пациентов

Т.Ю. Демидова, ORCID: 0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com

М.Я. Измайлова✉, ORCID: 0000-0002-1385-0245, maremizm@gmail.com

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

Резюме

Постприандиальная гипергликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Болюсные инсулины нацелены на имитацию физиологического действия эндогенного инсулина, секретируемого в ответ на прием пищи, для контроля пиков постприандиальной гликемии. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – это инсулин с высокой скоростью всасывания в кровотоке, направленный на имитацию физиологического прандиального высвобождения инсулина более точно, чем доступные в настоящее время препараты инсулина короткого или ультракороткого действия. Высокая биодоступность сверхбыстродействующего иАсп была достигнута за счет добавления двух вспомогательных веществ – никотинамида и L-аргинина. При этом L-аргинин обеспечивает стабильность препарата, а никотинамид отвечает за ускоренное всасывание инсулина после подкожного введения. Результаты клинических исследований показали, что подкожная инъекция сверхбыстродействующего иАсп обеспечивала более раннее начало действия и больший эффект снижения уровня глюкозы крови по сравнению с ИУКД аспарт. Применение сверхбыстродействующего иАсп как при подкожных инъекциях, так и при непрерывной подкожной инфузии инсулина обеспечивало лучший контроль ППГ по сравнению с аналогом ИУКД аспарт. Более того, с точки зрения контроля HbA1c применение инсулина аспарт сверхбыстрого действия через 20 мин после начала приема пищи не уступало ИУКД, вводимым перед приемом пищи. Это подчеркивает возможность применения сверхбыстродействующего иАсп в непосредственной связи с приемом пищи: за 0–2 мин и через 20 мин после начала приема пищи без ухудшения гликемического профиля, приводя к улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, сверхбыстродействующий инсулин аспарт, инсулин аспарт, постприандиальная гипергликемия, гипогликемия, безопасность, эффективность

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – от портрета инсулина к портретам пациентов. *Медицинский совет*. 2021;(7):8–16. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-8-16.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fast-acting insulin aspart – from insulin portraits to patient portraits

Tatiana Yu. Demidova, ORCID: 0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com

Maryam Ya. Izmaylova✉, ORCID: 0000-0002-1385-0245, maremizm@gmail.com

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

Abstract

Postprandial hyperglycemia is an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD). Bolus insulins aim to mimic the physiological action of endogenous insulin secreted in response to food intake to control peaks of postprandial glycemia (PPG). Ultrafast insulin aspart is insulin with a high rate of absorption into the bloodstream that is designed to mimic the physiological prandial release of insulin more accurately than currently available short-acting or ultra-short-acting insulin preparations. The high bioavailability of ultrafast insulin aspart was achieved through the addition of two excipients – nicotinamide and L-arginine. At the same time, L-arginine ensures the stability of the drug, and nicotinamide is responsible for the accelerated absorption of insulin after subcutaneous administration. The results of clinical studies showed that subcutaneous injection of ultra-fast-acting insulin aspart provided an earlier onset of action and a greater effect of lowering blood glucose levels compared with ultra-short-acting aspart. The use of ultrafast insulin aspart both with subcutaneous injections and with CSII provided better control of PPG compared to the analogue of ultra-short-acting aspart. Moreover, the use of ultra-fast-acting insulin aspart 20 minutes after the start of a meal was not inferior to the ultra-short-acting aspart administered before meals in terms of HbA1c control. This emphasizes the possibility of using ultra-fast insulin aspart both before and after meals, without impairing glycemic control.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, fast-acting insulin aspart, insulin aspart, postprandial hyperglycemia, hypoglycemia, effectiveness, safety

For citation: Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya. Fast-acting insulin aspart – from insulin portraits to patient portraits. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):8–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-8-16.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из четырех выделенных ВОЗ и Международной федерацией диабета (IDF) приоритетных неинфекционных заболеваний (НИЗ) и представляет серьезную угрозу общественному здравоохранению во всем мире [1]. Систематически обновляя данные, IDF подчеркивает огромные масштабы распространения данного заболевания и ожидаемое перманентное увеличение количества людей с СД, которое может достичь 693 млн к 2045 г.¹

В последние годы большое внимание было уделено причинно-следственной связи между ППГ и атерогенезом при СД [2, 3]. Многие эпидемиологические исследования подтверждают, что постпрандиальная гипергликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, в исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe), которое включало 2 500 участников, была выявлена взаимосвязь между постпрандиальным уровнем гипергликемии, показателем сердечно-сосудистой смертности и риском макроангиопатий, независимо от уровня глюкозы крови натощак [4]. В других крупных исследованиях, таких как Chicago Heart Association Detection Project in Industry [5], Diabetes Intervention Study [6], PPS (Paris Prospective Study) [7], также была выявлена корреляционная зависимость роста смертности в результате ССЗ по мере увеличения выраженности и длительности ППГ. Равным образом несомненный интерес вызывает исследование M. Rosediani et al., которое продемонстрировало, что колебания постпрандиального уровня глюкозы являются важной составляющей суммарной суточной гипергликемии [8]. Таким образом, снижение уровня глюкозы после приема пищи у пациентов с СД является важным компонентом в оптимизации общего гликемического контроля и снижении риска развития кардиоваскулярной патологии.

Терапия СД на современном этапе по-прежнему направлена на оптимизацию гликемического контроля для снижения риска макро- и микрососудистых осложнений, частота и прогрессирование которых коррелируют с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) [9, 10]. Широкое признание вклада постпрандиальной гипергликемии в повышение уровня HbA1c и, как следствие, риска осложнений СД подчеркивает важность контроля отклонений ППГ [11]. Несмотря на то что алгоритмы ведущих профессиональных сообществ: American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) рекомендует для большинства пациентов с СД усредненный пороговый целевой уровень HbA1c $\leq 7,0\%$, для профилактики макрососудистых последствий требуется персонализация целей терапии. Так, целевые показатели гликемии должны быть индивидуализированы в зависимости от возраста, длительности СД, сопутствующим

заболеваний и рисков гипогликемии [12–14]. Данные регистра СД Российской Федерации за 2018 г. свидетельствуют о том, что только у 52% пациентов с СД содержание HbA1c было $< 7\%$ [15].

Одним из эффективных способов контроля гликемии после еды у пациентов с сахарным диабетом (СД) (при СД1 единственным) является введение прандиального инсулина перед каждым приемом пищи. У здоровых людей секреция эндогенного инсулина происходит сразу после приема пищи, что приводит к ингибированию продукции глюкозы в печени, тем самым контролируя ППГ [16]. Соответственно, у пациентов с СД быстрое всасывание и раннее начало действия инсулина, вводимого подкожно перед приемом пищи, являются важнейшими свойствами, обеспечивающими качественный и безопасный контроль постпрандиальной гипергликемии, частично за счет ингибирования продукции глюкозы в печени [16]. Еще одним важным аспектом инсулинотерапии является приближение к физиологическому профилю действия, обеспечивающему достаточное, но не избыточное влияние препарата на уровень ППГ, тем самым минимизируя риск отсроченной постпрандиальной гипогликемии [16, 17].

На сегодняшний день в арсенале врача есть несколько типов болюсных инсулинов: инсулины короткого действия, ИУКД и сверхбыстродействующий инсулин аспарт. Прандиальные инсулины нацелены на имитацию физиологического действия эндогенного инсулина, секретируемого в ответ на прием пищи для контроля колебаний ППГ [17, 18]. Хотя современные аналоги ИУКД имеют неоспоримые преимущества перед обычным человеческим инсулином за счет более быстрой биодоступности, более раннего начала и короткой продолжительности действия, тем не менее по сравнению с эндогенным инсулином у людей без диабета остается проблема отсроченного начала и более длительной продолжительности действия. Также следует учитывать, что скорость всасывания ИУКД недостаточна для оптимизации ППГ, если введение инсулина происходит непосредственно перед приемом пищи. Чаще наибольшее снижение ППГ достигается при введении инсулинов за 15–30 мин до еды [18, 19], что не всегда выполнимо в реальной жизни. Соответственно, дальнейшее улучшение контроля ППГ может быть достигнуто с помощью новых препаратов инсулина, которые более точно имитируют физиологическую прандиальную секрецию инсулина и профиль его действий [20, 21].

В 2017 г. свершился прорыв в разработке инсулина сверхбыстрого действия, демонстрирующего еще более быстрое начало и более короткую продолжительность действия по сравнению с аналогом ИУКД и, соответственно, более точно воспроизводящего естественный физиологический секреторный ответ инсулина у человека без СД после приема пищи.

Целью данного обзора являлся анализ данных клинических исследований, посвященных оценке гликемического контроля (ППГ) на фоне сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт.

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. Available at: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ

Сверхбыстродействующий иАсп — инновационный препарат, обладающий более высокой биодоступностью и, следовательно, более ранним началом действия по сравнению с ИУКД аспарт, что клинически проявляется выраженным сахароснижающим эффектом в первые 30 мин после инъекции препарата [17]. Высокая биодоступность сверхбыстродействующего иАсп была достигнута за счет добавления двух вспомогательных веществ — никотинамида (витамин В3) и L-аргинина (аминокислоты). При этом никотинамид обеспечивает более быстрое всасывание инсулина после подкожного введения препарата за счет увеличения скорости диссоциации в подкожно-жировой клетчатке гексамера до мономеров, а L-аргинин обеспечивает стабильность состава молекулы [10, 16, 17]. Кроме того, исследования на животных показали, что никотинамид может увеличивать кровоток в коже за счет кратковременного местного расширения сосудов, что также может способствовать абсорбции молекул инсулина после подкожного введения [22].

Фармакокинетика сверхбыстродействующего иАсп была исследована в объединенном анализе на основе шести клинко-фармакологических исследований, которые включали в себя 218 взрослых пациентов с СД1 [16],

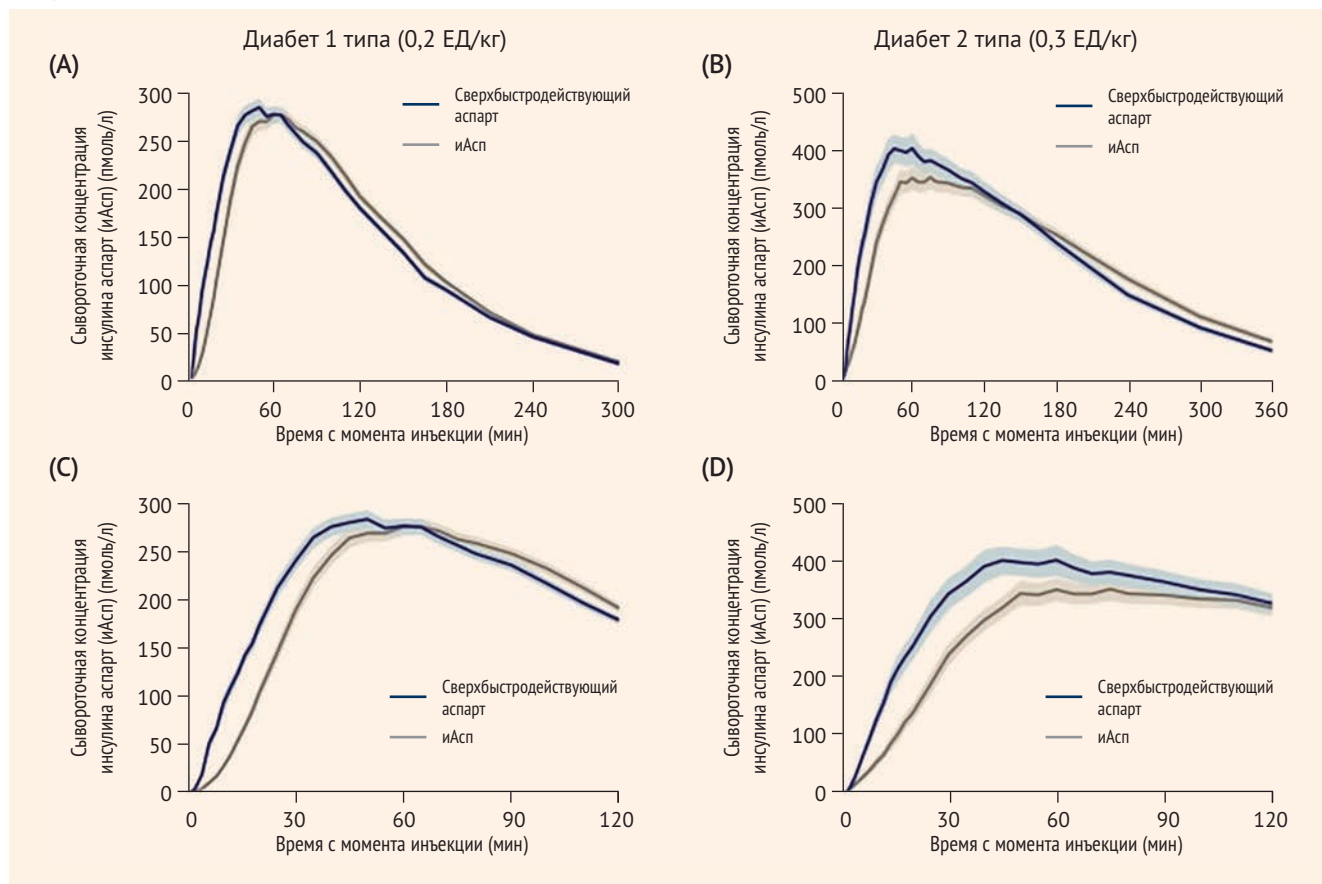
и на основе одного исследования, которое включало 61 пациента с СД2 [23]. Фармакокинетический профиль (начало появления инсулина в кровотоке) был смещен влево в группе сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт (4 против 9 мин) во всех исследованиях у пациентов как с СД1, так и с СД2 (рис. 1). Следовательно, сверхбыстродействующий иАсп обеспечивал ускоренную фармакокинетику по сравнению с ИУКД аспарт.

Также в объединенном анализе четырех исследований сравнивались фармакокинетические параметры сверхбыстродействующего иАсп и ИУКД аспарт на основании измерения общего или свободного иАсп у пациентов с СД1 в возрасте > 18 лет. Выводы анализа показали, что подкожная инъекция инсулина сверхбыстрого действия аспарт обеспечивает более раннее начало действия, вдвое более высокую концентрацию инсулина в течение первых 30 мин после применения и более быстрое окончание действия по сравнению с ИУКД аспарт, вне зависимости от определения свободного или общего иАсп [24].

Таким образом, результаты исследования убедительно показали, что фармакокинетический профиль сверхбыстродействующего иАсп более приближен к физиологической секреции инсулина на прием пищи по сравнению с ранее разработанными ИУКД.

● **Рисунок 1.** Фармакодинамические профили при применении иАсп по сравнению с сверхбыстродействующим инсулином аспарт у пациентов с СД1 и СД2

● **Figure 1.** Pharmacodynamic profiles of administration of IAsp versus faster aspart in patients with type 1 and 2 diabetes



СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ППГ У ПАЦИЕНТОВ С СД

Наилучший контроль ППГ с помощью аналогов ИУКД достигается путем введения инсулина за 15–30 мин до приема пищи [25, 26]. Этот интервал времени между инъекцией и приемом пищи важен для того, чтобы уравновесить пик действия инсулина и пик всасывания углеводов после приема пищи [27]. Однако в повседневной жизни многие пациенты с диабетом для простоты и исходя из практических соображений используют относительно короткий интервал времени между инъекциями инсулина и началом приема пищи или выполняют инъекции ИУКД после еды [25–27]. Это может быть особенно важно при приеме пищи с высоким гликемическим индексом, который приводит к постпрандиальной гипергликемии в результате быстрого всасывания углеводов с одной стороны и относительно отсроченного начала действия экзогенного инсулина с другой [28].

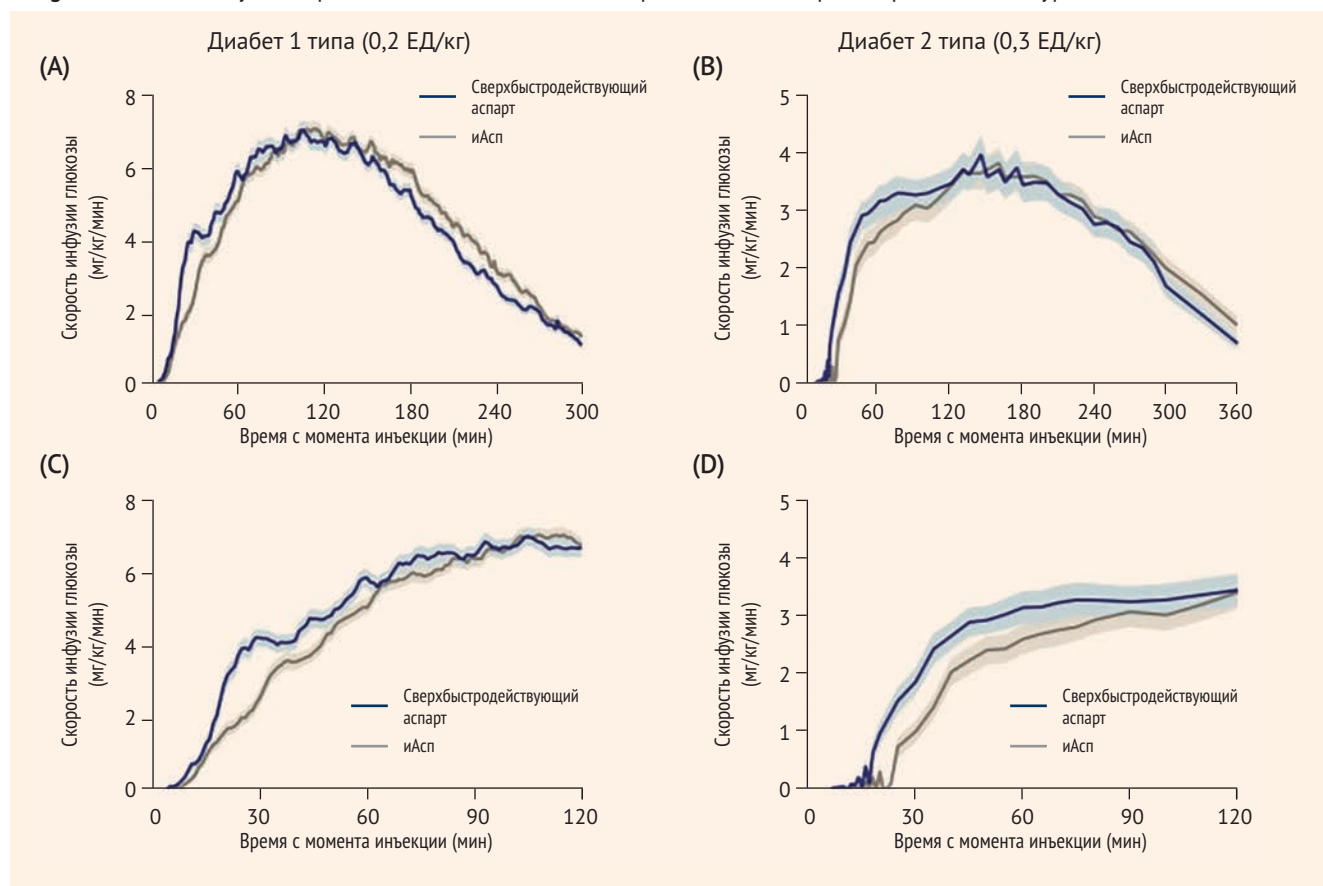
В исследованиях III фазы были изучены эффективность и безопасность применения подкожной инъекции сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт у пациентов с СД1 или СД2. У пациентов с СД1 на фоне инъекций сверхбыстродействующего

иАсп за 0–2 мин перед началом приема пищи отмечалось более выраженное снижение гликемии через 1 ч ($p = 0,0375$) и 2 ч ($p < 0,0001$) после приема пищи [29]. У пациентов с СД2 на фоне инъекций сверхбыстродействующего иАсп за 0–2 мин перед едой по сравнению с ИУКД аспарт, введенным в аналогичном временном интервале, отмечалось более выраженное снижение прироста глюкозы через 1 ч после приема пищи ($p = 0,0198$); при этом гипогликемический эффект через 2 ч после еды был сопоставим в обеих группах (рис. 2) [30].

В исследовании с участием пациентов с СД1 также оценивалась эффективность применения сверхбыстродействующего иАсп, введенного через 20 мин после начала приема пищи (после еды) по сравнению с ИУКД аспарт, вводимым за 0–2 мин перед приемом пищи (во время приема пищи) [29]. В результате была достигнута сопоставимая динамика уровней HbA1c в обеих группах, подтвердив не уступающую эффективность сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт. Кроме того, изменение уровня глюкозы через 2 ч после еды статистически значимо не отличалось между группой, которая делала инъекцию инсулина сверхбыстрого действия аспарт после еды, и группой ИУКД аспарт, которая вводила инсулин перед приемом пищи. Следует подчеркнуть, что наравне с этим увеличение уровня глюкозы через 1 ч

● **Рисунок 2.** Фармакодинамические профили при применении иАсп по сравнению с сверхбыстродействующим инсулином аспарт у пациентов с СД1 и СД2

● **Figure 2.** Pharmacodynamic profiles of administration of IAsp versus faster aspart in patients with type 1 and 2 diabetes



после приема пищи было статистически значимо ниже в группе сверхбыстродействующего иАсп [29], обозначив его преимущества. Результаты анализа показали, что сверхбыстродействующий иАсп (доза 0,2/0,3 Ед/кг) обеспечивает в 2 раза более быстрое всасывание при более раннем начале действия и в 2,5 раза более выраженный сахароснижающий эффект в первые 30 мин после еды (табл.) [29, 30]. Следовательно, более раннее начало действия и больший эффект снижения гликемии в первые 30 мин при введении сверхбыстрого иАсп во время приема пищи, по сравнению с иАсп, дает возможность его применения как во время, так и после еды без потери эффективности. Это может обеспечить пациентам гибкость дозирования сверхбыстродействующего иАсп и различный режим введения в пределах 20 мин до и после еды без существенного влияния на общий гликемический профиль.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СВЕРХБЫСТРОГО ИНСУЛИНА АСПАРТ ПРИ НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНФУЗИИ ИНСУЛИНА

НПИИ с использованием инсулиновой помпы становится все более популярным вариантом лечения для детей и взрослых с СД1 [31]. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований применение НПИИ связано с улучшением гликемического контроля и снижением частоты эпизодов гипогликемии по сравнению с множественными ежедневными инъекциями инсулина [32]. Однако некоторые данные показывают, что, несмотря на использование инсулиновой помпы с устройствами для непрерывного мониторинга (НМГ) или без них, только 30% взрослых с СД1 достигают уровня HbA1c < 7,0% [33].

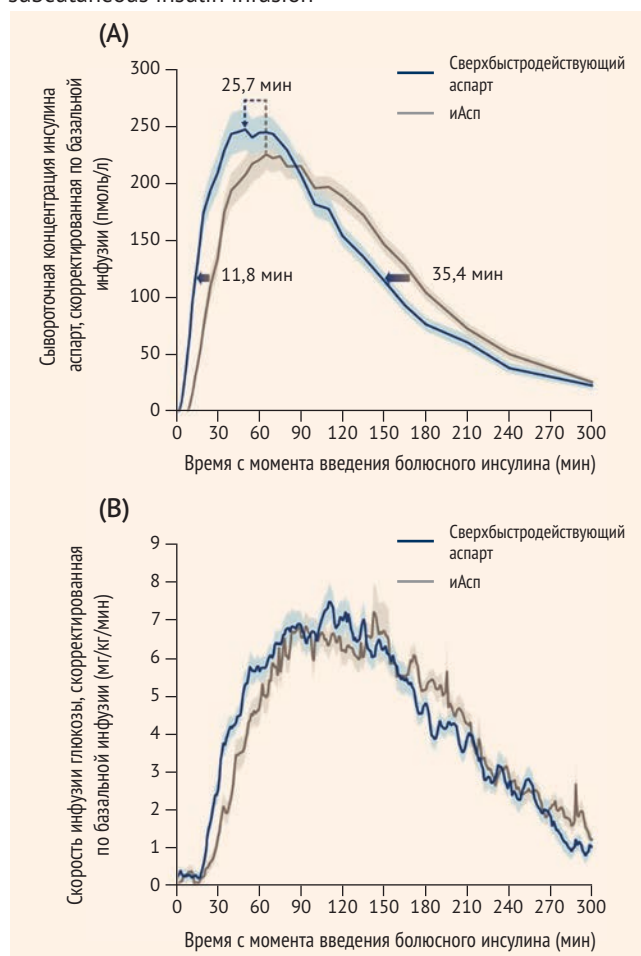
Несмотря на развитие технологий и совершенствование инсулиновых помп, существует ряд проблем при оптимизации гликемического контроля с помощью НПИИ. К ним относятся расчет скорости/доз базальной и болюсной инфузий инсулина, вариабельность действия и тип используемого инсулина. Расчет соответствующих доз инсулина требует от пациентов частого измерения уровня глюкозы в крови или использования НМГ [31]. Также неисправность помпы, инфузионная окклюзия или несвоевременная замена инфузионной системы могут повлиять на скорость всасывания инсулина и, следовательно, приводить к необъяснимой гипергликемии, кетозу или диабетическому кетоацидозу [34].

Усовершенствованная фармакокинетика сверхбыстродействующего иАсп может дать потенциальные преимущества для контроля гликемии у пациентов с СД1 при его использовании в инсулиновой помпе [34, 35]. Результаты 6-недельного исследования, включавшего 37 пациентов, продемонстрировали аналогичную совместимость сверхбыстродействующего иАсп и ИУКД аспарт в помповой инсулинотерапии [35]. Итоги исследования показали, что на фоне сверхбыстрого действующего иАсп отмечалось примерно в три раза более раннее воздействие и на 100% больший эффект снижения уров-

ня ППГ в течение первых 30 мин по сравнению с ИУКД аспарт [31, 35]. Кроме того, начало действия и эффект снижения уровней ППГ произошли на 35-й и 24-й мин раньше в группе сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с группой ИУКД аспарт соответственно (рис. 3). Причины установленных различий между подкожным введением и введением через НПИИ до конца не изучены, одна из гипотез состоит в том, что непрерывная подача никотинамида при НПИИ дополнительно увеличивает скорость диссоциации мономеров инсулина, тем самым увеличивая скорость раннего всасывания сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт [31, 35, 36]. Также возможно, что меньший объем инсулина в подкожном депо, вводимого через НПИИ по сравнению с болюсной инъекцией, способствует ускоренной фармакокинетике сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт. При этом в проведенных исследованиях не было отмечено микроскопически подтвержденных окклюзий инфузионной системы, что немаловажно с точки зрения поддержания стабильного сахароснижающего эффекта и удобства пользования инсулиновой помпы [31].

● **Рисунок 3.** Средние 5-часовые профили концентрации инсулина аспарт в сыворотке крови в зависимости от времени введения болюсной дозы

● **Figure 3.** Key pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster aspart administered via continuous subcutaneous insulin infusion



Таким образом, использование сверхбыстродействующего инсулина аспарт как при подкожных инъекциях, так и при НППИИ может обеспечить лучший контроль ППГ по сравнению с аналогом ИУКД аспарт. Однако, учитывая ограниченные данные о клиническом опыте применения сверхбыстродействующего инсулина аспарт в инсулиновых помпах, необходимо продолжать клинические исследования и/или расширять опыт реального применения в клинической практике, чтобы максимизировать потенциальные преимущества сверхбыстродействующего иАсп, в т. ч. и в помповой инсулинотерапии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА В РАЗНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Постоянное улучшение возможностей долгосрочного целевого гликемического контроля с учетом суточной вариабельности и рисков гипогликемий, потребность в гибких режимах введения препаратов на фоне интенсивной инсулинотерапии являются назревшей потребностью в управлении СД1 и инструментом современного ведения пациентов [12–14]. Эффективность и безопасность сверхбыстродействующего иАсп у пациентов с СД1 оценивались как часть базис-болюсного режима с инсулином длительного действия детемир в течение 52 нед. и в 26-недельном исследовании с инсулином сверхдлительного действия деглудек (*табл.*) [37, 38]. Через 52 нед. наблюдения было показано значительное снижение прироста ППГ в тесте со стандартной пищевой нагрузкой в группе сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт через 1 и 2 ч после еды в обоих исследованиях и через 30 мин в 26-недельном исследовании. Снижение HbA1c было на 0,15% статистически достоверно больше в группе сверхбыстродействующего иАсп после 26 нед. и на 0,10% после 52 нед., что согласуется с результатами 26-недельного исследования [37, 38]. Частота тяжелых или подтвержденных гипогликемий была абсолютно аналогична для сверхбыстродействующего иАсп и ИУКД аспарт в обоих исследованиях. Таким образом, наблюдалось улучшение общего гликемического контроля при использовании сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт у пациентов с СД1 при сопоставимой безопасности.

Исследование в условиях реальной клинической практики “GoBulus”, проведенное с участием взрослых пациентов с СД1 в Германии, подтвердило результаты клинических исследований, которые продемонстрировали улучшение контроля ППГ на фоне применения сверхбыстродействующего иАсп. Его результаты показали не только статистически значимое улучшение показателя HbA1c [29, 37, 38], но также были получены данные по заметному улучшению показателя времени в целевом диапазоне (TIR) на 24-й нед. без увеличения периодов в диапазоне гипогликемии. Сокращение периода гипергликемии и увеличение показателя TIR, вероятно, связано со снижением ППГ. Поскольку на контроль постпранди-

альной гипергликемии у пациентов с СД1 в наибольшей степени влияет доза болюсного инсулина, эти данные показывают, что сверхбыстродействующий инсулин аспарт может помочь улучшить общий контроль гликемии за счет снижения колебаний ППГ в условиях реальной клинической практики [39].

Пристальное внимание последних лет к изучению физиологической роли инсулина в обменных процессах позволило обратить внимание на ППГ как на важнейший фактор риска ССЗ у пациентов как с СД1, так и с СД2. По данным ряда исследований, ППГ ассоциирована с повышенным риском ретинопатии [40], с увеличением толщины интима-медиа сонных артерий [41], со снижением миокардиального объема кровотока, с нарушением когнитивной функции у лиц старшего возраста с СД2, детей и подростков [42], а также приводит к развитию окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции [43]. ППГ может выявляться, даже если средние показатели метаболического контроля представляются адекватными при оценке по уровню HbA1c [44, 45]. Это определяется тем, что вклад постпрандиальной гипергликемии в компенсацию углеводного обмена тем выше, чем ближе к нормодиапазону уровень HbA1c. Основным препятствием в достижении целевых значений HbA1c и ППГ у пациентов с СД2 является несвоевременность интенсификации лечения и титрации доз инсулина. При наличии клинических показаний назначение болюсного инсулина зачастую откладывается или отвергается, даже когда возможности достижения гликемического контроля с помощью базального инсулина и его влияния на тощачовую гликемию исчерпаны. Главными причинами неудач являются клиническая инертность, боязнь гипогликемии и увеличения веса, а также некомплаентность пациентов [10]. Подходы к назначению инсулинотерапии при СД2 базируются на самостоятельных критериях и ориентированы на индивидуально обозначенные цели, клинические характеристики и потребности пациентов. Следует напомнить, что пациенты с СД2 – это люди старшего возраста, имеющие избыточный вес или ожирение и характеризующиеся тканевой инсулинорезистентностью. Действующие клинические рекомендации по ведению СД (ADA, EASD, РАЭ) при неадекватном контроле гликемии базальным инсулином в сочетании с другими сахароснижающими препаратами рекомендуют назначать болюсную инсулинотерапию пациентам с СД2 поэтапно [12–14]. Введение болюсного инсулина, как правило, начинают с 1 инъекции перед самым большим приемом пищи и при недостаточной эффективности постепенно увеличивают кратность его введения [10]. Таким образом, к базис-болюсному режиму пациенты приходят не сразу, только когда в этом появляется обоснованная необходимость. Потребность в множественных инъекциях болюсного инсулина может коррелировать с фармакокинетическими особенностями препаратов, позволяющих достигать эффективности у большего количества пациентов за счет скорости всасывания.

В клинических исследованиях с продолжительностью 26 и 16 нед. сравнивали сверхбыстродействующий иАсп

● **Таблица.** Резюме результатов исследований III фазы сверхбыстродействующего инсулина аспарт с препаратами сравнения по эффективности и частоте гипогликемий [9]

● **Table.** Summary of efficacy and hypoglycaemia results in phase III trials with faster aspart [9]

Название исследования	Популяция исследования	Продолжительность лечения	Препарат сравнения	HbA1c,%*	ΔППГ 1 ч, ммоль/л*	ΔППГ 2 ч, ммоль/л*	Тяжелая гипогликемия*
Инсулиноterapia в режиме множественных инъекций							
Onset 1 [38]	СД1	26 нед. ББ (детемир)	иАсп	-0,15; не уступает, достоверно	-1,18;	-0,67	НО
Onset 1 [37]	СД1	52 нед. ББ (детемир)	иАсп	-0,10; достоверно	-0,91;	-0,42	21
Onset 2 [30]	СД2; базальный инсулин + ПССП	26 нед. ББ (гларгин)+ПССП	иАсп	-0,02; не уступает	-0,59;	-0,36	25
Onset 3 [41]	СД2; базальный инсулин + ПССП	18 нед. ББ + метформин	базальный инсулин + метформин	-0,94, превосходит	НО	НО	789
Onset 8 [39]	СД1	26 нед. ББ (деглюдок)	иАсп	-0,02; не уступает	-0,90;	-0,35	НО
Onset 9 [40]	СД2; ББ	16 нед. ББ (деглюдок) + метформин	иАсп	0,04; не уступает	-0,40;	НО	НО

Примечание. ББ – базис-болюсная терапия; ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина; ΔППГ 1 ч – прирост постприандиальной гликемии через 1 ч; ΔППГ 2 ч – прирост постприандиальной гликемии через 2 ч; HbA1c – гликированный гемоглобин; иАсп – инсулин аспарт; НО – не определено; НЗ – статистически не значимо (но оценка не предоставлена); ПССП – пероральный сахароснижающий препарат; СД1 – сахарный диабет 1-го типа; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

*Различия в эффективности сверхбыстродействующего инсулина аспарт и препарата сравнения (расчетные различия между видами лечения).

и ИУКД аспарт как часть базис-болюсного режима у пациентов с СД2 [30, 46]. Прирост ППГ через 1 ч после приема пищи с использованием теста со стандартной пищевой нагрузкой был ниже в группе сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с группой получавших ИУКД аспарт при сопоставимом контроле HbA1c (т. е. подобно пациентам с СД1). В 16-недельном исследовании наблюдалась достоверно более низкая частота тяжелых или подтвержденных гипогликемий, в то время как в 26-недельном исследовании была сопоставима для сверхбыстродействующего иАсп и ИУКД аспарт [30, 38]. Также в 18-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что добавление сверхбыстродействующего иАсп к базальному инсулину и метформину у пациентов с СД2 эффективно улучшало гликемический контроль. Наблюдалось снижение уровня HbA1c и улучшение гликемии в среднем на 2,48 ммоль/л (самостоятельно измеренного уровня глюкозы) через 2 ч после приема пищи (табл.) [46]. Хотя ожидаемо при добавлении сверхбыстродействующего иАсп к базальному инсулину наблюдалось увеличение частоты гипогликемических реакций по сравнению с группой, получавшей только базальный инсулин. Тем не менее частота гипогликемических эпизодов не отличалась от наблюдаемых в других исследованиях при назначении базис-болюсного режима инсулинотерапии при СД2 [46].

Особого внимания заслуживают данные по эффективности и безопасности сверхбыстродействующего иАсп у пациентов с СД1 в педиатрической популяции (1–17 лет). В 26-недельном исследовании сравнивали сверхбыстродействующий иАсп с аналогом ИУКД аспарт в режиме многократных инъекций инсулина, в качестве базального компонента применялся инсулин сверхдлительного действия деглюдок. Результаты исследования убедительно

подтвердили эффективность новой формы инсулина в целом для педиатрической популяции, а полученные данные были сопоставимы с аналогичными исследованиями у взрослых с СД1. В группе сверхбыстродействующего иАсп прирост ППГ через 1 ч был значимо меньше при ее оценке во время всех приемов пищи и HbA1c статистически достоверно снижался на 0,17% больше и при этом без увеличения частоты тяжелых или подтвержденных гипогликемий [47].

Таким образом, ускоренные фармакологические свойства сверхбыстродействующего иАсп были убедительно подтверждены во всех исследованиях, изучавших различные когорты пациентов с СД. Результаты анализов показали, что приближение фармакокинетического профиля сверхбыстродействующего иАсп к физиологической секреции эндогенного инсулина, характерной для здоровых людей, приводит к более низким уровням ППГ и HbA1c по сравнению с ИУКД аспарт. При этом у пациентов отмечалось улучшение качества жизни за счет появления «окна возможности» по времени введения инсулина, привязанного к приему пищи. Следовательно, сверхбыстродействующий иАсп может быть рекомендован для всех пациентов, нуждающихся в прандиальном компоненте инсулинотерапии. Бенефиты, которые определяются фармакокинетикой и фармакодинамикой сверхбыстродействующего иАсп, особенно очевидны для пациентов с СД 1-го типа при использовании его НПИИ, у пациентов детского и подросткового возраста, а также у пациентов с СД, нуждающихся в снижении рисков развития ССЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсулин сверхбыстрого действия аспарт – это препарат, разработанный для ускоренного всасывания после

подкожного введения. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что подкожная инъекция инсулина аспарт сверхбыстрого действия была связана с вдвое более быстрым появлением в кровотоке (4 против 9 мин), вдвое более высокой концентрацией инсулина и на 74% большим сахароснижающим эффектом в первые 30 мин после инъекции. Следовательно, сверхбыстродействующий аспарт более точно имитирует пат-

терн эндогенной прандиальной секреции инсулина, наблюдаемый у здоровых людей, тем самым обеспечивая улучшенный постпрандиальный контроль глюкозы у пациентов с СД по сравнению с доступными в настоящее время аналогами ИУКД действия.



Поступила / Received 10.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.03.2021

Принята в печать / Accepted 04.04.2021

Список литературы / References

- Silva J.A., Souza E.C.F., Echazú Böschmeier A.G., Costa C.C.M.D., Bezerra H.S., Feitosa E.E.L.C. Diagnosis of diabetes mellitus and living with a chronic condition: participatory study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):699. doi: 10.1186/s12889-018-5637-9.
- Wajchenberg B.L. Postprandial glycemia and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(2):212–221. doi: 10.1590/s0004-27302007000200010.
- Ceriello A., Quagliaro L., Catone B., Pascon R., Piazzola M., Bais B. et al. Role of Hyperglycemia in Nitrotyrosine Postprandial Generation. *Diabetes Care*. 2019;25(8):1439–1443. doi: 10.2337/diacare.25.8.1439.
- DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317(7155):371–375. doi: 10.1136/bmj.317.7155.371.
- Lowe L.P., Liu K., Greenland P., Metzger B.E., Dyer A.R., Stamler J. Diabetes, Asymptomatic Hyperglycemia, and 22-Year Mortality in Black and White Men: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care*. 1997;20(2):163–169. doi: 10.2337/diacare.20.2.163.
- Hanefeld M., Fischer S., Julius U., Schulze J., Schwanebeck U., Schmechel H. et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996;39(12):1577–1583. doi: 10.1007/s001250050617.
- Balkau B., Forhan A., Eschwège E. Two hours plasma glucose is not unequivocally predictive for early death in men with impaired fasting glucose: more results from the Paris Prospective Study. *Diabetologia*. 2002;45(9):1224–1230. doi: 10.1007/s00125-002-0889-3.
- Rosediani M., Azidah A.K., Mafauzy M. Correlation between fasting plasma glucose, postprandial glucose and glycated haemoglobin and fructosamine. *Med J Malaysia*. 2006;61(1):67–71. Available at: http://www.e-mjm.org/2006/v61n1/Plasma_Glucose.pdf.
- Haahr H., Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(2):155–172. doi: 10.1007/s40262-019-00834-5.
- Senior P., Hramiak I. Fast-Acting Insulin Aspart and the Need for New Mealtime Insulin Analogues in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes: A Canadian Perspective. *Can J Diabetes*. 2019;43(7):515–523. doi: 10.1016/j.cjcd.2019.01.004.
- Owens D.R., Bolli G.B. The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(5):743–754. doi: 10.1111/dom.13963.
- Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S1–S2. doi: 10.2337/dc20-Sint.
- Buse J.B., Wexler D.J., Taspas 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.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(151):1–144. doi: 10.14341/DM22151.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th edition. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22 (1 Suppl):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
- 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.
- 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? *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4–13. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Heise T., Pieber T.R., Danne T., Erichsen L., Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551–559. doi: 10.1007/s40262-017-0514-8.
- Buse J.B., Carlson A.L., Komatsu M., Mosenzon O., Rose L., Liang B. et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2885–2893. doi: 10.1111/dom.13545.
- Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):780–788. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x.
- Hermansen K., Bohl M., Schioldan A.G. Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. *Drugs*. 2016;76(1):41–74. doi: 10.1007/s40265-015-0500-0.
- Andersen G., Meiffren G., Lamers D., DeVries J.H., Ranson A., Seroussi C. et al. Ultra-rapid BioChaperone Lispro improves postprandial blood glucose excursions vs insulin lispro in a 14-day crossover treatment study in people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2627–2632. doi: 10.1111/dom.13442.
- Morrow L., Muchmore D.B., Hompesch M., Ludington E.A., Vaughn D.E. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid – acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care*. 2013;36(2):273–275. doi: 10.2337/dc12-0808.
- Kildegard J., Buckley S.T., Nielsen R.H., Povlsen G.K., Seested T., Ribet U. et al. Elucidating the Mechanism of Absorption of Fast-Acting Insulin Aspart: The Role of Niacinamide. *Pharm Res*. 2019;36(3):49. doi: 10.1007/s11095-019-2578-7.
- Pieber T.R., Svehlikova E., Brunner M., Halberg I.B., Due Thomsen K.M., Haahr H. Fast-acting insulin aspart in people with type 2 diabetes: Earlier onset and greater initial exposure and glucose-lowering effect compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2068–2075. doi: 10.1111/dom.13767.
- Haahr H., Pieber T.R., Mathieu C., Gondolf T., Shiramoto M., Erichsen L., Heise T. Clinical Pharmacology of Fast-Acting Insulin Aspart Versus Insulin Aspart Measured as Free or Total Insulin Aspart and the Relation to Anti-Insulin Aspart Antibody Levels in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(5):639–649. doi: 10.1007/s40262-018-0718-6.
- Cobry E., McFann K., Messer L., Gage V., VanderWel B., Horton L., Chase H.P. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(3):173–177. doi: 10.1089/dia.2009.0112.
- Luif Y.M., van Bon A.C., Hoekstra J.B., Devries J.H. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2152–2155. doi: 10.2337/dc10-0692.
- Heinemann L., Muchmore D.B. Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):728–742. doi: 10.1177/193229681200600402.
- Bell K.J., Smart C.E., Steil G.M., Brand-Miller J.C., King B., Wolpert H.A. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1008–1015. doi: 10.2337/dc15-0100.
- Russell-Jones D., Bode B.W., De Block C., Franek E., Heller S.R., Mathieu C. et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40(7):943–950. doi: 10.2337/dc16-1771.

30. Bowering K., Case C., Harvey J., Reeves M., Sampson M., Strzinek R. et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):951–957. doi: 10.2337/dc16-1770.
31. Evans M., Ceriello A., Danne T., De Block C., DeVries J.H., Lind M. et al. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2039–2047. doi: 10.1111/dom.13798.
32. Fatourehchi M.M., Kudva Y.C., Murad M.H., Elamin M.B., Tabini C.C., Montori V.M. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):729–740. doi: 10.1210/jc.2008-1415.
33. Klonoff D.C., Evans M.L., Lane W., Kempe H.P., Renard E., DeVries J.H. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):961–967. doi: 10.1111/dom.13610.
34. Klonoff D.C., Freckmann G., Heinemann L. Insulin Pump Occlusions: For Patients Who Have Been Around the (Infusion) Block. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):451–454. doi: 10.1177/1932296817700545.
35. Zijlstra E., Demissie M., Graungaard T., Heise T., Nosek L., Bode B. Investigation of Pump Compatibility of Fast-Acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):145–151. doi: 10.1177/1932296817730375.
36. Janež A., Guja C., Mitrakou A., Lalic N., Tankova T., Czupryniak L. et al. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2020;11(2):387–409. doi: 10.1007/s13300-019-00743-7.
37. Mathieu C., Bode B.W., Franek E., Philis-Tsimikas A., Rose L., Graungaard T. et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1148–1155. doi: 10.1111/dom.13205.
38. Buse J.B., Carlson A.L., Komatsu M., Mosenzon O., Rose L., Liang B. et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2885–2893. doi: 10.1111/dom.13545.
39. Danne T., Schweitzer M.A., Keuthage W., Kipper S., Kretzschmar Y., Simon J. et al. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(3):203–212. doi: 10.1089/dia.2020.0360.
40. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T., Kato K., Yamamoto K., Kawashima A. et al. Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336(1):339–345. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.08.158.
41. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F., Fuecker K., Henkel E., Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis*. 1999;144(1):229–235. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00059-3.
42. Abbatecola A.M., Rizzo M.R., Barbieri M., Grella R., Arciello A., Laieta M.T. et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*. 2006;67(2):235–240. doi: 10.1212/01.wnl.0000224760.22802.e8.
43. Ceriello A., Quagliaro L., Piconi L., Assaloni R., Da Ros R., Maier A. et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes*. 2004;53(3):701–710. doi: 10.2337/diabetes.53.3.701.
44. Erlinger T.P., Brancati F.L. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of U.S. adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1734–1738. doi: 10.2337/diacare.24.10.1734.
45. Bonora E., Corrao G., Bagnardi V., Ceriello A., Comaschi M., Montanari P., Meigs J.B. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(5):846–854. doi: 10.1007/s00125-006-0203-x.
46. Rodbard H.W., Tripathy D., Vidrio Velázquez M., Demissie M., Tamer S.C., Piletič M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1389–1396. doi: 10.1111/dom.12955.
47. Bode B.W., Lotova V., Kovarenko M., Laffel L.M., Rao P.V., Deenadayalan S. et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1255–1262. doi: 10.2337/dc19-0009.

Вклад авторов

Проведение поисково-аналитической работы – Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.

Написание текста – Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.

Редактирование – Демидова Т.Ю.

Contribution of authors

Prospecting and analysis – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova

Text development – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova

Editing – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Измайлова Марьям Ярагиевна, ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maremizm@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Maryam Ya. Izmaylova, Clinical Resident, Chair for Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maremizm@gmail.com

Эффективность дулаглутида в свете доказательной медицины: расширение показаний

Е.В. Бирюкова[✉], ORCID: 0000-0001-9007-4123, lena@obsudim.ru

И.В. Соловьева, ORCID: 0000-0002-2125-622X

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Сахарный диабет (СД) является величайшей в истории человечества неинфекционной эпидемией. Данный обзор посвящен актуальной проблеме современного здравоохранения – лечению сахарного диабета 2-го типа (СД2). Ключевое внимание уделяется профилактике развития и прогрессирования осложнений СД2, и освещается необходимость коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются ведущей причиной высоких показателей смертности у лиц с СД2. Благодаря клиническим исследованиям (КИ) последних десятилетий сформировалась серьезная доказательная база о влиянии различных сахароснижающих препаратов на развитие диабетических осложнений и исходы у больных СД2. Также с появлением инновационных классов сахароснижающих препаратов существенно расширились возможности терапии СД2. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – класс сахароснижающих препаратов, действующих на многие патогенетические механизмы СД2 и обладающих высоким профилем безопасности. Важным шагом в лечении СД2 является создание пролонгированных форм арГПП-1. В России дулаглутид (Трулисити) стал первым зарегистрированным арГПП-1 для лечения СД2 (2016), который можно применять 1 р/нед независимо от приема пищи, что способствует высокой приверженности лечению. Доказательная база по эффективности и безопасности дулаглутида постоянно расширяется. Авторами уделено внимание вопросам сердечно-сосудистой безопасности применения дулаглутида, рассмотрены основные результаты исследования REWIND, поднимается вопрос о целесообразности более раннего начала первичной профилактики кардиоваскулярных событий у больных СД2. Благодаря результатам исследования REWIND рекомендуется включение арГПП-1 в состав терапии у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми факторами риска с целью получения дополнительных преимуществ в отношении жизненного прогноза.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, сахароснижающая терапия, дулаглутид, исследование REWIND

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Соловьева И.В. Эффективность дулаглутида в свете доказательной медицины: расширение показаний. *Медицинский совет*. 2021;(7):18–30. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-18-30.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of dulaglutide: an evidence-based review of its potential indications

Elena V. Biryukova[✉], ORCID: 0000-0001-9007-4123, lena@obsudim.ru

Inna V. Solovyeva, ORCID: 0000-0002-2125-622X

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is the biggest noncontagious epidemic in human history. This review is addressing an urgent challenge of modern healthcare – the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2). Key attention is paid to the prevention of the development and progression of type 2 diabetes complications and the need to manage risk factors for cardiovascular diseases (CVD), which are the leading cause of high mortality rates in people with type 2 diabetes. The clinical trials (CT) of recent decades contributed to the build-up of a solid evidence base on the effect of various antihyperglycemic drugs on the development of diabetic complications and outcomes in patients with T2DM. Also, the emergence of innovative classes of antihyperglycemic drugs have significantly expanded the potential of T2DM therapy. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) are a class of glucose-lowering drugs that affect many pathogenetic mechanisms of T2DM and have a high safety profile. Creation of extended-release forms of GLP-1 RAs is an important step in the treatment of T2DM. Dulaglutide (Trulicity) has become the first GLP-1 RA for the treatment of T2DM (2016) authorized in Russia that can be used once weekly without regard to timing of food ingestion, which contributes to high compliance with treatment. The evidence base on the efficacy and safety of dulaglutide is continuously expanding. The authors paid attention to the issues of cardiovascular safety of the administration of dulaglutide, discussed the main results of REWIND study, and brought up a problem about the expediency of an earlier initiation of primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. The results of the REWIND study made it possible to recommend the inclusion of GLP-1 RAs into the therapy of patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors with a view to get additional advantages in terms of life prognosis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, risk factors, glucose-lowering therapy, dulaglutide, REWIND study

For citation: Biryukova E.V., Solovyeva I.V. Efficacy of dulaglutide: an evidence-based review of its potential indications. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):18–30. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-18-30.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является величайшей в истории человечества неинфекционной эпидемией, демонстрирующей ежегодный неуклонный рост заболевших, при этом более 90% случаев приходится на больных СД 2-го типа (СД2). Значимость заболевания для современного общества определяется тяжелыми сосудистыми и неврологическими осложнениями, определяя прогноз жизни, поскольку они приводят к ранней инвалидизации, ухудшению качества жизни и преждевременной смертности. Главными причинами смерти и инвалидизации у больных СД2 остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), поскольку недуг значительно ускоряет развитие атеросклероза: 60–75% смертельных исходов вызвано коронарным, 10–25% – церебральным и периферическим атеросклерозом [1, 2].

Согласно мнению экспертов ВОЗ, большинство преждевременных смертей от ССЗ может быть предотвращено путем оптимизации образа жизни у лиц группы высокого риска и максимально ранней коррекции имеющихся метаболических нарушений: СД2, артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени¹. Печально, что показатели распространенности и частоты СД2 имеют четкую тенденцию к росту и в молодых возрастных группах. Все пациенты с СД2 подвержены высокому риску ССЗ, которые возникают у них в более раннем возрасте и ассоциируются с более неблагоприятными исходами, чем у лиц без СД [1, 3].

Важно напомнить, что при условии отсутствия кардиоваскулярной патологии пациенты с СД2 имеют такой же риск развития больших сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти, как пациенты с уже установленными атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) без СД2 [4]. Еще в исследовании S.M. Haffner et al. было продемонстрировано, что риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в течение семи лет составил 3,5% у лиц без СД2 и не имеющих ИМ в анамнезе; 18,8% – у лиц, перенесших ИМ, но без СД2; 20,2% – у больных СД (без указаний на поражение коронарных сосудов в прошлом) и 45% – у лиц с наличием

СД и ИМ в анамнезе [5]. Иначе говоря, больные с СД2 без ИМ в анамнезе (т. е. без ишемической болезни сердца) имели такой же риск развития коронарных событий, как и больные без СД2, но с перенесенным ИМ.

Результаты крупных международных исследований указывают на то, что для предупреждения развития различных проявлений атеросклероза у пациентов с СД2 должен планомерно осуществляться контроль не только гликемии, но и других факторов риска ССЗ [1,6]. СД2 – это заболевание, ассоциированное с различными сопутствующими метаболическими нарушениями, включающими ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, неалкогольную жировую болезнь печени, каждое из которых представляет собой весомый фактор риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза [6, 7]. Факторы риска не только могут указывать на развитие АССЗ в будущем, но и помогают проследить прогрессирование нарушений, если такая патология уже развилась.

В соответствии с обновленными в 2019 г. рекомендациями ESC/EASD (Европейского кардиологического общества и Европейского общества по изучению сахарного диабета) по диабету, предиабету и ССЗ все больные СД даже при отсутствии дополнительных факторов риска (ФР) относятся к категории высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, что определяет необходимость проведения агрессивных превентивных мероприятий (*табл. 1*) [8].

Именно комплексный подход к лечению представляет собой важную меру профилактики развития и прогрессирования атеросклеротических сосудистых событий. Наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 выдвигает серьезные требования к кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов. Благодаря клиническим исследованиям (КИ) последних десятилетий, посвященных сердечно-сосудистым эффектам сахароснижающей терапии, сформировалась серьезная доказательная база о влиянии различных сахароснижающих препаратов на развитие диабетических осложнений и исходы у больных, претерпела существенные изменения тактика назначения сахароснижающих препаратов [9, 10]. В свете современных возможностей сахароснижающих препаратов сердечно-сосудистая патология

¹ ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Режим доступа: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/.

● **Таблица 1.** Категории сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа
● **Table 1.** Cardiovascular risk categories in patients with type 2 diabetes mellitus

Очень высокий риск	Пациенты с СД2 и установленным ССЗ или поражением другого органа-мишени или с наличием трех и более факторов риска ССЗ или раннее начало СД 1-го типа с общей продолжительностью более 20 лет
Высокий риск	Пациенты с длительностью СД > 10 лет без поражения органа-мишени + любой другой дополнительный фактор риска
Средний риск	Молодые пациенты (СД 1-го типа моложе 35 лет или СД2 моложе 50 лет) с анамнезом СД2 < 10 лет и без других факторов риска

у пациентов с СД2 должна быть главной мишенью терапии [10, 11]. Использование инновационных сахароснижающих препаратов (агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), глифлозинов) позволяет индивидуализировать лечение с учетом коморбидных состояний и улучшить прогноз заболевания.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 КАК ОСНОВА ДЕЙСТВИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1. ДУЛАГЛУТИД – АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Сложные патогенетические механизмы СД2 являются обоснованием для фармакотерапии с одновременным воздействием на различные нарушения. Одной из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов являются арГПП-1 [12, 13] благодаря их способности воздействовать на максимальное число звеньев патогенеза СД2 (рис. 1).

Сахароснижающий эффект арГПП-1 обусловлен несколькими механизмами действия нативного ГПП-1. Известно, что ГПП-1 оказывает как краткосрочные, так и долгосрочные плеiotропные эффекты на различные органы-мишени путем взаимодействия с рецепторами, связанными с G-белком [14]. Помимо инсулиотропных эффектов, ГПП-1 участвует во многих важных физиологических процессах в поджелудочной железе и других тканях, где представлены инкретиновые рецепторы: сердечно-

сосудистой системе, легких, желудочно-кишечном тракте, костной ткани, эндотелиальных, гладкомышечных клетках (ГМК), макрофагах и моноцитах, в нейронах и глиальных клетках и др. Благодаря этому арГПП-1 обладает широким спектром физиологических эффектов, среди которых следует отметить защитные и модулирующие кардиоваскулярные эффекты, имеющие огромное значение для улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с СД2, получающих инкретин-направленную терапию [12, 14, 15] (табл. 2).

В настоящее время синтезировано несколько молекул – аналогов нативного ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, альбиглутид, семаглутид), которые отличаются по продолжительности действия. К преимуществам данного класса, помимо высокой сахароснижающей активности, относятся низкий риск развития гипогликемических реакций, снижение массы тела, артериального давления, а также потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток [12, 13]. Механизмы подобного действия обусловлены возможностью ГПП-1 подавлять апоптоз, активировать неогенез β-клеток путем стимуляции дифференцировки клеток из дуктальных протоков поджелудочной железы и, наконец, пролиферацию β-клеток [14, 16]. В российских алгоритмах медицинской помощи допускается использование арГПП-1 на всех этапах лечения СД2 как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, включая комбинацию с инсулином в зависимости от исходного уровня HbA1c [17].

Важным шагом в лечении СД2 явилось создание пролонгированных форм арГПП-1, что позволяет преодолеть

● **Рисунок 1.** Влияние агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на патогенетические звенья сахарного диабета 2-го типа

● **Figure 1.** Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on pathogenesis links of type 2 diabetes mellitus



* Показаны классы сахароснижающих и других препаратов, зарегистрированных на территории РФ.

● **Таблица 2.** Влияние глюкагоноподобного пептида-1 на стенку сосуда [15]

● **Table 2.** Effect of glucagon-like peptide-1 on the vessel wall [15]

Эндотелиальные клетки	Моноциты / Макрофаги	ГМК сосудистой стенки
Вазодилатация ↑ Воспаление ↓ Экспрессия молекул адгезии ↓ Апоптоз ↓	Выделение провоспалительных цитокинов ↓ Хемотаксис ↓ Формирование пенистых клеток ↓	Пролиферация ГМК в интиме сосудов ↓

Примечание. ↑ – повышение/стимуляция, ↓ – снижение/ингибирование.

проблемы, связанные с необходимостью проведения ежедневных инъекций, недостаточной приверженностью пациента терапии, пропуском инъекций и ухудшением результата терапии [18].

В России дулаглутид (Трулисити) стал первым зарегистрированным аГПП-1 для лечения СД2 (2016), который можно применять 1 р/нед независимо от приема пищи, что способствует высокой приверженности лечению. Доступны две дозировки дулаглутид: 0,75 мг 1 р/нед рекомендуется для монотерапии, во всех остальных случаях – 1,5 мг/нед в составе комбинированной терапии пациентов с СД2 независимо от возраста [19]. Применение препарата может быть продолжено до скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 15 мл/мин/1,73 м².

Доказательная база эффективности и безопасности дулаглутид хорошо представлена в программе международных рандомизированных КИ III фазы AWARD (Assessment of Weekly Administration of Dulaglutide in Diabetes) на разных этапах терапии с участием в общей сложности порядка 6 000 пациентов с СД2 (51% мужчин, 3 136 пациентов получали дулаглутид). Применение дула-

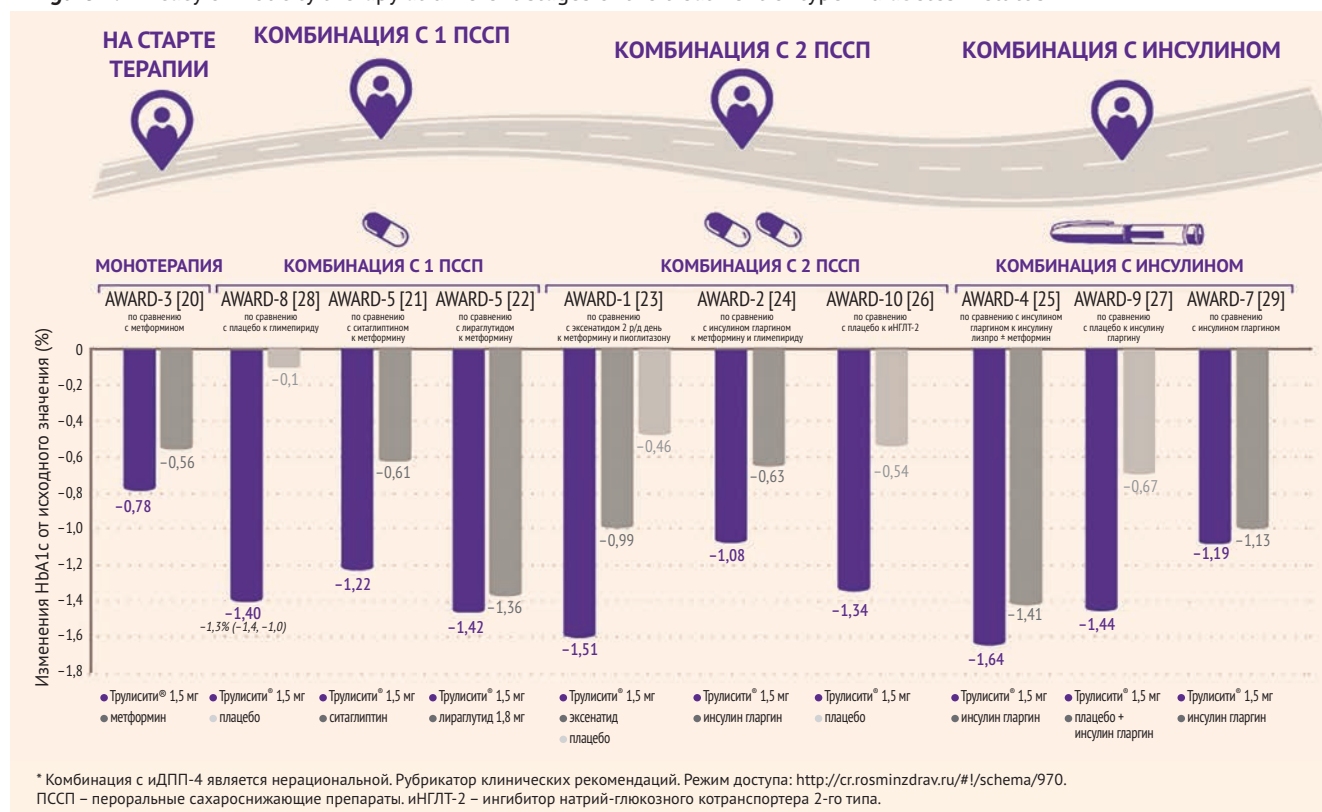
гутада как в монотерапии, так и при добавлении к другим сахароснижающим препаратам приводит к клинически значимому улучшению контроля гликемии у пациентов с СД2 (рис. 2) [20–29], снижению массы тела при низком риске возникновения гипогликемий [30, 31].

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ: МЕСТО АГОНISTОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Благодаря эпохальным клиническим исследованиям стало очевидно, что только интенсивный контроль гликемии не оказывает влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность, не дает ожидаемых преимуществ в отношении снижения рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, которые являются доминирующей причиной смертей пациентов с СД2. Впервые за всю историю изучения СД у врачей есть реальная возможность изменить и улучшить сердечно-сосудистый прогноз, течение хронической болезни почек (ХБП), что четко отражено

● **Рисунок 2.** Эффективность терапии Трулисити на разных этапах лечения сахарного диабета 2-го типа

● **Figure 2.** Efficacy of Trulicity therapy at different stages of the treatment of type 2 diabetes mellitus



в современных клинических рекомендациях по лечению пациентов с СД2 с акцентом на персонализацию выбора сахароснижающего средства [8, 17, 32].

За последнее время парадигма лечения пациентов с СД2 претерпела значимые изменения, поводом для этого послужили результаты ряда крупных международных контролируемых КИ: EMPA-REG, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, EXSCEL и др. [9, 11]. Индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Наличие сердечно-сосудистых факторов риска, макрососудистых заболеваний, сердечной

недостаточности, ХБП, ожирения, риска гипогликемий вносит свой вклад в лечение (табл. 3). Предпочтение следует отдавать сахароснижающим препаратам, эффективность и безопасность которых была доказана в крупных КИ в разных ситуациях, что позволяет индивидуализировать терапию с учетом сердечно-сосудистых ФР и коморбидных состояний [17, 32, 33].

Ранее в КИ, посвященных оценке сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1, были продемонстрированы впечатляющие результаты в отношении улучшения сердечно-сосудистого прогноза в основном у пациентов с установ-

● **Таблица 3.** Персонализация выбора сахароснижающих препаратов

● **Table 3.** Personalizing the choice of glucose-lowering drugs

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно, эффективны в качестве первичной профилактики: • иНГЛТ-2; • арГПП-1	• метформин; • ПСМ; • иДПП-4; • ТЗД; • акарбоза; • инсулины	–
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза (АССЗ*) (кроме сердечной недостаточности)	• иНГЛТ-2; • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)	• метформин; • ПСМ; • иДПП-4; • ТЗД; • акарбоза; • инсулины	• ПСМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	• иНГЛТ-2	• метформин; • ПСМ (с осторожностью при выраженной декомпенсации); • иДПП-4; • ТЗД; • акарбоза; • инсулины (с осторожностью на старте)	• ПСМ (глибенкламид); • ТЗД; • иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП С 1–3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²)	• иНГЛТ-2; • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид); • ПСМ (гликлазид МВ)**	• метформин; • ПСМ; • иДПП-4; • ТЗД; • акарбоза; • инсулины	• ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)
ХБП С 3б–5 (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²)		• метформин (до ХБП С 3б); • ПСМ (до ХБП С 4); • иДПП-4; • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП С 4); • инсулины	• метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²); • ПСМ (глибенкламид); • иНГЛТ-2; • арГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²); • иДПП-4 (гозоглиптин); • ТЗД; • акарбоза
Ожирение	• метформин; • арГПП-1; • иНГЛТ-2	• иДПП-4; • акарбоза	Вызывают прибавку массы тела (но при необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта): • ПСМ; • ТЗД; • инсулины
Гипогликемия	Препараты с низким риском: • метформин; • иДПП-4; • арГПП-1; • иНГЛТ-2; • ТЗД; • акарбоза		Препараты с высоким риском: • ПСМ/глиниды; • инсулины

* АССЗ: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

** Возможно, определенный вклад вносит улучшение гликемического контроля.

ленными АССЗ, что, по-видимому, обусловлено их противодействием прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов [9, 11, 32]. Эти исследования охватывали как пациентов с предыдущим опытом ССЗ (ELIXA, Harmony Outcomes), так и пациентов, у которых распространенность кардиоваскулярной патологии варьировалась в зависимости от исследования – от 73 до 83% (LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL); медиана наблюдения колебалась от 1,6 лет до 3,8 лет [31]. Результаты исследований сердечно-сосудистых эффектов арГПП-1 свидетельствовали о неодинаковом влиянии группы арГПП-1 на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений [33–36].

В исследовании ELIXA применение ликсисенатида у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском показало нейтральное влияние на сердечно-сосудистые исходы: относительный риск (ОР) сердечно-сосудистых событий (MACE), входящих в состав комбинированной первичной конечной точки (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт), составил 1,02 (95 % ДИ: 0,89–1,17; $p = 0,81$). ОР развития основных компонентов MACE достоверно не различался с группой плацебо. В частности, ОР смерти от ССЗ составил 0,98 (95% ДИ: 0,78–1,22; $p = 0,85$), ОР развития ИМ – 1,03 (95 % ДИ: 0,87–1,22; $p = 0,71$), ОР развития инсульта – 1,12 (95 % ДИ: 0,79–1,58; $p = 0,54$) [33].

Исследование EXSCEL также не выявило преимуществ назначения арГПП-1 – эксенатида пролонгированного действия – по сравнению с группой плацебо. ОР первичной композиционной точки MACE составил 0,91 (95% ДИ: 0,83–1,00; $p = 0,06$) [34]. Дополнительно в группе пациентов, получавших эксенатид, было показано снижение смертности от всех причин на 14% по сравнению с группой плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,77–0,97) (в связи с иерархическим анализом полученные различия следует считать номинальными).

В исследовании LEADER отмечено достоверное снижение частоты возникновения первичной комбинированной точки MACE в группе пациентов, принимающих лираглутид, на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ: 0,78–0,97; $p = 0,01$), сердечно-сосудистой смертности на 22% и смертности от всех причин на 15% без существенного влияния на нефатальный

инфаркт миокарда, инсульт и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) [35]. Однако достоверно не различались по сравнению с группой плацебо такие показатели, как частота развития ИМ – ОР 0,88; (95% ДИ: 0,75–1,03; $p = 0,11$), инсульта – ОР 0,89 (95% ДИ: 0,72–1,11; $p = 0,3$) и госпитализаций по поводу СН – ОР 0,87 (95% ДИ: 0,73–1,05; $p = 0,14$).

В исследовании SUSTAIN-6 доказана большая эффективность семаглутида по сравнению с плацебо в отношении частоты возникновения MACE: ОР первичной комбинированной точки MACE составил 0,74 (95 % ДИ: 0,58–0,95; $p = 0,02$) [36]. Смертность от ССЗ, частота развития ИМ, госпитализаций по поводу СН и общая смертность достоверно не различались по сравнению с плацебо. При этом частота развития инсульта снизилась на 39% (95% ДИ: 0,38–0,99; $p = 0,04$).

ВЛИЯНИЕ ДУЛАГЛУТИДА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ. АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ REWIND

Улучшение прогноза в отношении сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема сахароснижающих препаратов крайне важно для разных популяций пациентов с СД2 – как для имеющих сердечно-сосудистые ФР, так и верифицированные ССЗ или с высоким риском развития осложнений. Важно отметить, что в реальной практике среди всех пациентов с СД2 только около 1/3 имеют ССЗ, подавляющее большинство входят в группу высокого сердечно-сосудистого риска [37]. Пристального внимания заслуживает крупномасштабное исследование REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes), в котором дулаглутид назначался в дополнение к стандартной терапии СД2 [38]. Исследование было выполнено на базе 371 клинического центра на территории 24 стран.

В ряду исследований по оценке сердечно-сосудистых эффектов арГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL и др.) исследование REWIND занимает особое место (табл. 4).

REWIND – это самое длительное в истории класса арГПП-1 исследование: средний период наблюдения составил 5,4 года. Другая отличительная черта данного КИ – участие широкой популяции пациентов с СД2: большую долю

● **Таблица 4.** Сравнение популяций пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в исследованиях изучения сердечно-сосудистых исходов препаратов класса агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

● **Table 4.** Comparison of populations of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in the studies on cardiovascular outcomes of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists therapy

Показатель	REWIND (дулаглутид 1 р/нед)	LEADER (лираглутид 1 р/сут)	SUSTAIN-6 (семаглутид 1 р/нед)	ELIXA (ликсисенатид 1 р/сут)	EXSCEL (эксенатид 1р/нед)
Количество пациентов	9 901	9 340	3 297	6 068	14 752
Средний возраст, лет	66	64	54	60	62
Женщины, %	46,3	36	39,3	31	38
Предшествующее ССЗ, %	31	81	83	100	73
Исходный уровень HbA1c, %	7,3	8,7	8,7	7,7	8,0
Медиана продолжительности последующего наблюдения, лет	5,4	3,8	2,1	2,1	3,2

Примечание. Анализы сердечно-сосудистых исходов препаратов класса арГПП-1 следует сравнивать с осторожностью по причине различий в структуре КИ, статистической совокупности переменных и критериях по включению/исключению результатов.

составили пациенты с ФР АССЗ (70%), каждый третий участник имел ранее подтвержденные АССЗ, которому дулаглутид назначался в дополнение к стандартной терапии СД2. Всего в исследование был включен 9 901 пациент с СД2 (46,3% – женщины). Исходный уровень HbA1c составлял 7,3%; средний возраст – 66,2 ± 6,5 лет, средняя продолжительность СД2 к моменту включения в исследование составляла около 10 лет. Более 1/3 пациентов на момент включения в исследование имели альбуминурию, причем менее 10% всех пациентов имели макроальбуминурию.

Результаты исследования показали, что пациенты с СД2, получавшие терапию дулаглутидом, имели лучший отдаленный прогноз по сравнению с пациентами, не получавшими такое лечение. Дулаглутид в сравнении с плацебо на 12% снижал частоту первичной комбинированной конечной точки (3P-MACE: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, инсульт) у пациентов с СД2 (рис. 3); частота 3P-MACE составила 2,4 на 100 человеко-лет по сравнению с 2,7 на 100 человеко-лет в группе плацебо (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99; $p = 0,026$). Причем не было разницы в исходах MACE в субпопуляциях пациентов с историей ССЗ и без нее [39]. Подгрупповой анализ показал, что эффект дулаглутида был одинаковым независимо от таких характеристик пациента, как пол, возраст, длительность СД, исходный уровень HbA1c, ИМТ.

Общее снижение частоты больших сердечно-сосудистых исходов наблюдалось преимущественно за счет нефатального инсульта (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,61–0,95; $p = 0,017$). Причем эффект дулаглутида в профилактике сердечно-сосудистого риска наблюдался после медианного периода наблюдения в 5,4 года.

Безусловно, способность обеспечивать улучшение сердечно-сосудистого прогноза остается одним из ключевых требований к современным сахароснижающим препаратам. Исследование REWIND поднимает вопрос о целесообразности более раннего начала первичной профилак-

тики кардиоваскулярных событий у больных СД2. Благодаря результатам этого исследования рекомендуется включение арГПП-1 в состав терапии у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми ФР с целью получения дополнительных преимуществ в отношении жизненного прогноза.

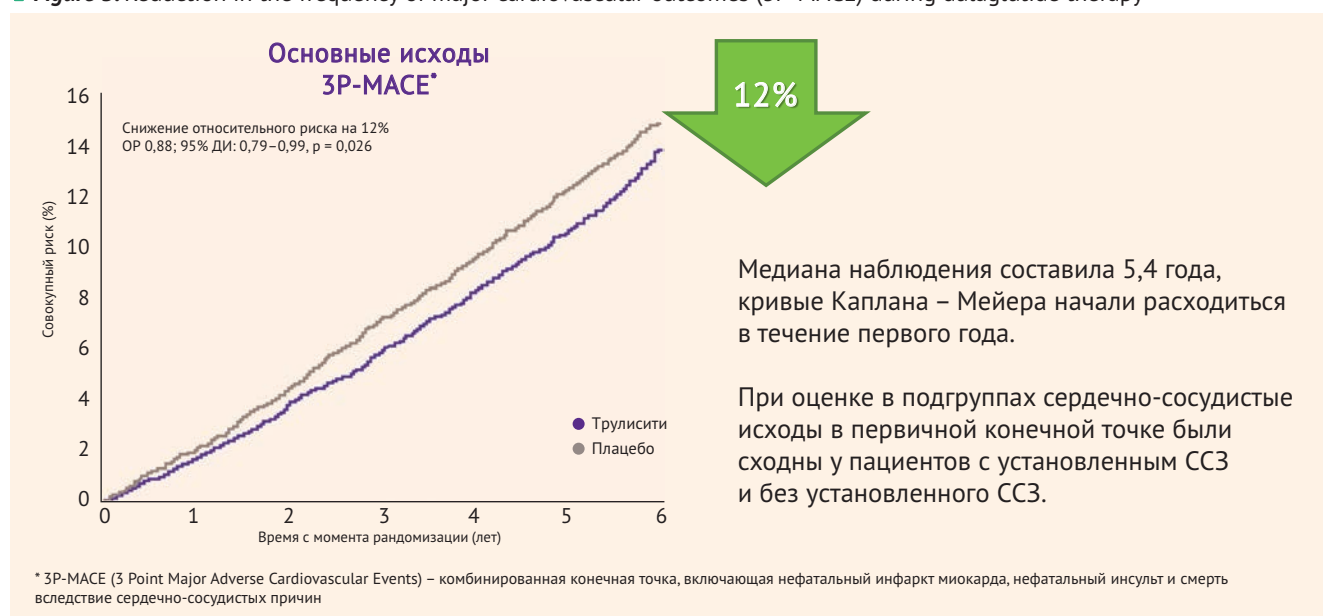
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЗНАЧИМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ДУЛАГЛУТИДА

Среди плейотропных свойств арГПП-1 пристального внимания заслуживает нейропротективный эффект, поскольку СД2 признается предиктором не только сердечно-сосудистых, но и цереброваскулярных заболеваний. Около 10–20% пациентов с СД2 погибают в результате инсульта и других нарушений церебрального кровообращения, обусловленных атеросклерозом [39]. СД2 является известным ФР развития как острых (особенно ишемического инсульта), так и хронических нарушений мозгового кровообращения, а также обуславливает снижение когнитивных функций различной степени выраженности [40]. Согласно результатам масштабного Фрамингемского исследования, ОР развития инсульта на фоне СД2 в 1,8–6 раз выше среднего популяционного, а риск смерти от развившейся сосудистой катастрофы практически вдвое выше по сравнению с пациентами с нормальной толерантностью к глюкозе и в 3,8 раза выше в том случае, если инсульт – ишемический [41].

Острые нарушения мозгового кровообращения у больных СД имеют некоторые особенности (табл. 5). Кроме того, у пациентов с СД2 вдвое выше риск вероятности последующих инсультов [42].

В исследовании REWIND нефатальный инсульт был одним из компонентов комбинированной первичной конечной точки [43]. В течение медианы наблюдения в 5,4 года 158 участников в группе дулаглутида и 205 участников в группе плацебо пережили это событие (3,2% про-

● **Рисунок 3.** Снижение частоты больших сердечно-сосудистых исходов (3P-MACE) при терапии дулаглутидом
● **Figure 3.** Reduction in the frequency of major cardiovascular outcomes (3P-MACE) during dulaglutide therapy



● **Таблица 5.** Сравнительные особенности инсультов у пациентов с сахарным диабетом и без него

● **Table 5.** Comparative features of strokes in patients with and without diabetes mellitus

Характеристики	СД+	СД2 –
Ишемический : геморрагический (соотношение)	10 : 1	5 : 1
Риск инсульта в возрасте моложе 55 лет	Высокий	Низкий
ОР в зависимости от пола	Женщины > мужчины	Мужчины > женщины
Прогноз	Хуже по сравнению с пациентами без СД	Лучше по сравнению с пациентами с СД

тив 4,1%) при ОР 0,76 (95% ДИ: 0,62–0,94). Применение дулаглутида 1,5 мг/нед сопровождалось снижением риска развития нефатального инсульта на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,6–0,95; $p = 0,017$) (рис. 4) [38]. Лечение дулаглутидом приводило к существенному (на 25%) снижению риска нефатального ишемического инсульта (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,59–0,94; $p = 0,012$), частота которого доминирует в структуре инсультов у больных СД2, составляя 70–85% случаев всех инсультов. Подобные эффекты дулаглутида крайне важны, поскольку большинство атеротромботических инсультов происходят без предшествующей симптоматики. Кроме того, в группе дулаглутида благоприятный эффект был продемонстрирован в отношении инвалидизирующего инсульта (уменьшение вероятности на 16%, $p = 0,042$); также отмечено нейтральное влияние на риск развития геморрагического инсульта (ОР 1,05; 95% ДИ 0,55–1,9; $p = 0,89$). Дулаглутид также снижал риск несмертельного инсульта или смерти от всех причин (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,98; $p = 0,017$); степень инвалидизации после инсульта не различалась по группам лечения (рис. 5) [38].

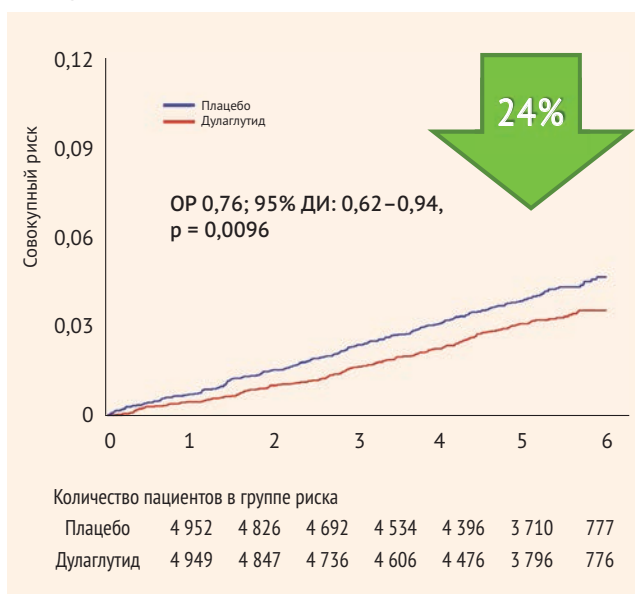
Класс арГПП-1 (дулаглутид) открывает перспективу использования для профилактики инсультов ишемического генеза, столь частых при СД2, но для установления точной роли в отношении цереброваскулярной патологии у больных с СД2 требуются дополнительные многолетние исследования.

В мире складывается ситуация, когда значительно возрастает число лиц пожилого и старческого возраста (тенденция постарения населения) и, соответственно, число больных СД2 этого возраста. Наряду с возрастом, СД2 является значимым ФР развития и прогрессирования когнитивных нарушений, наличие которых требует своевременного выявления, поскольку мешает участию пациента в управлении своим заболеванием [44, 45]. В среднем отклонения от возрастной нормы при выполнении когнитивных тестов обнаруживаются примерно у 1/3 больных СД2. Имеющиеся результаты свидетельствуют в пользу того, что у больных СД2 интенсивный контроль уровня глюкозы в плазме не влияет на скорость прогрессирования когнитивных нарушений и риск деменции [46].

На сегодняшний день возможности современной сахароснижающей фармакотерапии включают и потенциально положительное влияние на когнитивную функцию. Перспективной в этом плане представляется инкретин-направленная терапия, причем не исключается, что арГПП-1 могут улучшить когнитивные функции пациентов с СД2 вне зависимости от сахароснижающего действия при заинтересованности иных механизмов действия

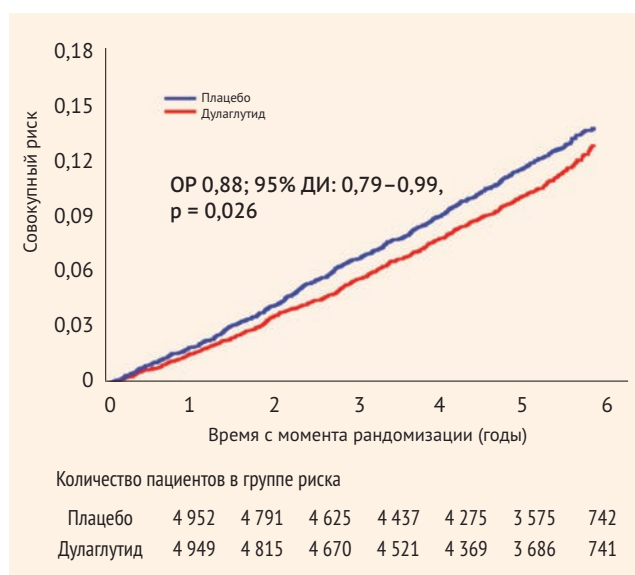
● **Рисунок 4.** Исследование REWIND: влияние терапии дулаглутидом 1,5 мг/нед на все виды инсультов

● **Figure 4.** REWIND study: effect of dulaglutide therapy 1.5 mg once weekly on all types of strokes

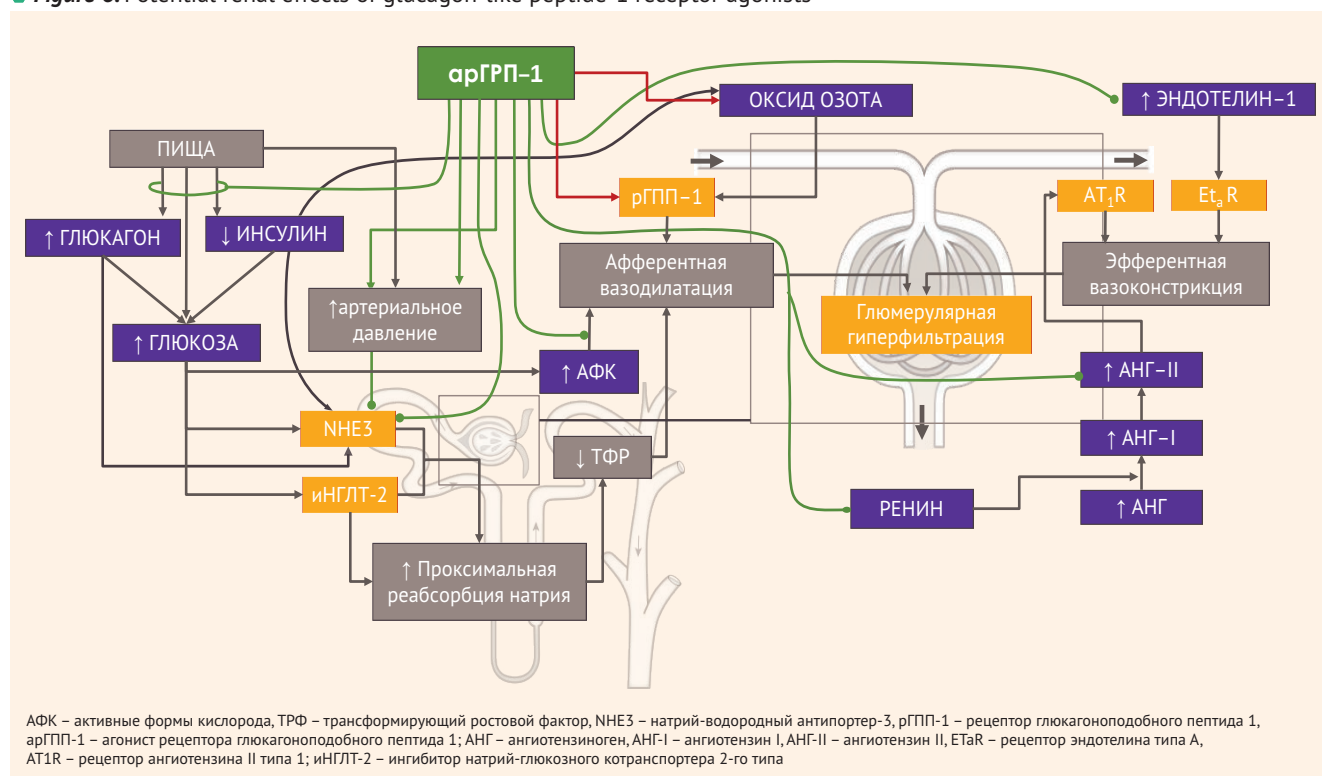


● **Рисунок 5.** Исследование REWIND: общее число сердечно-сосудистых событий (первый нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) в группе дулаглутида и плацебо

● **Figure 5.** REWIND study: total number of cardiovascular events (first nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, cardiovascular death) in the dulaglutide and placebo groups



● **Рисунок 6.** Потенциальные ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
 ● **Figure 6.** Potential renal effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists



на головной мозг, которые непосредственно не связаны с метаболизмом глюкозы [47].

Особый интерес вызывает улучшение результатов когнитивных тестов у пациентов с СД2 на фоне применения дулаглутида (1,5 мг/нед). Когнитивные функции в исследовании REWIND оценивались с помощью Монреальской когнитивной оценки (MoCA) и теста замещения цифровых символов (DSST), затем данные из MoCA и DSST были объединены в единую шкалу «Оценка когнитивных нарушений с поправкой на страну» (SCI). У пациентов, получавших дулаглутид, кумулятивный риск развития когнитивных нарушений был на 14% ниже (ОР 0,86; 95% ДИ 0,79–0,95; $p = 0,0018$), чем у пациентов, получавших плацебо [48].

В последнее десятилетие активно обсуждаются механизмы потенциальных нефропротективных эффектов арГПП-1 (рис. 6) [38]. Большой интерес в исследовании REWIND представляют данные о возможностях снижения рисков, связанных с диабетической нефропатией. Отдельной составляющей исследования явилось изучение почечных исходов в рамках совокупного микрососудистого исхода. Учитывались следующие события:

- развитие новой макроальбуминурии (соотношение альбумина/креатинина (А/Кр мочи) в разовой порции мочи > 33,9 мг/ммоль);
- развитие стойкого снижения (на 30% и более) расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ);
- потребность в заместительной почечной терапии (диализ или трансплантация почки).

На этапе включения в исследование рСКФ составила 76,9 мл/мин/1,73 м² (расчет по формуле MDRD), доля участников с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² – 22% пациентов.

35% пациентов имели соотношение А/Кр мочи ≥ 3,39 мг/ммоль, 7,9% – макроальбуминурию (соотношение А/Кр мочи > 33,9 мг/ммоль).

Улучшение прогноза в отношении микрососудистых осложнений в целом было продемонстрировано на фоне применения дулаглутида по сравнению с плацебо: частота составила 3,8 на 100 человеко-лет против 4,3 на 100 человеко-лет соответственно, что дает значительное снижение риска микроваскулярных осложнений (на 13%). Подобная разница обусловлена меньшим количеством композитных почечных исходов, отражающих меньшее ухудшение ренальных функций в группе дулаглутида, чем в группе плацебо (3,5 на 100 человеко-лет против 4,1 на 100 человеко-лет соответственно; ОР 0,85; 95% ДИ: 0,77–0,93).

Реализация нефропротективных эффектов, по сути, отодвигает момент развития почечных необратимых изменений и последующей почечной недостаточности. За период наблюдения в течение 5,4 года почечный исход развился у 17,1% участников в группе дулаглутида и у 19,6% участников в группе плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,77–0,93; $p = 0,0004$). Наиболее явный эффект дулаглутида у пациентов с СД2 был достигнут для маркера новой макроальбуминурии (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,68–0,87; $p < 0,0001$), отражающей не только наличие, но и прогрессирование почечного повреждения [15]. Для других компонентов комбинированной конечной почечной точки в группе дулаглутида по сравнению с плацебо риск наступления событий составил:

- снижения рСКФ на 30% и более (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,78–1,01; $p = 0,066$);
- инициации заместительной почечной терапии (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,39–1,44; $p = 0,39$).

К концу исследования соотношение А/Кр мочи в группе дулаглутида оставалось ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,0001$), а рСКФ не различалась ($p = 0,12$). За время исследования можно было предотвратить развитие почечного события у каждого 31-го пациента с СД2 при лечении дулаглутидом.

Не удалось подтвердить полученный ранее позитивный эффект дулаглутида на замедление снижения рСКФ у лиц с почечной недостаточностью (средняя рСКФ – 38 мл/мин/1,73 м²) в исследовании AWARD-7 [49]. Впрочем, при оценке чувствительности в исследовании REWIND было показано влияние дулаглутида на снижение рСКФ на 40, 50% и более, подтверждающее возможную ренопротекцию, которая заслуживает дальнейшего изучения.

Согласно полученным данным, применение дулаглутида положительно влияет на поддержание почечной функции, причем эффект был наиболее сильным в отношении развития макроальбуминурии. Это важно в отношении прогноза в целом, поскольку развившаяся альбуминурия является фактором, усиливающим дальнейшую прогрессию диабетической нефропатии, и независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Важным клиническим преимуществом дулаглутида является возможность его использования при тяжелых стадиях ХБП, что значительно расширяет спектр терапевтических возможностей в клинической практике [50, 51].

Частота ретинопатии за время наблюдения не изменилась. Профиль безопасности препарата дулаглутида в исследовании REWIND совпадал с ранее установленным профилем безопасности данного препарата, наиболее частыми оказались побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Результаты исследования REWIND демонстрируют яркие доказательства, что применение дулаглутида снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 даже в отсутствие исходной патологии сердца и сосудов при наличии ФР развития заболеваний, обусловленных атеросклеротическим процессом. В сентябре 2019 г. Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) рекомендовал включить в инструкцию препарата информацию о снижении риска MACE по результатам исследования REWIND. В феврале прошлого года в РФ также зарегистрировано новое показание для дулаглутида: препарат может быть назначен пациентам с СД2 не только для контроля гликемии, но и для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений в случае как имеющихся факторов риска ССЗ, так и диагностированной кардиоваскулярной патологии.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ – ВАЖНОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ЭФФЕКТИВНОСТИ ДУЛАГЛУТИДА

Проблема недостаточно низкой приверженности больных к лечению весьма актуальна для любой хронической патологии [52]. Пациенты с СД2 достаточно уязвимы в отношении неудовлетворительной приверженности

сахароснижающей терапии. Недостаточная приверженность – это одна из причин уменьшения выраженности терапевтического эффекта сахароснижающих средств, включая влияние на HbA1c, массу тела и другие показатели повышения риска развития диабетических осложнений, ухудшения прогноза [53–55]. Для эффективной долгосрочной сахароснижающей терапии необходима высокая приверженность пациентов, что особенно касается инъекционных препаратов. Приверженность включает такие понятия, как комплаентность и уровень удержания на лечении [52]. Уровень удержания на препарате (число пациентов, продолжающих лечение через определенный промежуток времени) является важным показателем, позволяющим оценить успешность долгосрочного применения лекарственного средства.

В ретроспективном исследовании A.M. Svensson et al. [56] сравнивались уровни удержания лечения на нескольких арГПП-1 у пациентов с СД2, начавших терапию дулаглутидом ($n = 3\,390$), лираглутидом ($n = 3\,390$), ликсисенатидом ($n = 3\,390$), эксенатидом QW ($n = 3\,390$) за период с 23 мая 2015 г. по 15 октября 2017 г. Это исследование было выполнено с использованием выборки, извлеченной из Национального регистра здоровья Швеции (Swedish Healthcare Quality Registers). Через 2,5 года после начала лечения арГПП-1 уровень удержания различался между препаратами, был наиболее высоким для дулаглутида – 85% и составил для лираглутида, эксенатида QW, ликсисенатида 75,5, 69,4 и 66,6% соответственно. Кроме того, потребность в модификации лечения оказалась ниже у пациентов, получавших дулаглутид, по сравнению с пациентами, получавшими другие арГПП-1. Важно отметить, что пациенты, которые оставались на том же лечении в течение 1 года после начала приема назначенного сахароснижающего препарата, имели большее снижение уровня HbA1c и более устойчивое снижение массы тела.

Результаты анализа выявили наибольший уровень удержания у тех пациентов, которые начали применять дулаглутид в качестве первого арГПП-1 по сравнению с эксенатидом QW, лираглутидом и ликсисенатидом в течение 2,5 лет в условиях реальной практики. На практике при выборе сахароснижающего средства следует учитывать уровень удержания на препарате как один из предикторов его успешного применения без замены в течение долгосрочного эффективного лечения СД2.

Безусловно, важное преимущество дулаглутида – комфортная кратность применения (1 р/нед. в виде подкожной инъекции), что, несомненно, проще ежедневного введения препарата. Еще одно достоинство дулаглутида – готовая к применению (предзаполненная) шприц-ручка, которая отличается простой в использовании, имеет прикрепленную и скрытую от глаз пациента иглу. При выполнении инъекций не требуется проводить дополнительных манипуляций с иглой и титрацией дозы препарата. Простота и удобство применения дулаглутида позволяют пациенту сохранить привычный образ жизни [50]. Как продемонстрировали результаты исследования G. Matfin et al., 99% пациентов с СД2, которые впервые получали сахаросни-

жающую терапию инъекционными препаратами, легко справлялись с введением инъекций дулаглутида [57]. Более 96% пациентов отметили простоту использования устройства для его введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание арГПП-1 является значительным достижением последнего времени в лечении СД2. При выборе арГПП-1 необходимо учитывать, что применение дулаглутида позво-

ляет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в широкой популяции пациентов с СД2 как со множественными факторами риска ССЗ, так и с атеросклеротическими заболеваниями (кроме сердечной недостаточности) в качестве дополнения к стандартной терапии ССЗ, что помогает решать задачи первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний. 

Поступила / Received 11.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.03.2021

Принята в печать / Accepted 01.04.2021

Список литературы

- Leon B.M., Maddox T.M. Diabetes and Cardiovascular Disease: Epidemiology, Biological Mechanisms, Treatment Recommendations and Future Research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246–1258. doi: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
- Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin Iii J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(9):645–655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
- Wadwa R.P. Cardiovascular Disease Risk in Youth with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;3(7):197–204. doi: 10.1007/s11154-006-9016-y.
- Papathodorou K., Papanas N., Banach M., Papazoglou D., Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6989453. doi: 10.1155/2016/6989453.
- Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229–234. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383–393. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
- Rajpathak S.N., Aggarwal V., Hu F.B. Multifactorial Intervention to Reduce Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10(1):16–23. doi: 10.1007/s11892-009-0084-8.
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- Ahmed H.M., Khraishah H., Cho L. Cardioprotective Anti-Hyperglycaemic Medications: A Review of Clinical Trials. *Eur Heart J*. 2018;39(25):2368–2375. doi: 10.1093/eurheartj/ehx668.
- Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin Iii J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and Its Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(9):645–655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
- Ferrannini E., DeFronzo R.A. Impact of Glucose-Lowering Drugs on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288–2296. doi: 10.1093/eurheartj/ehv239.
- Holst J.J. Incretin Therapy for Diabetes Mellitus Type 2. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(1):2–10. doi: 10.1097/MED.0000000000000516.
- Shaefer C.F. Jr, Kushner P., Aguilar R. User's Guide to Mechanism of Action and Clinical Use of GLP-1 Receptor Agonists. *Postgrad Med*. 2015;127(8):818–826. doi: 10.1080/00325481.2015.1090295.
- Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 Research: New Targets, New Receptors. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(6):427–438. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.017.
- Тюрников И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(1):66–75. Режим доступа: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/732/>.
- Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(151):1–144. doi: 10.14341/DM22151.
- Scheen A.J. Dulaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(4):485–496. doi: 10.1080/14712598.2017.1296131.
- Smith L.L., Mosley J.F. 2nd, Parke C., Brown J., Barris L.S., Phan L.D. Dulaglutide (Tulicity): The Third Once-Weekly GLP-1 Agonist. *P T*. 2016;41(6):357–360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4894510/>.
- Umpierrez G., Tofé Povedano S., Pérez Manghi F., Shurzinske L., Pechtner V. Efficacy and Safety of Dulaglutide Monotherapy versus Metformin in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168–2176. doi: 10.2337/dc13-2759.
- Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E., Guerci B., Skrivaneck Z., Milicevic Z. Efficacy and Safety of Dulaglutide versus Sitagliptin after 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149–2158. doi: 10.2337/dc13-2761.
- Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T., González J.G., Atisso C., Sealls W., Fahrback J.L. Once-Weekly Dulaglutide versus Once-Daily Liraglutide in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6): A Randomised, Open-label, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1349–1357. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4.
- Wysham C., Blevins T., Arakaki R., Colon G., Garcia P., Atisso C. et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide Added Onto Pioglitazone and Metformin versus Exenatide in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-1). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159–2167. doi: 10.2337/dc13-2760.
- Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H., Zimmermann A.G., Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2241–2249. doi: 10.2337/dc14-1625.
- Jendle J., Rosenstock J., Blonde L., Woo V., Gross J., Jiang H. et al. Better Glycemic Control and Less Weight Gain with once-Weekly Dulaglutide vs Once-Daily Insulin Glargine, both Combined with Pre-Meal Insulin Lispro, in Type 2 Diabetes Patients (AWARD-4). *Diabetes*. 2014;(1 Suppl.)A246–A247.
- Ludvik B., Frias J.P., Tinahones F.J., Wainstein J., Jiang H., Robertson K.E. et al. Dulaglutide as Add-on Therapy to SGLT2 Inhibitors in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes (AWARD-10): A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):370–381. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8.
- Pozzilli P., Norwood P., Jódar E., Davies M.J., Ivanyi T., Jiang H. et al. Placebo-Controlled, Randomized Trial of the Addition of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Dulaglutide to Titrated Daily Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):1024–1031. doi: 10.1111/dom.12937.
- Dungan K.M., Weitgasser R., Perez Manghi F., Pintilei E., Fahrback J.L., Jiang H.H. et al. A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Added on to Glimepiride in Type 2 Diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(5):475–482. doi: 10.1111/dom.12634.
- Tuttle K.R., Lakshmanan M.C., Rayner B., Zimmermann A.G., Woodward B., Botros F.T. Body Weight and eGFR during Dulaglutide Treatment in Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease (AWARD-7). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1493–1497. doi: 10.1111/dom.13668.
- Jendle J., Grunberger G., Blevins T., Giorgino F., Hietpas R.T., Botros F.T. Efficacy and Safety of Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of the Dulaglutide Clinical Data Focusing on the AWARD Phase 3 Clinical Trial Program. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(8):776–790. doi: 10.1002/dmrr.2810.
- Chung W.K., Erion K., Florez J.C., Hattersley A.T., Hivert M.F., Lee C.G. et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(9):1671–1693. doi: 10.1007/s00125-020-05181-w.
- Sposito A.C., Berwanger O., de Carvalho L.S.F., Saraiva J.F.K. GLP-1RAs in Type 2 Diabetes: Mechanisms that Underlie Cardiovascular Effects and Overview of Cardiovascular Outcome Data. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):157. doi: 10.1186/s12933-018-0800-2.
- Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Køber L.V. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
- Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
- Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

36. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
37. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(1 Suppl.):S103–S123. doi: 10.2337/dc19-S010.
38. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P. et al. Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
39. Sander D., Sander K., Poppert H. Review: Stroke in Type 2 Diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2008;8(5):222–229. doi: 10.1177/1474651408096677.
40. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
41. Singer D.E., Nathan D.M., Anderson K.M., Wilson P.W., Evans J.C. Association of HbA1c with Prevalent Cardiovascular Disease in the Original Cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes.* 1992;41(2):202–208. doi: 10.2337/diab.41.2.202.
42. Chen R., Ovbagele B., Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):380–386. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011.
43. Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M., Diaz R., Lakshmanan M., Botros F.T. et al. The Effect of Dulaglutide on Stroke: An Exploratory Analysis of the REWIND Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(2):106–114. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1.
44. Geijselaers S.L.C., Sep S.J.S., Stehouwer C.D.A., Biessels G.J. Glucose Regulation, Cognition, and Brain MRI in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):75–89. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70148-2.
45. Areosa Sastre A., Vernooij R.W., González-Colaco Harmand M., Martínez G. Effect of the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus on the Development of Cognitive Impairment and Dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6(6):CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2.
46. Seaquist E.R., Miller M.E., Fonseca V., Ismail-Beigi F., Launer L.J., Punthakee Z., Sood A. Effect of Thiazolidinediones and Insulin on Cognitive Outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications.* 2013;27(5):485–491. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.005.
47. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., Реброва Е.В., Борисов М.С. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет.* 2018;21(4):307–318. doi: 10.14341/DM9660.
48. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Colhoun H.M., Diaz R., García-Pérez L.E., Lakshmanan M. et al. Effect of Dulaglutide on Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis of the REWIND Trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(7):582–590. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30173-3.
49. Шамхалова М.Ш., Складник И.А., Шестакова М.В. Нефропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. *Сахарный диабет.* 2020;23(1):56–64. doi: 10.14341/DM12379.
50. Аметов А.С., Невольникова А.О., Тертучная Е.А., Мишра О.А. Агонист глюкагоноподобного пептида-1 дулаглутид: в поисках молекулы выживания. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020;9(2):49–58. doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-49-58.
51. Fioretto P., Frascati A. Роль препаратов инкретинового ряда в лечении диабетической болезни почек. *Сахарный диабет.* 2018;21(5):395–398. doi: 10.14341/DM9845.
52. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005; 353(5):487–497. doi: 10.1056/NEJMr050100.
53. Guerci B., Chanan N., Kaur S., Jasso-Mosqueda J.G., Lew E. Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019; 10(2):437–449. doi: 10.1007/s13300-019-0590-x.
54. Ho P.M., Rumsfeld D.S., Masoudi F.A., McClure D.L., Plomondon M.E., Steiner J.F., Magid D.J. Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality among Patients with Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836–1841. doi: 10.1001/archinte.166.17.1836.
55. Lin L.K., Sun Y., Heng B.H., Chew D.E.K., Chong P.N. Medication Adherence and Glycemic Control among Newly Diagnosed Diabetes Patients. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000429. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000429.
56. Svensson A.M., Toll A., Lebrek J., Miftaraj M., Franzén S., Eliasson B. Treatment Persistence in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with GLP-1 Receptor Agonists in Clinical Practice in Sweden. *Diabetes Obes Metab.* 2020. doi: 10.1111/dom.14276.
57. Matfin G., van Brunt K., Zimmermann A.G., Threlkeld R., Ignaut D.A. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(5):1071–1079. doi: 10.1177/1932296815583059.

References

1. Leon B.M., Maddox T.M. Diabetes and Cardiovascular Disease: Epidemiology, Biological Mechanisms, Treatment Recommendations and Future Research. *World J Diabetes.* 2015;6(13):1246–1258. doi: 10.4239/wjdv6.i13.1246.
2. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin Iii J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645–655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
3. Wadwa R.P. Cardiovascular Disease Risk in Youth with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;3(7):197–204. doi: 10.1007/s11154-006-9016-y.
4. Papatheodorou K., Papanas N., Banach M., Papazoglou D., Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6989453. doi: 10.1155/2016/6989453.
5. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229–234. doi: 10.1056/NEJM19980723390404.
6. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(5):383–393. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
7. Rajpathak S.N., Aggarwal V., Hu F.B. Multifactorial Intervention to Reduce Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2010;10(1):16–23. doi: 10.1007/s11892-009-0084-8.
8. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
9. Ahmed H.M., Khraishah H., Cho L. Cardioprotective Anti-Hyperglycaemic Medications: A Review of Clinical Trials. *Eur Heart J.* 2018;39(25):2368–2375. doi: 10.1093/eurheartj/ehx668.
10. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin Iii J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and Its Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645–655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
11. Ferrannini E., DeFronzo R.A. Impact of Glucose-Lowering Drugs on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Eur Heart J.* 2015;36(34):2288–2296. doi: 10.1093/eurheartj/ehv239.
12. Holst J.J. Incretin Therapy for Diabetes Mellitus Type 2. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020; 27(1):2–10. doi: 10.1097/MED.0000000000000516.
13. Shaefer C.F. Jr, Kushner P., Aguilar R. User's Guide to Mechanism of Action and Clinical Use of GLP-1 Receptor Agonists. *Postgrad Med.* 2015;127(8):818–826. doi: 10.1080/00325481.2015.1090295.
14. Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 Research: New Targets, New Receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(6):427–438. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.017.
15. Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Volotova E.V. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies and Their Therapeutic Potential. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(1):66–75. (In Russ.) Available at: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/732/>.
16. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
17. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th edition. *Saharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2019;22 (1 Suppl.):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
18. Scheen A.J. Dulaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(4):485–496. doi: 10.1080/14712598.2017.1296131.
19. Smith L.L., Mosley J.F. 2nd, Parke C., Brown J., Barris L.S., Phan L.D. Dulaglutide (Trulicity): The Third Once-Weekly GLP-1 Agonist. *P T.* 2016;41(6):357–360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4894510/>.
20. Umpierrez G., Tofé Povedano S., Pérez Manghi F., Shurzinske L., Pechter V. Efficacy and Safety of Dulaglutide Monotherapy versus Metformin in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-3). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2168–2176. doi: 10.2337/dc13-2759.
21. Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E., Guerci B., Skrivaneck Z., Milicevic Z. Efficacy and Safety of Dulaglutide versus Sitagliptin after 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2149–2158. doi: 10.2337/dc13-2761.
22. Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T., González J.G., Atisso C., Sealls W., Fahrback J.L. Once-Weekly Dulaglutide versus Once-Daily Liraglutide in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6): A Randomised, Open-label, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *Lancet.* 2014;384(9951):1349–1357. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4.
23. Wysham C., Blevins T., Arakaki R., Colon G., Garcia P., Atisso C. et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide Added Onto Pioglitazone and Metformin versus Exenatide in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-1). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2159–2167. doi: 10.2337/dc13-2760.
24. Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H., Zimmermann A.G., Pechter V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care.* 2015;38(12):2241–2249. doi: 10.2337/dc14-1625.

25. Jendle J., Rosenstock J., Blonde L., Woo V., Gross J., Jiang H. et al. Better Glycemic Control and Less Weight Gain with once-Weekly Dulaglutide vs Once-Daily Insulin Glargine, both Combined with Pre-Meal Insulin Lispro, in Type 2 Diabetes Patients (AWARD-4). *Diabetes*. 2014;(1 Suppl.):A246–A247.
26. Ludvik B., Frias J.P., Tinahones F.J., Wainstein J., Jiang H., Robertson K.E. et al. Dulaglutide as Add-on Therapy to SGLT2 Inhibitors in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes (AWARD-10): A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):370–381. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8.
27. Pozzilli P., Norwood P., Jódar E., Davies M.J., Ivanyi T., Jiang H. et al. Placebo-Controlled, Randomised Trial of the Addition of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Dulaglutide to Titrated Daily Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):1024–1031. doi: 10.1111/dom.12937.
28. Dungan K.M., Weitgasser R., Perez Manghi F., Pintilei E., Fahrback J.L., Jiang H.H. et al. A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Added on to Glimepiride in Type 2 Diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(5):475–482. doi: 10.1111/dom.12634.
29. Tuttle K.R., Lakshmanan M.C., Rayner B., Zimmermann A.G., Woodward B., Botros F.T. Body Weight and eGFR during Dulaglutide Treatment in Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease (AWARD-7). *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1493–1497. doi: 10.1111/dom.13668.
30. Jendle J., Grunberger G., Blevins T., Giorgino F., Hietpas R.T., Botros F.T. Efficacy and Safety of Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of the Dulaglutide Clinical Data Focusing on the AWARD Phase 3 Clinical Trial Program. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(8):776–790. doi: 10.1002/dmrr.2810.
31. Chung W.K., Erion K., Florez J.C., Hattersley A.T., Hivert M.F., Lee C.G. et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020;63(9):1671–1693. doi: 10.1007/s00125-020-05181-w.
32. Sposito A.C., Berwanger O., de Carvalho L.S.F., Saraiva J.F.K. GLP-1RAs in Type 2 Diabetes: Mechanisms that Underlie Cardiovascular Effects and Overview of Cardiovascular Outcome Data. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):157. doi: 10.1186/s12933-018-0800-2.
33. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Køber L.V. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
34. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
35. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
36. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
37. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(1 Suppl.):S103–S123. doi: 10.2337/dc19-S010.
38. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P. et al. Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
39. Sander D., Sander K., Poppert H. Review: Stroke in Type 2 Diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2008;8(5):222–229. doi: 10.1177/1474651408096677.
40. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
41. Singer D.E., Nathan D.M., Anderson K.M., Wilson P.W., Evans J.C. Association of HbA1c with Prevalent Cardiovascular Disease in the Original Cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes.* 1992;41(2):202–208. doi: 10.2337/diab.41.2.202.
42. Chen R., Ovbiagele B., Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):380–386. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011.
43. Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M., Diaz R., Lakshmanan M., Botros F.T. et al. The Effect of Dulaglutide on Stroke: An Exploratory Analysis of the REWIND Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(2):106–114. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1.
44. Geijselaers S.L.C., Sep S.J.S., Stehouwer C.D.A., Biessels G.J. Glucose Regulation, Cognition, and Brain MRI in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):75–89. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70148-2.
45. Areosa Sastre A., Vernooij R.W., González-Colaco Harmand M., Martínez G. Effect of the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus on the Development of Cognitive Impairment and Dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6(6):CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2.
46. Seaquist E.R., Miller M.E., Fonseca V., Ismail-Beigi F., Launer L.J., Punthakee Z., Sood A. Effect of Thiazolidinediones and Insulin on Cognitive Outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications.* 2013;27(5):485–491. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.005.
47. Ostroumova O.D., Surkova E.V., Chikh E.V., Rebrova E.V., Borisov M.S. Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Pathogenetic Mechanisms, the Effect of Antidiabetic Drugs. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2018;21(4):307–318. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9660.
48. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Colhoun H.M., Diaz R., García-Pérez L.E., Lakshmanan M. et al. Effect of Dulaglutide on Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis of the REWIND Trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(7):582–590. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30173-3.
49. Shamkhalova M.S., Sklyanik I.A., Shestakova M.V. Nephroprotective Potential of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2020;23(1):56–64. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12379.
50. Ametov A.S., Nevolnikova A.O., Tertychnaya E.A., Mishra O.A. Dulaglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist: in the Search for Survival Molecule. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2020;9(2):49–58. (In Russ.) doi: 2304-9529-2020-9-2-49-58.
51. Fioretto P., Frascari A. Role of Incretin Based Therapies in the Treatment of Diabetic Kidney Disease. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):395–398. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9845.
52. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005; 353(5):487–497. doi: 10.1056/NEJMra050100.
53. Guerci B., Chanan N., Kaur S., Jasso-Mosqueda J.G., Lew E. Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019; 10(2):437–449. doi: 10.1007/s13300-019-0590-x.
54. Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A., McClure D.L., Plomondon M.E., Steiner J.F., Magid D.J. Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality among Patients with Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836–1841. doi: 10.1001/archinte.166.17.1836.
55. Lin L.K., Sun Y., Heng B.H., Chew D.E.K., Chong P.N. Medication Adherence and Glycemic Control among Newly Diagnosed Diabetes Patients. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000429. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000429.
56. Svensson A.M., Toll A., Lebrek J., Miftaraj M., Franzén S., Eliasson B. Treatment Persistence in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with GLP-1 Receptor Agonists in Clinical Practice in Sweden. *Diabetes Obes Metab.* 2020. doi: 10.1111/dom.14276.
57. Matfin G., van Brunt K., Zimmermann A.G., Threlkeld R., Ignat D.A. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(5):1071–1079. doi: 10.1177/1932296815583059.

Информация об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; lena@obsudim.ru

Соловьева Инна Владимировна, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Information about the authors:

Elena V. Biryukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; lena@obsudim.ru

Inna V. Solovyeva, Assistant, of the Department of Endocrinology and Diabetology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Анализ формирования дисгликемии в обосновании ранней патогенетической терапии сахарного диабета

Л.А. Руюткина¹✉, ORCID: 0000-0002-6762-5238, larut@list.ru

Д.С. Руюткин¹, ORCID: 0000-0003-3431-5943, dr79@mail.ru

И.С. Исакова², ORCID: 0000-0002-1981-7294, tyutyunjon@mail.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Многопрофильный медицинский центр «ЕвроМед Клиника»; 630001, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42

Резюме

Введение. Для контроля нарушений углеводного обмена (НУО), тесно связанных с влиянием на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), необходима их ранняя, патогенетически обоснованная и прогнозно-ориентированная терапия с расчетом на положительную метаболическую память. В основе выбора препаратов лежит анализ формирования дисгликемии – варианта предиабета. Для оценки основных звеньев патогенеза НУО, инсулинорезистентности (ИР) и секреторной способности β -клеток наиболее часто используют индексы гомеостатической модели HOMA и семейства TyG.

Цель. Оценить базовые патогенетические звенья при донозологических НУО в сравнении с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) на примере когорты женщин в постменопаузе: параметры ИР и секреторной способности β -клеток по данным индексов TyG и HOMA2.

Материалы и методы. Обследованные 94 постменопаузальные женщины 58,0 (53,0; 63,0) лет разделены на группы по анамнезу и уровням HbA1c (%). Группу 1 составили пациентки с СД2 (7,20; 6,60; 7,98) длительностью 4,0 года (2,0; 7,0); лица с двукратной нормогликемией натошак без анамнеза НУО были классифицированы по уровням HbA1c в группу 2 (предиабет) и 3 (без НУО) дважды: по критериям WHO – 6,15 (6,03; 6,30) и 5,45 (5,20; 5,80) – и ADA – 6,00 (5,80; 6,23) и 5,35 (5,05; 5,40). Определены индексы TyG, HOMA2-IR, HOMA2-%S и HOMA2-%B (с расчетом по С-пептиду).

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ подтверждает вклад ИР/инсулинорезистентности в прогрессирование НУО с участием феномена липоглютокотоксичности на донозологическом этапе их формирования начиная с уровней HbA1c $\geq 5,7\%$. Неадекватный секреторный ответ β -клеток отражает раннее снижение их функциональных способностей еще на стадии предиабета. Это ограничивает эффективность классической ступенчатой схемы интенсификации сахароснижающей терапии при длительности СД2 менее 10 лет.

Выводы. Наряду со своевременной диагностикой дисгликемии для контроля кардиометаболического риска целесообразно раннее применение комбинаций препаратов по влиянию на ключевые звенья патогенеза НУО: инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток. В качестве сенситайзера к инсулину обоснован пиоглитазон, имеющий доказанное влияние на регресс ранних НУО и снижение риска сердечно-сосудистых событий. С целью устранения инкретиновой дисфункции, тесно связанной с адекватностью секреторных возможностей β -клеток потребностям нарушенного глюкозного гомеостаза, рационально сочетание с ингибитором дипептидилпептидазы-4.

Ключевые слова: дисгликемия, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, постменопауза, индекс TyG, индексы HOMA2, липоглютокотоксичность, сердечно-сосудистый риск, пиоглитазон, иДПП-4

Для цитирования: Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исакова И.С. Анализ формирования дисгликемии в обосновании ранней патогенетической терапии сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2021;(7):33–44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-33-44.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Stada. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Analysis of the formation of dysglycemia in the substantiation of early pathogenetic therapy of diabetes mellitus

Lyudmila A. Ruyatkina¹✉, ORCID: 0000-0002-6762-5238, larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin¹, ORCID: 0000-0003-3431-5943, dr79@mail.ru

Irina S. Iskhakova², ORCID: 0000-0002-1981-7294, tyutyunjon@mail.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

² Multidisciplinary Medical Center EuroMed Clinic; 42, Gogol St., Novosibirsk, 630001, Russia

Abstract

Introduction. To control carbohydrate metabolism disorders (CMD), which are closely related to the effect on the prognosis of cardiovascular diseases (CVD), their early, pathogenetically substantiated and prognosis-oriented therapy is required with a view to positive metabolic memory. The choice of drugs is based on the analysis of the formation of pre-nosological CMD – variants of prediabetes. The indices of the homeostatic model HOMA and the TyG family are most often used to assess the main links in the pathogenesis of CMD, IR and the secretory capacity of β -cells.

Objective: to assess the basic pathogenetic links in prenosological CMD in comparison with type 2 diabetes mellitus (DM2) using a cohort of postmenopausal women: parameters of IR and secretory capacity of β -cells according to the TyG and HOMA-2 indices.

Materials and methods. The examined 94 postmenopausal women 58.0 (53.0; 63.0) years old were divided into groups by history and HbA1c levels (%). Group 1 consisted of patients with T2DM (7.20; 6.60; 7.98) with a duration of 4.0 (2.0; 7.0) years; women with two-fold fasting normoglycemia without a history of CMD were classified according to their HbA1c levels into group 2 (prediabetes) and 3 (without CMD) twice: according to WHO criteria - 6.15 (6.03; 6.30) and 5.45 (5.20; 5.80); and ADA - 6.00 (5.80; 6.23) and 5.35 (5.05; 5.40), respectively. The indices TyG, HOMA2-IR, HOMA2-%S, and HOMA2-%B were determined (based on C-peptide calculations).

Results and discussion. The performed analysis confirms the contribution of IR/insulin sensitivity to the progression of CMD with the participation of the phenomenon of lipoglucotoxicity at the prenosological stage of their formation, starting with HbA1c $\geq 5.7\%$ levels. The inadequate secretory response of β -cells reflects an early decline in their functional abilities even at the stage of prediabetes. This limits the effectiveness of the classical stepwise scheme for intensifying glucose-lowering therapy with a T2DM duration of less than 10 years.

Conclusions. Along with the timely diagnosis of dysglycemia, to control the cardiometabolic risk, it is advisable to use drug combinations early in terms of their effect on the key links in the pathogenesis of CMD: insulin resistance and β -cell dysfunction. Pioglitazone has been substantiated as an insulin sensitizer, which has a proven effect on the regression of early CMD and a decrease in the risk of cardiovascular events. In order to eliminate incretin dysfunction, which is closely related to the adequacy of the secretory capabilities of β -cells to the needs of impaired glucose homeostasis, a rational combination with an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4.

Keywords: dysglycemia, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, postmenopause, TyG index, HOMA2 indices, lipoglucotoxicity, cardiovascular risk, pioglitazone, iDPP-4

For citation: Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Analysis of the formation of dysglycemia in the substantiation of early pathogenetic therapy of diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):33–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-33-44.

Conflict of interest: This article was prepared with the support of Stada. This did not affect the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) у взрослого населения России, составившая по данным исследования NATION 5,4% [1], в сочетании с инертностью интенсификации сахароснижающей терапии определяет большую частоту развития сосудистых осложнений, раннюю инвалидизацию и смертность, прежде всего от сердечно-сосудистых причин. К проблеме достижения целевых уровней гликемического контроля СД2 особое внимание привлекла новая коронавирусная инфекция, обнаружившая влияние нарушений углеводного обмена (НУО) на тяжесть инфекции COVID-19 и риск ее летальных исходов [2]. Аналогичный прогноз при COVID-19 оказывают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и прежде всего артериальная гипертензия (АГ), тесная связь которых с различными вариантами дисгликемии, от предиабета до СД2, хорошо установлена. При этом среди пациентов с COVID-19 самый высокий риск смерти от всех причин имели лица с впервые диагностированным СД по сравнению с известным диабетом, гипергликемией (5,6–6,9 ммоль/л и/или HbA1c 5,7–6,4%) и нормальным уровнем глюкозы [3].

Предварительный анализ показал более высокую тяжесть заболевания у мужчин, чем у женщин в пременопаузе, в то время как у женщин в постменопаузе отличия от мужчин исчезали [4]. Менопауза, вследствие гипострогении резко увеличивая частоту метаболического синдрома (МС), представляющего собой совокупность факторов риска ССЗ и НУО, маркирует высокий кардиометаболический риск, тесно связанный с инсулинорезистентностью (ИР) [5]. ИР и связанная с ней компенсаторная гипер-

инсулинемия являются независимыми предикторами трех клинических синдромов: ССЗ, СД2 и АГ [6]. При этом диабетогенные процессы, связанные с хронической ИР, действуют в течение десятилетий до развития СД2 [7].

Таким образом, несомненна значимость ИР относительно прогноза НУО и кардиологического риска. В свою очередь, СД2, завершая формирования МС и трансформируя категорию сердечно-сосудистого риска в очень высокую, обосновывает необходимость ранней диагностики дисгликемии и адекватного стартового выбора медикаментозной терапии. В этом плане важен анализ формирования дисгликемии в контексте донозологических НУО – вариантов предиабета. Для оценки основных звеньев их патогенеза, ИР и секреторной способности β -клеток наиболее часто используют индексы гомеостатической модели НОМА и семейства TyG [8].

Цели: оценить базовые патогенетические звенья при донозологических НУО на примере когорты женщин в постменопаузе, параметры ИР и секреторной способности β -клеток по данным индексов TyG и HOMA-2 с расчетом по C-пептиду.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, протокол № 19 от 18 декабря 2009 г. Критерии включения: подписание информированного согласия, женщины без СД2 (контрольная группа), женщины с СД2 без потребности в инсулинотерапии (основная группа), период постменопаузы.

Критерии исключения из исследования: СД2 с потребностью в инсулине, гликированный гемоглобин HbA1c > 9%, ранее диагностированные ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III и IV функционального класса (ФК), другие типы диабета и эндокринные заболевания, сопутствующие заболевания в стадии обострения, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 (по СКД-EPI) мл/мин/1,73 м².

Включены 94 женщины, средний возраст 58,0 (53,0; 63,0) лет с естественной менопаузой в сроки, определенные Международной ассоциацией по менопаузе (IMS), продолжительность постменопаузы 4,00 (2,00; 7,00) лет. 52 женщины имели СД2 длительностью 4,0 (2,0; 7,0) года и получали терапию препаратами метформина, сульфонилмочевины, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идППП-4) и их комбинациями. 42 женщины без анамнеза НУО имели нормогликемию натощак. Вся сопутствующая патология на момент проведения обследования была вне обострения. Никакую фоновую терапию, кроме гипотензивной при наличии АГ, обследуемые женщины не принимали.

Обследуемым женщинам определяли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Показатели гликемии натощак (ГН) в капиллярной крови оценивались дважды глюкозооксидазным методом (в анализ включались средние показатели), уровни HbA1c на приборе DCA Vantage Siemens; параметры липидного спектра: ЛПНП, ЛПВП, триглицериды (ТГ) на анализаторе Beckman Coulter AU 480 наборами реактивов фирмы; уровни С-пептида на анализаторе IMMULITE 2000XPI. Индексы HOMA2-IR, HOMA2-%S и HOMA2-%B определяли с помощью HOMA2-calculator с расчетом по С-пептиду [9]. Индекс ТГ/глюкоза (TyG-индекс) рассчитывали по формуле:

$$\text{TyG-индекс} = \ln [\text{ТГН (мг/дл)} \times \text{ГН (мг/дл)} / 2],$$

где Ln – логарифм, ТГ – триглицериды натощак, ГН – гликемия натощак [10].

Когорту женщин с нормальными уровнями ГН (n = 42) реклассифицировали по результатам оценки HbA1c. В соот-

ветствии с критериями ВОЗ (WHO, 2011) была выделена группа с HbA1c 6,0–6,4% в контексте превышения его нормального/референсного диапазона с повышенным риском развития СД2 и его осложнений¹, расцененная как предиабет. Также был проведен индивидуальный анализ по критериям МС, предложенными NCEP ATP III. В результате в рамках сравнительного исследования пациентки составили следующие группы: 1-я – 52 женщины с СД2, из которых 48 имели 3 признака МС, 4 – только 2), 2-я – 16 женщин с предиабетом (6 имели по 3 признака МС, 8 – по 1–2, 2 не имели), 3-я – 26 женщин без НУО (из них 11 имели 1–3 признака МС). Для изучения донозологических НУО женщин с нормогликемией натощак повторно реклассифицировали по критериям ADA [11], в результате в группу 2 с предиабетом включили женщин с уровнями HbA1 ≥ 5,7%, но < 6,5% (n = 26, из них 8 имели 3 признака МС, 10 по 1–2), в группе 3 остались 16 женщин с нормогликемией натощак и HbA1c < 5,7% (из них 10 имели по 1–2 признака МС, только у одной была АГ с приемом антигипертензивной терапии).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы SPSS Statistics 17. Были определены базовые статистики: медиана (Me), интерквартильный диапазон [25%; 75%]. Оценка значимости межгрупповых различий величин проводилась по U-критерию Манна – Уитни. Для выявления зависимостей использовали корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена). Проведена стандартизация групп по возрасту с учетом их различий по данной характеристике (табл. 1). В процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная верификация состояния углеводного обмена у женщин в постменопаузе показала различную

¹ Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. World Health Organization. 2011. Available at: https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf.

● **Таблица 1.** Характеристика групп исследования в зависимости от уровней HbA1c при классификации по критериям WHO и ADA, Me [25%; 75%]

● **Table 1.** Characteristics of study groups depending on the levels of HbA1c when classified by criteria WHO и ADA, Me [25%; 75%]

Показатель	Критерии WHO				Критерии ADA			
	А				Б			
	Группа 1 HbA1c ≥ 6,5% (n = 52)	Группа 2 HbA1c 6,0–6,4% (n = 16)	Группа 3 HbA1c < 6,0% (n = 26)	* – p1–3 ** – p1–2 *** – p2–3	Группа 1 HbA1c ≥ 6,5% (n = 52)	Группа 2 HbA1c 6,0–6,4% (n = 16)	Группа 3 HbA1c < 6,0% (n = 26)	* – p1–3 ** – p1–2 *** – p2–3
Возраст, лет	59,5 (54,0; 63,0)	63,5 (54,3; 64,8)	54,0 (51,5; 59,0)	0,005* 0,001***	59,5 (54,0; 63,0)	59,5 (53,8; 64,0)	53,0 (51,0; 56,0)	0,002* 0,005***
ИМТ, кг/м ²	32,3 (29,1; 37,9)	32,0 (23,7; 37,9)	25,3 (22,9; 28,5)	0,001* 0,017***	32,3 (29,1; 37,9)	27,6 (23,3; 33,9)	25,3 (23,4; 29,1)	< 0,001*
ОТ, см	100,0 (92,3; 115,8)	92,0 (75,3; 111,0)	82,0 (77,5; 88,5)	< 0,001*	100,0 (92,3; 115,8)	83,0 (79,0; 100,5)	84,0 (76,0; 94,0)	< 0,001*
Длительность постменопаузы, лет	8,0 (3,0; 13,0)	13,5 (2,8; 19,0)	3,0 (1,0; 6,5)	0,006* 0,004***	8,0 (3,0; 13,0)	10,0 (2,5; 16,5)	2,0 (1,0; 7,0)	0,004* 0,008***

Примечание. p – достоверность различий между группами. Приведены результаты для p < 0,05.

информативность его показателей: интегрального HbA1c и ГН. В когорте женщин с нормогликемией натощак ($n = 42$) уровни HbA1c в соответствии с критериями его оценки по WHO у 38,1% ($n = 16$) превышали референсные для лиц без НУО (табл. 1, А), а при использовании критериев ADA (табл. 1, Б) – у 61,9% ($n = 26$). В ситуации увеличения группы с предиабетом при включении в нее женщин с диапазоном HbA1c $\geq 5,7\%$, но $< 6,5\%$ нивелировано различие групп 2 и 3 по ИМТ ($p = 0,017$), выявленное на основании параметров WHO. При использовании разных критериев HbA1c группы 2 и 3 были сравнимы по уровням ГН.

В результате реклассификации донозологических НУО с учетом различных референсных показателей HbA1c произошло перераспределение частоты признаков МС по группам 2 (предиабет) и 3 (нормогликемия). Соответственно у женщин в группе без НУО (HbA1c $< 5,7\%$) имели место только отдельные признаки МС. Важно, что различные критерии МС имеют общий подход к его дефинициям, включающим нарушения метаболизма глюкозы, АГ, дислипидемию и ожирение. При этом у них имеются области несоответствий, особенно в отношении пороговых уровней для оценки отклонений и того, как их следует комбинировать для определения МС. Так, критерии IDF применимы при наличии СД2 [12], остальные используют донозологическую дисгликемию. Однако детализация состояния углеводного обмена по уровням HbA1c не включена даже в пересмотренные критерии МС [13]. Отметим, что H. Li et al., оценив когорту с ГН 5,6–6,9 ммоль/л и/или HbA1c 5,7–6,4% как пациентов с гипергликемией, по сути донозологической, выявили ее промежуточное влияние на смертность от COVID-19 в сравнении с нормогликемией и ранее диагностированным СД2 [3].

Ранние НУО имеют гендерные особенности: в отличие от мужчин, где дисгликемию маркирует преимущественно гипергликемия натощак, у женщин НУО чаще манифестируют прандиальным повышением [14]. Женщин в пременопаузе характеризуют повышенная чувствительность к инсулину и сниженная частота СД2 по сравнению с мужчинами того же возраста, но это преимущество исчезает после менопаузы с нарушением гомеостаза глюкозы, отчасти из-за снижения циркулирующего 17β -эстрадиола [15].

Старт НУО с прандиального повышения глюкозы крови подчеркивает значимость оценки HbA1c в диагностике предиабета. Соответственно, его повышение в данной ситуации отражает наличие нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), т. е. умеренную прандиальную гипергликемию. Этот подход соотносится с вкладом тощачовых и прандиальных уровней в показатели HbA1c: при его значениях $< 7,3\%$ преимущественный вклад вносит гликемия после еды [16]. Подобные взаимоотношения были выявлены в когорте пациентов с СД2 без оценки гендерных различий и не оценивались на донозологических НУО. При этом постулируется, в т. ч. на основании результатов Diabetes Prevention Program Research Group, что потеря прандиального контроля глюкозы происходит до ухудшения показателей ГН [17].

Мы выявили значимое влияние длительности постменопаузального периода на уровни HbA1c ($r = 0,419$;

$p = 0,007$) в когорте женщин с уровнями HbA1c $< 6,5\%$ ($n = 42$) со снижением силы этой корреляционной связи ($r = 0,292$; $p = 0,005$) в общей группе всех обследованных ($n = 94$) при ее отсутствии в подгруппе с предиабетом, классифицированной по критериям и WHO, и ADA. В этих результатах обращают на себя внимание эффекты эстрадиола, оказывающего многоплановое воздействие на регуляцию глюкозного метаболизма. Особо важна роль эстрадиола в подавлении инсулином печеночной продукции глюкозы, тесно связанной с гиперглюкагонемией [18]. Потеря этого эффекта вследствие снижения уровней эстрогенов реализуется в нарушенную гликемию натощак, отражающую формирование печеночной ИР [15]. Метаболические данные предполагают ее наличие за десять лет до постановки диагноза диабета. Кроме того, печеночная ИР является основным фактором дислипидемии на фоне ожирения, включая увеличение уровня ТГ в ЛПНП и низкий показатель ЛПВП, а также повышенный риск ССЗ [19]. В проведенном нами анализе параметров липидного спектра крови (ТГ, ЛПНП, ЛПВП) выявлены отличия между группами 1–2 и 1–3 при отсутствии таковых между группами 2–3 при классификации по WHO (табл. 2, А) и более высоких показателях ЛПНП в группе 3 в отличие от группы 2 при классификации по ADA (табл. 2, Б); при этом уровни ЛПНП превышали референсные во всех группах женщин независимо от состояния углеводного обмена.

Отметим, что при любой классификации женщин с нормогликемией натощак группа 3 отличалась от групп 1 и 2 меньшей длительностью постменопаузального периода ($p = 0,004$ – $0,008$). Вместе с указанными выше ее корреляционными связями с уровнями HbA1c эти данные отражают важность самого факта менопаузы в отношении риска ранних НУО, согласуясь с результатами популяционного перекрестного исследования женщин, определившего постменопаузу стабильным и значительным фактором риска СД2 [20].

Для уточнения механизмов прогрессирования НУО представляет интерес сравнительный анализ групп с различными характеристиками углеводного обмена по индексам HOMA и TyG. Отличия по индексу TyG при использовании критериев как WHO, так и ADA выявлены между группами 1–2 и 1–3 при отсутствии таковых между группами 2–3 (табл. 2, А, Б). Однако результаты проведенного нами ранее ROC-анализа свидетельствуют о возможности использования показателя TyG для прогнозирования СД2 у женщин с нормогликемией и НУО с признаками МС через феномен липоглюкотоксичности с учетом смыслового значения индекса [8].

При классификации по WHO показатели HOMA2-IR (табл. 2, А) у пациенток с СД2 значимо превышали аналогичные только в группе 3 ($p = 0,025$) с зеркальным отражением различий по HOMA2-%S. Использование критериев ADA (табл. 2, Б), отличающихся от соответствующих критериев WHO диапазоном всего в 0,3% (HbA1c $\geq 5,7\%$, но $< 6,5\%$), при аналогичных результатах по HOMA2-%S позволило выявить повышение уровней HOMA2-IR в группе 1 не только при сравнении групп 1–3, но также 2–3 ($p = 0,006$), подтверждая раннее появление ИР в ситуации постменопаузы

● **Таблица 2.** Метаболические параметры у постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена от уровней HbA1c при классификации по критериям WHO и ADA, Me [25%; 75%]

● **Table 2.** Metabolic parameters in postmenopausal women with different states of carbohydrate metabolism from HbA1c levels when classified by criteria WHO и ADA, Me [25%; 75%]

Показатель	Критерии WHO				Критерии ADA			
	А				Б			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	* – p1-3 ** – p1-2 *** – p2-3	Группа 1	Группа 2	Группа 3	* – p1-3 ** – p1-2 *** – p2-3
	HbA1c ≥ 6,5% (n = 52)	HbA1c 6,0–6,4% (n = 16)	HbA1c < 6,0% (n = 26)		HbA1c ≥ 6,5% (n = 52)	HbA1c 6,0–6,4% (n = 16)	HbA1c < 6,0% (n = 26)	
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,938; 1,29)	1,56 (1,11; 1,76)	1,57 (1,48; 1,73)	< 0,001* 0,009**	1,09 (0,938; 1,29)	1,58 (1,14; 1,72)	1,57 (1,51; 1,84)	< 0,001* < 0,001**
ЛПНП, ммоль/л	3,63 (2,38; 4,17)	4,36 (3,20; 5,19)	4,23 (3,40; 4,91)	0,018* 0,033**	3,63 (2,38; 4,17)	3,71 (3,09; 4,89)	4,60 (3,90; 5,15)	0,001* < 0,041***
ТГ, ммоль/л	2,06 (1,56; 2,84)	1,24 (1,18; 1,45)	1,28 (1,08; 1,58)	0,001* < 0,001**	2,06 (1,56; 2,84)	1,21 (1,09; 1,53)	1,29 (1,11; 1,59)	< 0,001* < 0,001**
ГН, ммоль/л	6,40 (5,70; 7,45)	5,45 (4,78; 5,75)	5,10 (4,83; 5,40)	< 0,001* < 0,001**	6,40 (5,70; 7,45)	5,40 (4,85; 5,65)	5,05 (4,68; 5,20)	< 0,007* < 0,002**
HbA1c, %	7,20 (6,60; 7,98)	6,15 (6,03; 6,30)	5,45 (5,20; 5,80)	< 0,001* < 0,001** < 0,001***	7,20 (6,60; 7,98)	6,00 (5,80; 6,23)	5,35 (5,05; 5,40)	< 0,002* < 0,002** < 0,006***
С-пептид, нг/мл	2,55 (1,34; 3,68)	2,22 (1,51; 3,02)	1,81 (1,19; 2,72)	–	2,55 (1,34; 3,68)	2,04 (1,56; 3,10)	1,67 (0,950; 2,38)	0,020*
НОМА2-%В	91,4 (54,6; 124,6)	117,5 (98,6; 135,3)	115,8 (89,4; 148,5)	0,043*	91,4 (54,6; 124,6)	117,5 (98,2; 148,3)	113,8 (86,8; 131,1)	0,003**
НОМА2-%S	50,9 (35,4; 94,1)	58,4 (42,0; 92,1)	75,3 (50,7; 114,0)	0,024*	50,9 (35,4; 94,1)	64,8 (44,0; 88,68)	83,9 (57,2; 156,2)	0,006*
НОМА2-IR	1,95 (1,08; 2,83)	1,75 (1,10; 2,35)	1,35 (0,875; 1,96)	0,025*	1,95 (1,08; 2,83)	1,55 (1,10; 2,25)	1,20 (0,625; 1,73)	0,006* 0,006***
ТyG-индекс	8,42 (8,18; 8,76)	7,75 (7,59; 7,97)	7,69 (7,51; 7,95)	0,0003* 0,0001**	8,42 (8,18; 8,76)	7,73 (7,57; 7,94)	7,76 (7,46; 7,96)	0,0006* 0,0006**

Примечание. p – достоверность различий между группами. Приведены результаты для p < 0,05.

с последующим изменением чувствительности к инсулину, которую маркирует индекс НОМА2-%S.

Обращает на себя внимание трансформация корреляционных отношений индексов TyG и НОМА2-IR, значимых как в группе с СД2 (r = 0,346; p = 0,001), так и в объединенной группе без диагностированного диабета (n = 42; r = 0,603; p < 0,001). В последнем случае наибольший вклад в степень этой взаимосвязи внесли аналогичные корреляции в подгруппе предиабета с классификацией по WHO (n = 16; r = 0,607; p = 0,013), которые также были значимы при реклассификации по критериям ADA, но меньшей силы (n = 26; r = 0,436; p = 0,026). Данные результаты отражают значение липоглютокотоксичности в генезе ИР [10] именно на донозологическом этапе формирования НУО начиная с уровней HbA1c ≥ 5,7%.

Проведенный анализ разных параметров углеводного обмена (ГН и HbA1c) для верификации предиабета отражает необходимость дифференцированного подхода к оценке ИР с учетом гендерных отличий. Так, опубликованы данные об отсутствии ИР у женщин в пре- и постменопаузе на основе анализа только ГН и НОМА-IR [21]. В отличие от упрощенного подхода к оценке ИР по НОМА-IR, предполагающего линейную зависимость в обратной связи «глюкоза – инсулин», вторая версия модели (НОМА2-IR) установила нелинейную зависимость,

которая лучше отражает реальное физиологическое взаимодействие между глюкозой плазмы и инсулином и, соответственно, не только печеночную ИР к глюкозе (в отличие от НОМА-IR), а также периферическую ИР и потерю глюкозы почками [22].

Полученные нами результаты в когорте женщин с нормогликемией натощак при уровнях HbA1c выше референсных значений, но не достигающих диагностических для СД2, с учетом указанных отличий информативности двух моделей НОМА позволяют предположить, что у постменопаузальных женщин при донозологических НУО преимущественным в ИР является периферический компонент. Это согласуется с мнением о более низкой физической активности [14] и данными метаанализов о проблемах снижения общей и жировой массы тела у женщин в постменопаузе даже в результате высокоинтенсивных тренировок [23]. Кроме того, вследствие выраженной вариабельности нормальных значений инсулинемии предпочтительнее использовать индексы математической модели НОМА-2 с расчетом по С-пептиду [8].

Секреторная функция β-клеток была оценена с использованием гомеостатической модели НОМА2-%В. Отметим, что в отличие от индекса НОМА-В с расчетом по инсулинемии натощак, ограничением информативности которого является влияние ожирения и возрастной

ИР [24], рассчитанный по уровням С-пептида, HOMA2-%В позволяет оценивать реальные секреторные возможности β -клеток. Их снижение при классификации по критериям WHO (табл. 2, А) в группе 1 было значимым в сравнении с группой 3 ($p = 0,043$). При использовании критериев ADA (табл. 2, Б) это снижение также отличалось от группы 2 ($p = 0,003$) с одновременным повышением уровней С-пептида у пациенток с СД2 в отличие от нормогликемии ($p = 0,020$), что указывает на их стимулированный характер с помощью применяемых сахароснижающих препаратов (сульфамочевина, иДПП-4).

Заслуживают внимания корреляционные отношения уровней С-пептида с показателями ИР, среди которых в данной ситуации можно использовать только TuG, поскольку для его расчета не используют параметры функционального состояния β -клеток. При одностороннем повышении показателей TuG и С-пептида по мере появления и прогрессирования НУО их взаимосвязи прямые, трансформирующиеся нелинейно от группы 2 по критериям ADA ($n = 26$; $r = 0,397$, $p < 0,001$), наиболее сильные в группе 2 по критериям WHO ($n = 16$; $r = 0,588$, $p = 0,017$), ослабевая в общей группе обследованных женщин ($n = 94$; $r = 0,291$, $p = 0,006$) вследствие отсутствия таковой зависимости в группе 1. Представляют интерес также выявленные корреляционные связи TuG с HOMA2-%В: они были значимы только в обобщенной группе женщин с нормогликемией ($n = 42$; $r = 0,306$; $p = 0,049$). Проведенный анализ подтверждает истощение функциональных возможностей инсулярного аппарата у женщин с СД2, в нашем исследовании при его длительности 4,0 (2,0; 7,0) года (корреляционные связи HbA1c и HOMA2-%В имели слабый, однако значимый обратный характер: $r = -0,298$; $p = 0,044$) на фоне применения монотерапии метформином или его комбинации преимущественно с препаратами сульфамочевины (иДПП-4 принимали только 7 женщин из 52).

Использованные нами классификации донозологических НУО на основании уровней HbA1c при нормогликемии натощак привлекают внимание к патогенетическим звеньям наиболее ранних отклонений, а именно к первичной роли и характеру ИР, оцененной с помощью различных индексов. Выявленные корреляции TuG с HOMA2-IR, отражающем ИР, и обратным к нему по смыслу HOMA2-%S, свидетельствующем об инсулиночувствительности, наиболее сильные в общей группе (2 + 3) без СД2 ($n = 42$; соответственно $r = 0,603$ и $-0,608$; $p < 0,001$) преимущественно за счет женщин с HbA1c $\geq 6,0\%$ (соответственно $n = 16$; $r = 0,607$ и $-0,609$; $p < 0,013$), исчезающих в группе СД2 при сохранении в объединенной группе всех обследованных ($n = 94$; $r = 0,346$ и $-0,349$; $p = 0,001$). Эти данные маркируют тощачовый дисметаболизм в контексте соотношения гликемии и триглицеридемии в патогенезе ИР при более высоких показателях HbA1c для верификации предиабета по критериям WHO. Снижение чувствительности к инсулину при ее оценке по классификации по ADA (табл. 2, Б) при сравнении групп с нормогликемией и СД2 более выражено ($p = 0,006$) в сравнении с критериями WHO ($p = 0,024$) (табл. 2, А). Полученные данные позволяют предположить различный вклад фак-

торов ИР/инсулиночувствительности при прогрессировании донозологических НУО.

Ранняя секреция инсулина имеет особое значение: ее нарушение расценивают как критическое метаболическое событие у пациентов с СД2 и у лиц с донозологическими НУО, предшествующими клинически явному диабету. Предполагается, что это изменение не просто маркер для риска развития диабета, а важный патогенетический механизм, вызывающий чрезмерную прандиальную гипергликемию [25].

На пути от тощачовой нормогликемии к диабету показатели функции β -клеток и чувствительности к инсулину снижаются постепенно. Так, по результатам Quebec Family Study ($n = 668$) у лиц с референсными уровнями глюкозы натощак отличались показатели гомеостаза глюкозы и липидного спектра крови. Выявленные различия инсулин-глюкозных индексов и факторов риска ССЗ в нижнем, среднем и высоком тертилях, независимо от возраста, пола и ожирения, позволяют предположить наличие в верхнем диапазоне нормы глюкозы нарушения ее гомеостаза, предрасполагающие к СД2 [26]. Считаем, что эти данные отражают, с одной стороны, необходимость оценки звеньев патогенеза самых ранних НУО (ADA по HbA1c), с другой – обосновывают концепцию ранней комбинированной терапии при старте СД2.

Прогрессирующее течение СД2, при котором с гипергликемией тесно связаны риски инфаркта миокарда, инсульта, микрососудистых осложнений и смертности, в первую очередь характеризуется снижением функции β -клеток и усилением ИР. Клинически этот процесс проявляется ухудшением многих параметров, включая A1C, уровень ГН и глюкозы после приема пищи [27]. В норме гомеостаз глюкозы натощак и после нагрузки в значительной степени независимы, их нарушение поддерживается различными специфическими дефектами β -клеток. Данные RISK STUDY показывают, что нарушение контроля ГН связано с изолированным и прогрессирующим (приближающимся к 60%) снижением чувствительности β -клеток к значениям ГН в пределах референсного диапазона [28]. По мере прогрессирования НТГ до диабета проявляется тесная корреляция между уровнями глюкозы и потерей индуцированной глюкозой секреции инсулина в первой фазе [29].

Принципиально важно вмешаться как можно раньше. Нарушения липидного обмена в контексте повышенных уровней свободных жирных кислот (СЖК) вносят существенный вклад в дисфункцию β -клеток, отражая феномен липотоксичности. Одновременное воздействие высокого уровня глюкозы может вызывать синергетическую липотоксичность, при этом повышенные уровни СЖК подавляют стимулирующий эффект гипергликемии на функцию β -клеток, способствуя их дисфункции и последующей гибели через феномены стресса эндоплазматического ретикулума, окислительного стресса и дисфункции митохондрий, нарушения аутофагии и воспаления в островках Лангерганса [30], замыкая порочный круг стресса β -клеток с их прогрессирующей дисфункцией и гибелью [31].

В начале естественного течения диабета имеется обратимый компонент дисфункции β -клеток, коррекция

которого может привести к улучшению их секреторной способности. Снижение метаболической нагрузки, вызванное липотоксичностью, глюкотоксичностью или ожирением, приводит к улучшению секреции эндогенного инсулина [32]. На основании экспериментальных данных сформулирована концепция, согласно которой глюкотоксичность может сначала появляться вследствие дисфункции α -клеток, до появления дефицита секреции инсулина (гиперглюкагонемия), приводя к чрезмерному производству глюкозы, что подавляет способность β -клеток поддерживать ее гомеостаз [33].

Понимание механизмов прогрессирования СД2 поможет обосновать подходы к лечению, способствующие достижению и поддержанию хорошего гликемического контроля. Наличие тесной взаимосвязи ИР с дисфункцией β - и α -клеток предполагает необходимость комбинированной антигипергликемической терапии для влияния на различные звенья патогенеза уже в дебюте СД2. В настоящее время практически во всех алгоритмах стартовой терапии предполагается с монотерапии метформином при отсутствии противопоказаний. Однако возможность его взаимодействия с препаратами других групп с учетом сердечно-сосудистого статуса пациента уже не вызывает сомнений и допускается [34]. Поскольку НУО с их прогрессированием до гипергликемии являются отдаленным следствием ИР, также тесно ассоциированной с развитием ССЗ [35], то именно ее коррекция лежит в основе как терапии, так и профилактики СД2.

На основе базы данных (NHANES) 1999–2014 ($n = 19\,420$) показано, что повышенный индекс TyG отражает более тяжелую ИР и нелинейно связан со смертностью от всех причин и ССЗ [36]. В крупных популяционных проспективных исследованиях последних лет показана тесная связь индекса TyG как маркера ИР не только с риском СД2 [37], но и ССЗ [38, 39] независимо от гендерных различий. Обнаруженные взаимосвязи TyG аргументируют необходимость выбора препаратов для коррекции ИР на старте терапии СД2 с учетом их влияния на сердечно-сосудистый риск.

A. Di Pino et al. в обзорной программной статье представляют доказательства вклада ИР у пациентов с СД2 в остаточный риск ССЗ, несмотря на эффективное лечение установленных классических факторов риска (дислипидемии, гипертензии, прокоагулянтного состояния) [40]. Молекулярная этиология ИР напрямую способствует развитию атеросклеротического ССЗ, подавляя выработку оксида азота (эндотелиальная дисфункция) и стимулируя путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) инсулинового рецептора. Показано, что агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают сердечно-сосудистые события у пациентов с СД2 и высоким риском ССЗ, но их положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, по-видимому, опосредовано другими механизмами, помимо улучшения ИР. В этой ситуации A. Di Pino et al. привлекают внимание к тиазолидиндионам как единственным противодиабетическим препаратам, действительно повышающим чувствительность к инсулину. S. Del Prato et al. также считают, что препарат этого класса

пиоглитазон является мощным сенситайзером к инсулину [41]. Показано, что он снижает частоту сердечно-сосудистых событий и замедляет атеросклеротический процесс у пациентов с высоким риском СД2 [40].

Возможности пиоглитазона представлены в аналитических публикациях на основании данных плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ). Так, в АСТ NOW среди лиц с НТГ ($n = 441$) с длительностью в среднем 2,4 года пиоглитазон продемонстрировал снижение развития СД2 на 72% (ОР 0,28; 95% ДИ 0,15–0,49; $p < 0,0001$) [42]. Динамика различных индексов глюкозного гомеостаза показала, что основным механизмом, с помощью которого пиоглитазон улучшает толерантность к глюкозе и предотвращает диабет, являются сохранение/улучшение функции β -клеток (ОР 0,26; 95% ДИ 0,19–0,37; $p < 0,0001$) и повышение чувствительности к инсулину (ОР 0,61; 95% ДИ 0,54–0,80; $p < 0,0001$).

Особое значение имеет снижение риска сердечно-сосудистых событий. В исследовании PROactive ($n = 5\,238$ пациентов с СД2 с предшествующим сердечно-сосудистым событием) длительностью 34,5 мес. конечная точка 3-MACE (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) достоверно снизилась на 16% на фоне терапии пиоглитазоном [43]. Метаанализ 19 РКИ [44] показал, что пиоглитазон связан со значительно более низким риском смерти, инфаркта миокарда или инсульта среди разнообразной популяции пациентов с диабетом. Препарат уменьшал объем коронарных атеросклеротических бляшек в исследовании PERISCOPE [45] и толщину комплекса интим-медиа сонных артерий в CHICAGO [46]. H. Strongman et al. на основе когортного анализа обобщенной базы данных Финляндии, Швеции и Великобритании, включившей 2 группы пациентов с СД2 ($n = 31\,133$ в каждой), получавших и не получавших пиоглитазон, показали, что препарат значительно снизил риск сердечно-сосудистой (ОР 0,58; 95% ДИ 0,52–0,63) и общей смерти (ОР 0,63; 95% ДИ 0,58–0,68) [47].

В исследовании IRIS [48] пиоглитазон показал эффективность в качестве вторичной профилактики недавнего (≤ 6 мес.) инсульта или транзиторной ишемической атаки у инсулинорезистентных лиц без СД2 ($n = 3\,876$), принимавших пиоглитазон или плацебо в течение 4,8 лет. У лечившихся пиоглитазоном на фоне снижения HOMA-IR на 24% ($p < 0,0001$) наблюдалось достоверное снижение также на 24% повторного инсульта и других сердечно-сосудистых событий. В метаанализе 9 РКИ ($n = 12\,026$), наряду со снижением дебютов СД2 у лиц с ИР и предиабетом, показано значимое снижение MACE у лиц этих трех групп [49].

Улучшение углеводного обмена не может объяснить уменьшение частоты инсульта и инфаркта миокарда, поскольку снижение HbA1c было довольно умеренным в исследовании PROactive, а пациенты в исследовании IRIS не имели СД [40]. В то же время накопился большой объем данных о механизмах благоприятного воздействия пиоглитазона, агониста ядерного рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ), на атеросклеротические

заболевания. Среди них: коррекция различных звеньев ИР, включая диабетическую дислипидемию и улучшение чувствительности к инсулину, ингибирование пути MAPK, что приводит к улучшению функции эндотелия и усилению образования оксида азота, подавление оксидативного стресса и различных воспалительных путей, включая цитокиновые, модулирование иммунных реакций и др. [40, 50].

Использование тиазолидиндионов частично ограничено остороженностью в отношении риска развития сердечной недостаточности (СН), особенно у предрасположенных пациентов с диастолической дисфункцией. В исследовании PROactive наблюдалась повышенная частота репортирования СН, но без увеличения частоты сердечно-сосудистых событий [43, 44], что не согласуется с признанным фактом неблагоприятного прогноза СН: 5-летняя выживаемость составляет 12,5% [40]. Подобное противоречие позволяет предположить, что СН, отмеченная в PROactive, во многих случаях таковой не являлась, будучи периферическими отеками иного генеза. Также отметим, что в это РКИ включались пациенты с длительным стажем СД и высоким сердечно-сосудистым риском. Позднее G.D. Clarke et al. представили доказательства улучшения диастолической и систолической функций левого желудочка (ЛЖ), а также снижения артериального давления при снижении частоты сердечных сокращений в результате 6 мес. лечения пиоглитазоном у пациентов с СД2 без клинически очевидного ССЗ [51]. При этом авторы показали, что диастолическая дисфункция ЛЖ при СД2 тесно коррелирует с инсулинорезистентностью миокарда и что и то и другое улучшается пиоглитазоном.

Пристальное внимание привлекло повышение массы тела при лечении тиазолидиндионами. Анализ ситуации показал, что увеличение массы тела выявлено не во всех исследованиях, а при его наличии составляет в среднем от 0,9 до 1,07%, варьируется в зависимости от расовой и этнической принадлежности, а соблюдение правильной диеты ослабляет этот эффект [52]. Считается, что пиоглитазон увеличивает массу тела за счет задержки воды и перераспределения жировой ткани из висцеральных депо в подкожные, способствуя повышению чувствительности к инсулину, улучшению функции β -клеток, снижению уровня ТГ и трансаминаз и замедлению атерогенеза [53].

Функциональное состояние β -клеток, нарушение которого является ранним и ключевым патогенетическим звеном НУО и их прогрессирования, тесно взаимосвязано с дисфункцией α -клеток. Эти комбинированные дефекты островков превращают СД2 в расстройство, при котором наблюдается нарушение регуляции глюкозы как при гипер-, так и при гипогликемии. Следовательно, дисфункция островков является важной целью для коррекции дисгликемии при СД2, привлекая внимание к возможностям инкретинов с их влиянием на секрецию не только инсулина, но и глюкагона [54].

Инкретиновая система, включая регулируемую секрецию ГПП-1 и локально экспрессируемую ДПП-4, присутствует в α - и β -клетках. Ингибиторы ДПП-4 (глиптины) были первыми препаратами, способными корректировать оба этих дефекта, предотвращая инактивацию ГПП-1 и глюко-

зозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и продлевая таким образом вызванное едой повышение их активных форм. Это приводит к клиническим преимуществам снижения гликемии без повышенного риска развития гипогликемии или увеличения веса. Также иДПП-4 значительно снижают вариабельность гликемии по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами; этот эффект не зависел от исходного уровня HbA1c и был значительно сильнее у пациентов, получавших начальную комбинированную терапию [55]. Обсуждается связь вариабельности гликемии с уязвимостью атеросклеротических бляшек коронарных сосудов и прогнозом ОКС [56].

Помимо участия в инкретиновых эффектах, иДПП-4 напрямую влияют на функцию и выживаемость β -клеток при СД2, уменьшая их апоптоз, улучшая ультраструктуру, увеличивая стимулируемую глюкозой секрецию инсулина. В метаанализе 52 РКИ из баз данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library показано, что иДПП-4 в качестве монотерапии и при сочетании с другими препаратами при СД2 значительно улучшали функцию β -клеток, но не оказали существенного влияния на ИР [57]. Аналитический обзор данных РКИ из базы Cochrane CENTRAL показывает интерес к применению инкретиновой терапии на ранних стадиях заболевания [58]. Результаты 7-летнего популяционного когортного исследования Hoorn Meal Study ($n = 121$ без СД2) показали, что сниженный ответ ГПП-1 в рамках перорального глюкозотолерантного теста предшествует НУО, подтверждая гипотезу о роли снижения секреции ГПП-1 в этиологии СД2 [59]. При этом важно помнить, что иДПП-4, исправляя инкретиновый дефект при СД2, не только стимулируют секрецию эндогенного ГПП-1, но также увеличивают его инсулинотропную активность, стабилизируя ГИП [60].

5-летнее исследование VERIFY представило доказательства в поддержку стартовой комбинированной терапии с использованием препаратов с комплементарными дополнительными механизмами действия, позволив достичь оптимальных гликемических целей и изменить течение заболевания больше, чем один метформин, отсрочив неэффективность терапии [61].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции иДПП-4 привлекают внимание не только своей безопасностью, но также способностью защищать β -клетки здорового человека от цитокин-индуцированной токсичности [62]. Последний эффект крайне важен, поскольку провоспалительные факторы значительно увеличивают экспрессию ДПП-4 в циркулирующих иммунных клетках. Сформулирована рабочая гипотеза о возможной роли ингибирования ДПП-4 с помощью глиптинов в противодействии вирулентности и иммунопатологии COVID-19 [63].

Различные иДПП-4 очень похожи по своим антигипергликемическим свойствам и профилю безопасности (вес, нейтральность, низкий риск гипогликемии). Непептидомиметики, к которым относится алоглиптин, высокоселективны в отношении ДПП-4 по сравнению с другими членами семейства ДПП-4-подобных протеаз, включая ДПП-2, ДПП-8 и ДПП-9, что снижает возможность нежелательных побочных эффектов. Отметим мини-

мальный метаболизм в печени через цитохром P450 и период полураспада 11–22 ч [41].

Кардиологическая безопасность алоглиптина у пациентов с самым высоким риском сердечно-сосудистых событий – перенесших острый коронарный синдром – продемонстрирована в исследовании EXAMINE. Особый интерес представляют результаты субанализа в отдельных группах пациентов. Так, риск сердечно-сосудистой смерти был ниже в следующих группах: у женщин (ОР 0,60; 95% ДИ 0,40–0,91); пациентов с СКФ > 60 мл/мин (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,98) и пациентов с длительностью СД2 < 5 лет (ОР 0,61; 95% ДИ 0,37–1,00) [64]. Эти данные также привлекают внимание к эффективности препарата на ранних стадиях СД2.

Анализ эффективности и безопасности комбинации пиоглитазона с иДПП-4, оцененная в метаанализе баз данных MEDLINE, Embase и Cochrane CENTRAL, свидетельствует о лучшем гликемическом контроле по уровням как HbA1c, так и ГП в сравнении с монотерапией пиоглитазоном при хорошей переносимости и отсутствии повышения риска гипогликемий и отекающего синдрома. Подчеркивается, что комбинированная терапия ингибиторами ДПП-4 и пиоглитазоном может рассматриваться как наиболее предпочтительный вариант для пациентов с СД2, ИР и дислипидемией, способствующий улучшению функции β-клеток [65]. Своевременность такого подхода особенно важна в ситуации новой коронавирусной инфекции. Показано, что пациенты с донозологическими НУО и с бессимптомным/недиагностированным СД2 в равной степени вносили вклад в риск смерти от всех причин при инфекции COVID-19, имея при этом более высокий риск летального исхода по сравнению с пациентами не только без НУО, но и с СД2 в анамнезе [3].

Выводы

Понимание механизмов, лежащих в основе донозологических НУО, важно для обоснования терапевтических стратегий по снижению риска СД2 и ССЗ. Для выявления

дисгликемии у постменопаузальных женщин с двукратной нормогликемией натошак использована рубрикация по уровням HbA1c (WHO и ADA), его повышение в диапазоне между референсными значениями и СД2 расценено как предиабет. Проведена оценка основных звеньев патогенеза НУО, инсулинорезистентности и функциональных способностей β-клеток с помощью комплекса суррогатных индексов TyG и HOMA-2 с расчетом по C-пептиду.

Значимое различие по HOMA2-IR между группами без НУО и предиабетом подтверждает раннее появление ИР в ситуации постменопаузы с последующим изменением чувствительности к инсулину, которую маркирует индекс HOMA2-%S. Корреляционные отношения индексов TyG и HOMA2-IR отражают значение липоглютокотоксичности в генезе ИР на донозологическом этапе формирования НУО, начиная с уровней HbA1c ≥ 5,7%. Изменение корреляций параметров секреции инсулина, C-пептида и HOMA2-%B с индексом TyG показывает тесную связь снижения функциональных возможностей инсулярного аппарата с ИР по мере увеличения степени выраженности дисгликемии с неадекватным секреторным ответом β-клеток еще на стадии предиабета. Это ограничивает эффективность классической ступенчатой схемы интенсификации сахароснижающей терапии.

Полученные результаты подчеркивают актуальность раннего применения комбинаций препаратов при СД2 с комплементарными механизмами действия на ключевые звенья патогенеза НУО: инсулинорезистентность и дисфункцию β-клеток. В качестве сенситайзера к инсулину обоснован пиоглитазон, имеющий доказанное влияние на регресс дисгликемии, патогенетические звенья атеросклероза и снижение риска сердечно-сосудистых событий. С целью устранения инкретиновой дисфункции, тесно связанной с адекватностью секреторного ответа β-клеток потребностям нарушенного глюкозного гомеостаза, рационально сочетание с ингибитором дипептидазы-4.

Поступила / Received 24.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021

Принята в печать / Accepted 16.03.2021

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.
- Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V. et al. Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care*. 2020;43(7):1408–1415. doi: 10.2337/dc20-0723.
- Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X. et al. Newly Diagnosed Diabetes Is Associated with a Higher Risk of Mortality than Known Diabetes in Hospitalized Patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897-1906. doi: 10.1111/dom.14099.
- Wang X.W., Hu H., Xu Z.Y., Zhang G.K., Yu Q.H., Yang H.L., Zheng J.H. Association of Menopausal Status with COVID-19 Outcomes: A Propensity Score Matching Analysis. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):16. doi: 10.1186/s13293-021-00363-6.
- Kirtikar U., Kajale N., Patwardhan V., Khadilkar V., Khadilkar A.V. Cardiometabolic Risk in Pre- and Post-Menopausal Women with Special Reference to Insulin Resistance: A Cross-Sectional Study. *J Midlife Health*. 2020;11(1):22–26. doi: 10.4103/jmhJMH.65_19.
- Reaven G.M. Insulin Resistance: the Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):875–892. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.002.
- Malmström H., Walldius G., Carlsson S., Grill V., Jungner I., Gudbjörnsdóttir S. et al. Elevations of Metabolic Risk Factors 20 Years or More Before Diagnosis of Type 2 Diabetes: Experience from the AMORIS Study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1419–1426. doi: 10.1111/dom.13241.
- Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С., Исакова И.С., Щербакова Л.В. Возможности оценки инсулинорезистентности по мере кластеризации метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский совет*. 2019;4(8):88–93. doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-88-93.
- Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–1495. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487.
- Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С., Исакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–33. doi: 10.14341/omet10082.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44 (1 Suppl):S15–S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
- Gebremeskel G.G., Berhe K.K., Belay D.S., Kidanu B.H., Negash A.L., Gebreslasse K.T. et al. Magnitude of Metabolic Syndrome and Its Associated Factors among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Tigray, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):603. doi: 10.1186/s13104-019-4609-1.
- Saif-Ali R., Kamaruddin N.A., Al-Habori M., Al-Dubai S.A., Wan Ngah W.Z. Relationship of Metabolic Syndrome Defined by IDF or Revised NCEP ATP III with Glycemic Control among Malaysians with Type 2 Diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:67. doi: 10.1186/s13098-020-00575-7.

14. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Abrahamian H., Weitgasser R., Fasching P., Hoppichler F., Lechleitner M. Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(1 Suppl.):221–228. (In German) doi: 10.1007/s00508-018-1421-1.
15. Yan H., Yang W., Zhou F., Li X., Pan Q., Shen Z. et al. Estrogen Improves Insulin Sensitivity and Suppresses Gluconeogenesis via the Transcription Factor Foxo1. *Diabetes.* 2019;68(2):291–304. doi: 10.2337/db18-0638.
16. Monnier L., Lapinski H., MD, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2003;26(3):881–885. doi: 10.2337/diacare.26.3.881.
17. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The Loss of Postprandial Glycemic Control Precedes Stepwise Deterioration of Fasting With Worsening Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(2):263–269. doi: 10.2337/dc06-1612.
18. Bian C., Bai B., Gao Q., Li S., Zhao Y. 17 β -Estradiol Regulates Glucose Metabolism and Insulin Secretion in Rat Islet β Cells Through GPER and Akt/mTOR/GLUT2 Pathway. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:531. doi: 10.3389/fendo.2019.00531.
19. Zhu L., Martinez M.N., Emfinger C.H., Palmisano B.T., Stafford J.M. Estrogen Signaling Prevents Diet-Induced Hepatic Insulin Resistance in Male Mice with Obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(10):E1188–E1197. doi: 10.1152/ajpendo.00579.2013.
20. Ren Y., Zhang M., Liu Y., Sun X., Wang B., Zhao Y. et al. Association of Menopause and Type 2 Diabetes Mellitus. *Menopause.* 2019;26(3):325–330. doi: 10.1097/GME.0000000000001200.
21. Thet L., Sein M., Latt T. Effect of Postmenopausal Status on Insulin Sensitivity in Myanmar Women. *Asian J Med Sci.* 2016;7(5):36–41. doi: 10.3126/ajms.v7i5.14750.
22. Exebio J.C., Ajabshir S., Zarini G.G., Vaccaro J., Huffman F.G. Use of Homeostatic Model Assessment Indexes for the Identification of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance among Cuban-Americans: A Cross Sectional Study. *Br J Med Res.* 2014;4(29):4824–4833. doi: 10.9734/BJMMR/2014/8988.
23. Dupuit M., Maillard F., Pereira B., Marquetti M.L., Lancha A.H. Jr., Boisseau N. Effect of High Intensity Interval Training on Body Composition in Women before and after Menopause: A Meta-Analysis. *Exp Physiol.* 2020;105(9):1470–1490. doi: 10.1113/EP088654.
24. Araki N., Takahashi H., Takamori A., Kitajima Y., Hyogo H., Sumidaet Y. et al. Decrease in Fasting Insulin Secretory Function Correlates with Significant Liver Fibrosis in Japanese Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *JGH Open.* 2020;4(5):929–936. doi: 10.1002/jgh3.12367.
25. Del Prato S. Loss of Early Insulin Secretion Leads to Postprandial Hyperglycaemia. *Diabetologia.* 2003;46(1 Suppl.):M2–M8. doi: 10.1007/s00125-002-0930-6.
26. Piché M.E., Arcand-Bossé J.F., Després J.P., Périusse L., Lemieux S., Weisnagel S.J. What Is a Normal Glucose Value? Differences in Indexes of Plasma Glucose Homeostasis in Subjects with Normal Fasting Glucose. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2470–2477. doi: 10.2337/diacare.27.10.2470.
27. Fonseca V.A. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(2 Suppl.):S151–S156. doi: 10.2337/dc09-S301.
28. Mengozzi A., Tricó D., Nesti L., Petrie J., Højlund K., Mitrouk A. et al. Disruption of Fasting and Post-Load Glucose Homeostasis Are Largely Independent and Sustained by Distinct and Early Major Beta-Cell Function Defects: A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis of the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular risk (RISC) Study Cohort. *Metabolism.* 2020;105:154185. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154185.
29. Weir G.C. Glucolipotoxicity, β -Cells, and Diabetes: The Emperor Has No Clothes. *Diabetes.* 2020;69(3):273–278. doi: 10.2337/db19-0138.
30. Lytrivi M., Castell A.L., Poutout V., Cnop M. Recent Insights into Mechanisms of β -Cell Lipid- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol.* 2020;432(5):1514–1534. doi: 10.1016/j.jmb.2019.09.016.
31. Cerf M.E. Developmental Programming and Glucolipotoxicity: Insights on Beta Cell Inflammation and Diabetes. *Metabolites.* 2020;10(11):444. doi: 10.3390/metabo10110444.
32. Marselli L., Piron A., Suleiman M., Colli M.L., Yi X., Khamis A. et al. Persistent or Transient Human β Cell Dysfunction Induced by Metabolic Stress: Specific Signatures and Shared Gene Expression with Type 2 Diabetes. *Cell reports.* 2020;33(9):108466. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108466.
33. Jamison R.A., Stark R., Dong J., Yonemitsu S., Zhang D., Shulman G.I., Kibbey R.G. Hyperglucagonemia Inhibits a Decline in Insulin Secretion and Causes Hyperglycemia in Chronically Glucose-Infused Rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1174–E1183. doi: 10.1152/ajpendo.00175.2011.
34. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(1 Suppl.):S111–S124. doi: 10.2337/dc21-S009.
35. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zúñiga F.A. Association between Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
36. Liu X.C., He G.D., Lo K., Huang Y.Q., Feng Y.Q. The Triglyceride-Glucose Index, An Insulin Resistance Marker, Was Non-linear Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Front Cardiovasc Med.* 2021;7:628109. doi: 10.3389/fcvm.2020.628109.
37. Chen C.L., Liu L., Lo K., Huang J.Y., Yu Y.L., Huang Y.Q., Feng Y.Q. Association between Triglyceride Glucose Index and Risk of New-Onset Diabetes Among Chinese Adults: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Front Cardiovasc Med.* 2020;27(7):610322. doi: 10.3389/fcvm.2020.610322.
38. Hong S., Han K., Park C.Y. The Triglyceride Glucose Index Is a Simple and Low-Cost Marker Associated with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Population-Based Study. *BMC Med.* 2020;18(1):361. doi: 10.1186/s12916-020-01824-2.
39. Park B., Lee Y.J., Lee H.S., Jung D.H. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Ischemic Heart Disease Risk in Koreans: A Prospective Study Using National Health Insurance Service data. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):210. doi: 10.1186/s12933-020-01186-2.
40. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1447–1467. doi: 10.1210/er.2018-00141.
41. Del Prato S., Chilton R. Practical Strategies for Improving Outcomes in T2DM: The Potential Role of Pioglitazone and DPP4 Inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):786–799. doi: 10.1111/dom.13169.
42. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A. et al. Prevention of Diabetes with Pioglitazone in ACT NOW: Physiologic Correlates. *Diabetes.* 2013;62(11):3920–3926. doi: 10.2337/db13-0265.
43. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K. et al. Secondary Prevention of Macrovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
44. Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J., Nissen S.E. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180–1188. doi: 10.1001/jama.298.10.1180.
45. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K., Nesto R., Kupfer S., Perez A. et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: the PERISCOPE Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2008;299(13):1561–1573. doi: 10.1001/jama.299.13.1561.
46. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B., Davidson M.H., Kondos G.T., D'Agostino R.B. Sr. et al. Effect of Pioglitazone Compared with Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *JAMA.* 2006;296(21):2572–2581. doi: 10.1001/jama.296.21.joc60158.
47. Strongman H., Christopher S., Majak M., Williams R., Bahmanyar S., Linderet M. et al. Pioglitazone and Cause-Specific Risk of Mortality in Patients with Type 2 Diabetes: Extended Analysis from a European Multidatabase Cohort Study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000481. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000481.
48. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L., Young L.H., Inzucchi S.E., Gorman M. et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1506930.
49. Liao H.W., Saver J.L., Wu Y.L., Chen T.H., Lee M., Ovbiagele B. Pioglitazone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Insulin Resistance, Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927.
50. Tian Y., Chen T., Wu Y., Yang L., Wang L., Fan X. et al. Pioglitazone Stabilizes Atherosclerotic Plaque by Regulating the Th17/Treg Balance in AMPK-Dependent Mechanisms. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):140. doi: 10.1186/s12933-017-0623-6.
51. Clarke G.D., Solis-Herrera C., Molina-Wilkins M., Martinez S., Merovci A., Cersosimo E. et al. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1530–1536. doi: 10.2337/dc17-0078.
52. Aghamohammadzadeh N., Niafar M., Dalir Abolghasemi E., Najafipour F., Mohamadzadeh Gharebaghi S., Adabi K. et al. The Effect of Pioglitazone on Weight, Lipid Profile and Liver Enzymes in Type 2 Diabetic Patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(2):56–60. doi: 10.1177/2042018815574229.
53. DeFronzo R.A. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis: the Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* 2010;53(7):1270–1287. doi: 10.1007/s00125-010-1684-1.
54. Ahren B., Foley J.E. Improved Glucose Regulation in Type 2 Diabetic Patients with DPP-4 Inhibitors: Focus on Alpha and Beta Cell Function and Lipid Metabolism. *Diabetologia.* 2019;59(5):907–917. doi: 10.1007/s00125-016-3899-2.
55. Lee S., Lee H., Kim Y., Kim E. Effect of DPP-IV Inhibitors on Glycemic Variability in Patients with T2DM: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):13296. doi: 10.1038/s41598-019-49803-9.
56. Руткина Л.А., Руткин Д.С., Овсянникова А.К. Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом при остром коронарном синдроме. *Медицинский совет.* 2016;4(4):100–109. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-100-109.
57. Lyu X., Zhu X., Zhao B., Du L., Chen D., Wang C. et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Beta-Cell Function and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep.* 2017;7:44865. doi: 10.1038/srep44865.
58. Hemmingsen B., Sonne D.P., Metzendorf M.I., Richter B. Dipeptidyl-Peptidase (DPP)-4 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Analogues

- for Prevention or Delay of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Associated Complications in People at Increased Risk for the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD012204. doi: 10.1002/14651858.CD012204.pub2.
59. Koopman A.D.M., Rutters F., Rauh S.P., Nijpels G., Holst J.J., Beulens J.W. et al. Incretin Responses to Oral Glucose and Mixed Meal Tests and Changes in Fasting Glucose Levels during 7 Years of Follow-Up: The Hoorn Meal Study. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0191114. doi: 10.1371/journal.pone.0191114.
 60. Godinho R., Mega C., Teixeira-de-Lemos E., Carvalho E., Teixeira F., Fernandes R., Reis R. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class? *J Diabetes Res.* 2015;2015:806979. doi: 10.1155/2015/806979.
 61. Matthews D., Del Prato S., Mohan V., Mathieu C., Vencio S., Chan J.C.N. et al. Insights from VERIFY: Early Combination Therapy Provides Better Glycaemic Durability Than a Stepwise Approach in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(11):2465–2476. doi: 10.1007/s13300-020-00926-7.
 62. Bugliani M., Syed F., Paula F.M.M., Omar B.A., Suleiman M., Mossuto S. et al. DPP-4 Is Expressed in Human Pancreatic Beta Cells and Its Direct Inhibition Improves Beta Cell Function and Survival in Type 2 Diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;473:186–193. doi: 10.1016/j.mce.2018.01.019.
 63. Filardi T., Morano S. COVID-19: Is There a Link between the Course of Infection and Pharmacological Agents in Diabetes? *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1053–1060. doi: 10.1007/s40618-020-01318-1.
 64. White W.B., Kupfer S., Zannad F., Mehta C.R., Wilson C.A., Lei K. et al. Cardiovascular Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndromes from the EXAMINE Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1267–1273. doi: 10.2337/dc16-0303.
 65. Wang B., Sun Y., Sang Y., Liu X., Liang J. Comparison of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Pioglitazone Combination Therapy versus Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes: A System Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(46):e12633. doi: 10.1097/MD.00000000000012633.
 1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in the Adult Population of Russia (NATION Study). *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2004116-17.
 2. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V. et al. Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care.* 2020;43(7):1408–1415. doi: 10.2337/dc20-0723.
 3. Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X. et al. Newly Diagnosed Diabetes Is Associated with a Higher Risk of Mortality than Known Diabetes in Hospitalized Patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):18971906. doi: 10.1111/dom.14099.
 4. Wang X.W., Hu H., Xu Z.Y., Zhang G.K., Yu Q.H., Yang H.L., Zheng J.H. Association of Menopausal Status with COVID-19 Outcomes: A Propensity Score Matching Analysis. *Biol Sex Differ.* 2021;12(1):16. doi: 10.1186/s13293-021-00363-6.
 5. Kirtikar U., Kajale N., Patwardhan V., Khadilkar V., Khadilkar A.V. Cardiometabolic Risk in Pre- and Post-Menopausal Women with Special Reference to Insulin Resistance: A Cross-Sectional Study. *J Midlife Health.* 2020;11(1):22–26. doi: 10.4103/jmh.MH.65.19.
 6. Reaven G.M. Insulin Resistance: the Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):875–892. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.002.
 7. Malmström H., Walldius G., Carlsson S., Grill V., Jungner I., Gudbjörnsdóttir S. et al. Elevations of Metabolic Risk Factors 20 Years or More Before Diagnosis of Type 2 Diabetes: Experience from the AMORIS Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1419–1426. doi: 10.1111/dom.13241.
 8. Ruyatkina L.A., Ruyatkina D.S., Iskhakova I.S., Scherbakova L.V. Possibilities to Assess Insulin Resistance as the Metabolic Syndrome Is Clustered in Women in Postmenopause. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;4(4):88–93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-88-93.
 9. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487–1495. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487.
 10. 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. (In Russ.) doi: 10.14341/omet10082.
 11. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44 (1 Suppl.):S15–S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
 12. Gebremeskel G.G., Berhe K.K., Belay D.S., Kidanu B.H., Negash A.L., Gebreselasse K.T. et al. Magnitude of Metabolic Syndrome and Its Associated Factors among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Tigray, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):603. doi: 10.1186/s13104-019-4609-1.
 13. Saif-Ali R., Kamaruddin N.A., Al-Habori M., Al-Dubai S.A., Wan Ngah W.Z. Relationship of Metabolic Syndrome Defined by IDF or Revised NCEP ATP III with Glycemic Control among Malaysians with Type 2 Diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:67. doi: 10.1186/s13098-020-00575-7.
 14. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Abrahamian H., Weitgasser R., Fasching P., Hoppichler F., Lechleitner M. Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(1 Suppl.):221–228. (In German) doi: 10.1007/s00508-018-1421-1.
 15. Yan H., Yang W., Zhou F., Li X., Pan Q., Shen Z. et al. Estrogen Improves Insulin Sensitivity and Suppresses Glucocorticogenesis via the Transcription Factor Foxo1. *Diabetes.* 2019;68(2):291–304. doi: 10.2337/db18-0638.
 16. Monnier L., Lapinski H., MD, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2003;26(3):881–885. doi: 10.2337/diacare.26.3.881.
 17. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The Loss of Postprandial Glycemic Control Precedes Stepwise Deterioration of Fasting With Worsening Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(2):263–269. doi: 10.2337/dc06-1612.
 18. Bian C., Bai B., Gao Q., Li S., Zhao Y. 17 β -Estradiol Regulates Glucose Metabolism and Insulin Secretion in Rat Islet β Cells Through GPER and Akt/mTOR/GLUT2 Pathway. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:531. doi: 10.3389/fendo.2019.00531.
 19. Zhu L., Martinez M.N., Emfinger C.H., Palmisano B.T., Stafford J.M. Estrogen Signaling Prevents Diet-Induced Hepatic Insulin Resistance in Male Mice with Obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(10):E1188–E1197. doi: 10.1152/ajpendo.00579.2013.
 20. Ren Y., Zhang M., Liu Y., Sun X., Wang B., Zhao Y. et al. Association of Menopause and Type 2 Diabetes Mellitus. *Menopause.* 2019;26(3):325–330. doi: 10.1097/GME.0000000000001200.
 21. Thet L., Sein M., Latt T. Effect of Postmenopausal Status on Insulin Sensitivity in Myanmar Women. *Asian J Med Sci.* 2016;7(5):36–41. doi: 10.3126/ajms.v7i5.14750.
 22. Exebio J.C., Ajabshir S., Zarini G.G., Vaccaro J., Huffman F.G. Use of Homeostatic Model Assessment Indexes for the Identification of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance among Cuban-Americans: A Cross Sectional Study. *Br J Med Med Res.* 2014;4(29):4824–4833. doi: 10.9734/BJMMR/2014/8988.
 23. Dupuit M., Maillard F., Pereira B., Marquez M.L., Lancha A.H. Jr., Boisseau N. Effect of High Intensity Interval Training on Body Composition in Women before and after Menopause: A Meta-Analysis. *Exp Physiol.* 2020;105(9):1470–1490. doi: 10.1113/EP088654.
 24. Araki N., Takahashi H., Takamori A., Kitajima Y., Hyogo H., Sumidaet Y. et al. Decrease in Fasting Insulin Secretory Function Correlates with Significant Liver Fibrosis in Japanese Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *JGH Open.* 2020;4(5):929–936. doi: 10.1002/jgh3.12367.
 25. Del Prato S. Loss of Early Insulin Secretion Leads to Postprandial Hyperglycaemia. *Diabetologia.* 2003;46(1 Suppl.):M2–M8. doi: 10.1007/s00125-002-0930-6.
 26. Piché M.E., Arcand-Bossé J.F., Després J.P., Périus L., Lemieux S., Weinsagel S.J. What Is a Normal Glucose Value? Differences in Indexes of Plasma Glucose Homeostasis in Subjects with Normal Fasting Glucose. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2470–2477. doi: 10.2337/diacare.27.10.2470.
 27. Fonseca V.A. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(2 Suppl.):S151–S156. doi: 10.2337/dc09-S301.
 28. Mengozzi A., Tricó D., Nesti L., Petrie J., Højlund K., Mitrakou A. et al. Disruption of Fasting and Post-Load Glucose Homeostasis Are Largely Independent and Sustained by Distinct and Early Major Beta-Cell Function Defects: A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis of the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular risk (RISC) Study Cohort. *Metabolism.* 2020;105:154185. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154185.
 29. Weir G.C. Glucolipotoxicity, β -Cells, and Diabetes: The Emperor Has No Clothes. *Diabetes.* 2020;69(3):273–278. doi: 10.2337/db19-0138.
 30. Lytrivi M., Castell A.L., Poitout V., Cnop M. Recent Insights into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol.* 2020;432(5):1514–1534. doi: 10.1016/j.jmb.2019.09.016.
 31. Cerf M.E. Developmental Programming and Glucolipotoxicity: Insights on Beta Cell Inflammation and Diabetes. *Metabolites.* 2020;10(11):444. doi: 10.3390/metabo10110444.
 32. Marselli L., Piron A., Suleiman M., Colli M.L., Yi X., Khamis A. et al. Persistent or Transient Human β Cell Dysfunction Induced by Metabolic Stress: Specific Signatures and Shared Gene Expression with Type 2 Diabetes. *Cell reports.* 2020;33(9):108466. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108466.
 33. Jamison R.A., Stark R., Dong J., Yonemitsu S., Zhang D., Shulman G.I., Kibbey R.G. Hyperglucagonemia Precedes a Decline in Insulin Secretion and Causes Hyperglycemia in Chronically Glucose-Infused Rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1174–E1183. doi: 10.1152/ajpendo.00175.2011.
 34. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(1 Suppl.):S111–S124. doi: 10.2337/dc21-S009.

35. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga F.A. Association between Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
36. Liu X.C., He G.D., Lo K., Huang Y.Q., Feng Y.Q. The Triglyceride-Glucose Index, An Insulin Resistance Marker, Was Non-linear Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:628109. doi: 10.3389/fcvm.2020.628109.
37. Chen C.L., Liu L., Lo K., Huang J.Y., Yu Y.L., Huang Y.Q., Feng Y.Q. Association between Triglyceride Glucose Index and Risk of New-Onset Diabetes Among Chinese Adults: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Front Cardiovasc Med*. 2020;27(7):610322. doi: 10.3389/fcvm.2020.610322.
38. Hong S., Han K., Park C.Y. The Triglyceride Glucose Index Is a Simple and Low-Cost Marker Associated with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Population-Based Study. *BMC Med*. 2020;18(1):361. doi: 10.1186/s12916-020-01824-2.
39. Park B., Lee Y.J., Lee H.S., Jung D.H. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Ischemic Heart Disease Risk in Koreans: A Prospective Study Using National Health Insurance Service data. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):210. doi: 10.1186/s12933-020-01186-2.
40. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1447–1467. doi: 10.1210/er.2018-00141.
41. Del Prato S., Chilton R. Practical Strategies for Improving Outcomes in T2DM: The Potential Role of Pioglitazone and DPP4 Inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(4):786–799. doi: 10.1111/dom.13169.
42. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A. et al. Prevention of Diabetes with Pioglitazone in ACT NOW: Physiologic Correlates. *Diabetes*. 2013;62(11):3920–3926. doi: 10.2337/db13-0265.
43. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland DJ., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K. et al. Secondary Prevention of Macrovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
44. Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J., Nissen S.E. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180–1188. doi: 10.1001/jama.298.10.1180.
45. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K., Nesto R., Kupfer S., Perez A. et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: the PERISCOPE Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561–1573. doi: 10.1001/jama.299.13.1561.
46. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B., Davidson M.H., Kondos G.T., D'Agostino R.B. Sr. et al. Effect of Pioglitazone Compared with Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572–2581. doi: 10.1001/jama.296.21.joc60158.
47. Strongman H., Christopher S., Majak M., Williams R., Bahmanyar S., Linderet M. et al. Pioglitazone and Cause-Specific Risk of Mortality in Patients with Type 2 Diabetes: Extended Analysis from a European Multidatabase Cohort Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000481. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000481.
48. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L., Young L.H., Inzucchi S.E., Gorman M. et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1506930.
49. Liao H.W., Saver J.L., Wu Y.L., Chen T.H., Lee M., Ovbiagele B. Pioglitazone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Insulin Resistance, Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927.
50. Tian Y., Chen T., Wu Y., Yang L., Wang L., Fan X. et al. Pioglitazone Stabilizes Atherosclerotic Plaque by Regulating the Th17/Treg Balance in AMPK-Dependent Mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):140. doi: 10.1186/s12933-017-0623-6.
51. Clarke G.D., Solis-Herrera C., Molina-Wilkins M., Martinez S., Merovci A., Cersosimo E. et al. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1530–1536. doi: 10.2337/dc17-0078.
52. Aghamohammadzadeh N., Niafar M., Dalir-Abdollahinia E., Najafipour F., Mohamadzaheh Gharebaghi S., Adabi K. et al. The Effect of Pioglitazone on Weight, Lipid Profile and Liver Enzymes in Type 2 Diabetic Patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(2):56–60. doi: 10.1177/2042018815574229.
53. DeFronzo R.A. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis: the Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270–1287. doi: 10.1007/s00125-010-1684-1.
54. Åhrén B., Foley J.E. Improved Glucose Regulation in Type 2 Diabetic Patients with DPP-4 Inhibitors: Focus on Alpha and Beta Cell Function and Lipid Metabolism. *Diabetologia*. 2019;59(5):907–917. doi: 10.1007/s00125-016-3899-2.
55. Lee S., Lee H., Kim Y., Kim E. Effect of DPP-IV Inhibitors on Glycemic Variability in Patients with T2DM: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):13296. doi: 10.1038/s41598-019-49803-9.
56. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Ovsyannikova A.K. Problems of Hypoglycemic Therapy in Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;4(4):100–109. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-100-109.
57. Lyu X., Zhu X., Zhao B., Du L., Chen D., Wang C. et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Beta-Cell Function and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2017;7:44865. doi: 10.1038/srep44865.
58. Hemmingsen B., Sonne D.P., Metzendorf M.I., Richter B. Dipeptidyl-Peptidase (DPP)-4 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Analogues for Prevention or Delay of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Associated Complications in People at Increased Risk for the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD012204. doi: 10.1002/14651858.CD012204.pub2.
59. Koopman A.D.M., Rutters F., Rauh S.P., Nijpels G., Holst J.J., Beulens J.W. et al. Incretin Responses to Oral Glucose and Mixed Meal Tests and Changes in Fasting Glucose Levels during 7 Years of Follow-Up: The Hoorn Meal Study. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191114. doi: 10.1371/journal.pone.0191114.
60. Godinho R., Mega C., Teixeira-de-Lemos E., Carvalho E., Teixeira F., Fernandes R., Reis R. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class? *J Diabetes Res*. 2015;2015:806979. doi: 10.1155/2015/806979.
61. Matthews D., Del Prato S., Mohan V., Mathieu C., Vencio S., Chan J.C.N. et al. Insights from VERIFY: Early Combination Therapy Provides Better Glycaemic Durability Than a Stepwise Approach in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020;11(11):2465–2476. doi: 10.1007/s13300-020-00926-7.
62. Bugliani M., Syed F., Paula F.M.M., Omar B.A., Suleiman M., Mossuto S. et al. DPP-4 Is Expressed in Human Pancreatic Beta Cells and Its Direct Inhibition Improves Beta Cell Function and Survival in Type 2 Diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;473:186–193. doi: 10.1016/j.mce.2018.01.019.
63. Filardi T., Morano S. COVID-19: Is There a Link between the Course of Infection and Pharmacological Agents in Diabetes? *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1053–1060. doi: 10.1007/s40618-020-01318-1.
64. White W.B., Kupfer S., Zannad F., Mehta C.R., Wilson C.A., Lei K. et al. Cardiovascular Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndromes from the EXAMINE Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1267–1273. doi: 10.2337/dc16-0303.
65. Wang B., Sun Y., Sang Y., Liu X., Liang J. Comparison of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Pioglitazone Combination Therapy versus Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes: A System Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e12633. doi: 10.1097/MD.00000000000012633.

Информация об авторах:

Руйаткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профессиональной патологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; larut@list.ru

Руйаткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профессиональной патологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; dr79@mail.ru

Исхакова Ирина Сергеевна, к.м.н., врач-эндокринолог, многопрофильный медицинский центр «ЕвроМед Клиника»; 630001, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42; tyutyunjon@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Ruyatkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology of the Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; dr79@mail.ru

Irina S. Iskhakova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Multidisciplinary Medical Center EuroMed Clinic; 42, Gogol St., Novosibirsk, 630001, Russia; tyutyunjon@mail.ru

Анализ времени нахождения в целевом диапазоне в зависимости от метода оценки уровня глюкозы

Л.А. Суплотова¹, А.С. Судницына^{1✉}, dr.sudnitsyna@mail.ru, Н.В. Романова², К.А. Сидоренко², Л.Ю. Радионова³, Т.В. Грачева⁴, Н.В. Плотников⁵, Е.В. Хиева⁵, О.Ю. Шабельникова⁶, И.А. Ипатко⁷, Г.В. Жуковец⁸, М.А. Чередникова⁹

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Областная клиническая больница №2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75

³ Областная клиническая больница; 644112, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3

⁴ Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

⁵ Курганская областная клиническая больница; 640002, Россия, Курган, ул. Томина, д. 63

⁶ Государственная Новосибирская клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130

⁷ Консультативно-диагностический центр; 167981, Россия, Сыктывкар, ул. Куратова, д. 6

⁸ Кировская клиническая больница №7 имени В.И. Юрловой; 610014, Россия, Киров, ул. Свободы, д. 59

⁹ Городская клиническая больница №1; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 16

Резюме

Введение. В последние годы отмечается увеличение распространенности и заболеваемости сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Качественный гликемический контроль является определяющим в снижении риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД. Самоконтроль уровня глюкозы крови (СГК) и профессиональное непрерывное мониторирование уровня глюкозы (ПНМГ) предоставляют массив данных, который должен быть интерпретирован при использовании многочисленных показателей гликемического контроля. Ряд исследователей продемонстрировали взаимосвязь времени нахождения в целевом диапазоне (time in range – TIR) и риска развития хронических осложнений СД. Учитывая недостаточное количество данных о различиях TIR в зависимости от метода оценки уровня глюкозы и значительный потенциал использования данного показателя для стратификации риска осложнений СД, изучение различий TIR на основании данных ПНМГ и СГК является актуальным в настоящее время.

Цель. Оценить время нахождения в целевом диапазоне по данным профессионального непрерывного мониторирования уровня глюкозы и самоконтроля уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа для улучшения контроля течения заболевания.

Материалы и методы. Интервенционное открытое многоцентровое исследование у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. В исследование включены пациенты с СД 1-го типа в возрасте 18 лет и старше, длительностью заболевания более 1 года, получающие терапию аналогами инсулина. Выполнялся расчет показателей времени нахождения в диапазонах гликемии на основании данных ПНМГ и СГК.

Результаты и обсуждение. Обследовано 218 пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Проанализированные данные демонстрируют статистически незначимые различия в оценке времени нахождения в диапазонах гликемии между данными СГК и ПНМГ.

Выводы. При оценке показателей времени нахождения в диапазонах гликемии, полученных на основании данных ПНМГ и СГК, продемонстрированы четкие корреляционные взаимосвязи и линейная зависимость, что свидетельствует о сопоставимости этих параметров вне зависимости от метода измерения.

Ключевые слова: время нахождения в целевом диапазоне, сахарный диабет 1-го типа, уровень глюкозы крови, самоконтроль, профессиональное непрерывное мониторирование уровня глюкозы

Для цитирования: Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В., Сидоренко К.А., Радионова Л.Ю., Грачева Т.В., Плотников Н.В., Хиева Е.В., Шабельникова О.Ю., Ипатко И.А., Жуковец Г.В., Чередникова М.А. Анализ времени нахождения в целевом диапазоне в зависимости от метода оценки уровня глюкозы. *Медицинский совет.* 2021;(7):46–55
doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-46-55.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of time in range depending on the method of assessing the glucose level

Lyudmila A. Suplotova¹, Anna S. Sudnitsyna^{1✉}, dr.sudnitsyna@mail.ru, Natalia V. Romanova², Kseniya A. Sidorenko², Ludmila U. Radionova³, Tatiana V. Gracheva⁴, Nikolay V. Plotnikov⁵, Ekaterina V. Khieva⁵, Olesia Y. Shabelnikova⁶, Irina A. Ipatko⁷, Galina V. Zhukovets⁸, Marina A. Cherednikova⁹

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625000, Russia

² Regional Clinical Hospital №2; 75, Melnikaite St., Tyumen, 625039, Russia

³ Regional Clinical Hospital; 3, Berezovaya St., Omsk, 644112, Russia

⁴ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1; 185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102, Russia

⁵ Kurgan Regional Clinical Hospital; 63, Tomin St., Kurgan, 640002, Russia

⁶ State Novosibirsk Clinical Hospital; 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

⁷ Consultative and Diagnostic Center; 6, Kuratov St., Syktyvkar, 167981, Russia

⁸ Kirov Clinical Hospital №7 named V.I. Yurlova; 59, Svoboda St., Kirov, 610014, Russia

⁹ City Clinical Hospital №1; 16, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Introduction. In recent years, there has been an increase in the prevalence and incidence diabetes type 1. The high-quality glycemic control is critical in reducing the risk of developing and progression of vascular complications and adverse outcomes of diabetes. Self-monitoring blood glucose (SMBG) and professional continuous glucose monitoring (PCGM) provide the data set which must be interpreted using multiple indicators of glycemic control. A number of researchers have demonstrated the relationship between the time in range (TIR) and the risk of developing both micro- and macrovascular complications of diabetes. Considering the insufficient amount of data on TIR differences depending on the glucose level assessment method and the significant potential of using this indicator for the stratification of the risk of both micro- and macrovascular complications of diabetes, the study of TIR differences based on the data of PCGM and SMBG is relevant at present.

Aims. To estimate the time range according to professional continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose levels in the patients with diabetes type 1 among the adult population to improve the control of the disease course.

Materials and methods. An interventional open-label multicenter study in the patients with diabetes type 1 was conducted. The patients with diabetes type 1 aged 18 and older, with the disease duration of more than 1 year receiving the therapy with analog insulin was enrolled into the study. The calculation of the indicators of the time spent in the ranges of glycemia was carried out on the basis of the data of PCGM and SMBG.

Results and discussion. We examined 218 patients who met the inclusion criteria and did not have exclusion criteria. The presented differences in the indicators of time in ranges indicate the comparability of the SMBG and PCGM methods.

Conclusions. When assessing the indicators of time in the ranges of glycemia obtained on the basis of the data of PCGM and SMBG, clear correlations and linear dependence were demonstrated, which indicates the comparability of these parameters regardless of the measurement method.

Keywords: time in range, diabetes type 1, blood glucose levels, self-monitoring, professional continuous glucose monitoring

For citation: Suplotova L.A., Sudnitsyna A.S., Romanova N.V., Sidorenko K.A., Radionova L.U., Gracheva T.V., Plotnikov N.V., Khieva E.V., Shabelnikova O.Y., Ipatko I.A., Zhukovets G.V., Cherednikova M.A. Analysis of time in range depending on the method of assessing the glucose level. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):46–55. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-46-55.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается увеличение распространенности и заболеваемости сахарным диабетом (СД) 1-го типа¹ [1]. Качественный гликемический контроль является определяющим в снижении риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов СД.

Уровень глюкозы в крови может претерпевать большие колебания в течение суток в связи с приемами пищи, физическими нагрузками, инсулинотерапией, а также в ответ на изменения в режиме лечения, что создает трудности в контроле заболевания [2–4]. Инструментами мониторинга, необходимыми для достижения целевых значений гликемии, являются устройства самоконтроля и непрерывное мониторирование уровня глюкозы (НМГ). Самоконтроль уровня глюкозы крови (СГК) является традиционным, доступным и надежным методом, который позволяет эффективно управлять СД и, наряду с гликированным гемоглобином (HbA1c), прогнозировать развитие хронических осложнений заболевания [5]. Однако СГК не позволяет оценить весь спектр гликемических экскурсий.

Достижения в области технологии НМГ привели к значительному увеличению использования данных систем в связи с точностью определения гликемии, удобством и простотой использования [6–9]. Выделяют следующие системы НМГ: НМГ в реальном времени (НМГ-РВ), в «слепом» режиме или профессиональное НМГ (ПНМГ) и флеш-мониторирование глюкозы [10, 11]. Благодаря данным системам появилась возможность оценки краткосрочного гликемического контроля с определением закономерностей и тенденций гликемических экскурсий. Можно оценить внутридневную и межсуточную вариабельность гликемии, а также между днями недели. Однако существует ряд ограничений использования НМГ, такие как болезненность при установке сенсора, аллергическая реакция в месте введения, случайное удаление устройства, а также высокая стоимость [12, 13]. Поэтому СГК остается основным методом оценки концентрации глюкозы для людей с СД во всем мире [8, 9]. СГК и НМГ предоставляют массив данных, который должен быть интерпретирован при использовании многочисленных показателей гликемического контроля. Однако у врачей и исследователей появились трудности в выборе подходящего критерия. В 2017 г. впервые было создано Международное руководство по НМГ, где выделено 14 стандартизирован-

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9 ed. 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/en/>.

ных показателей для оценки гликемических экскурсий. Особое внимание уделено времени нахождения в целевом диапазоне гликемии (time in range – TIR) с определением целевых значений уровня глюкозы (3,9–10,0 ммоль/л, возможно использование 3,9–7,8 ммоль/л). Также выделены показатели времени нахождения ниже целевого диапазона (time below range – TBR) и времени нахождения выше целевого диапазона (time above range – TAR) с выделением 2 уровней значений гликемии: TBR (1-й уровень < 3,9 ммоль/л; 2-й уровень < 3,0 ммоль/л) и TAR (1-й уровень > 10,0 ммоль/л; 2-й уровень > 13,9 ммоль/л) [14]. В последующем рядом исследователей продемонстрирована взаимосвязь TIR и риска развития как микро-, так и макрососудистых осложнений СД [15, 16].

В 2019 г. Международный консенсус по НМГ был дополнен рекомендациями о времени нахождения в целевом диапазоне, где были приняты единые значения для целевого диапазона гликемии (3,9–10,0 ммоль/л) с возможностью установления индивидуальных целей в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и/или приверженности пациента [17]. Показатели времени нахождения гликемии в диапазонах имеют преимущества в виде простоты расчета и интерпретации, что позволяет использовать их более эффективно. В исследовании DCCT изучалась взаимосвязь TIR на основании данных СГК с риском развития и прогрессирования макрососудистых осложнений СД. Было продемонстрировано, что снижение TIR на каждые 10% ассоциировалось с повышением риска развития и прогрессирования ретинопатии на 64% (95% ДИ 51–78), микроальбуминурии на 40% (95% ДИ 25–56) ($p < 0,001$). Исследователями было высказано предположение о потенциальной возможности использования TIR, полученного по данным НМГ, для стратификации риска осложнений [18]. P. Avari et al. проанализировали данные НМГ-PB и СГК с использованием результатов исследования REPLACE-BG [19]. Авторы установили, что проценты времени нахождения в различных диапазонах гликемии по данным СГК и НМГ-PB статистически значимо отличаются. Также существуют данные о взаимосвязи TIR с методами оценки уровня глюкозы в детской популяции. В исследовании R. Fiallo-Scharer et al. установлено, что TIR был сопоставим на основании данных как НМГ-PB, так и СГК (49% против 50% соответственно) [20]. Также в исследовании R. Beck et al. отмечалось соответствие результатов, основанных на данных НМГ-PB и СГК [21].

TIR можно рассчитать на основании данных НМГ-PB, флеш-мониторирования и СГК, при этом важно понимать, насколько TIR будет сопоставим в зависимости от метода оценки. Учитывая недостаточное количество данных о различиях TIR в зависимости от метода оценки уровня глюкозы и значительный потенциал использования данного показателя для стратификации риска микро- и макрососудистых осложнений СД, изучение различий TIR на основании данных ПНМГ и СГК является актуальным в настоящее время.

Цель

Оценить время нахождения в целевом диапазоне по данным профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы и самоконтроля уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа среди взрослого населения для улучшения контроля течения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Интервенционное открытое многоцентровое исследование у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты с СД 1-го типа в возрасте 18 лет и старше, длительностью заболевания более 1 года, получающие терапию аналогами инсулина (гларгин 100, гларгин 300, деглудек, детемир, аспарт, лизпро, глулизин). СД 1-го типа верифицирован согласно классификации СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями). Из исследования исключались пациенты с другими типами СД, в возрасте младше 18 лет, длительностью заболевания менее 1 года, тяжелыми соматическими, онкологическими и психическими заболеваниями, а также имеющие противопоказания для установки сенсора ПНМГ – отсутствие участков кожи, подходящих для установки сенсора, негативное поведение пациентов, аллергия на компоненты лейкопластыря или сенсора, отсутствие возможности или желания проводить регулярный самоконтроль гликемии [13].

Условия проведения

Набор материала осуществлен на базе ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №2», ГБУ «Курганская областная клиническая больница», ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», ГБУЗ Челябинской области «Челябинская областная клиническая больница», ГБУЗ Кировской области «Кировская клиническая больница №7», МАУЗ Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1», ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская клиническая больница», БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», ГАУЗ Республики Коми «Консультативно-диагностический центр».

Продолжительность исследования

Период включения пациентов в исследование проводился с октября 2018 г. по март 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Все обследования проводились после подписания пациентами информированных согласий. ПНМГ выполнялось с использованием устройства iPro2 Medtronic в течение 6 дней. Измерения уровня глюкозы интерстициаль-

ной жидкости осуществлялись каждые 5 мин. Сенсор вводился в подкожно-жировую клетчатку. СГК проводился пациентом не менее 4 раз в сутки с помощью индивидуальных портативных глюкометров, которые соответствовали ГОСТ Р ИСО 15197–2015 по аналитической и клинической точности. Медиана количества измерений глюкозы крови с использованием индивидуальных глюкометров составила 24,0 [20,0; 29,0] с максимальными значениями за период исследования – 55.

Пациентам исследованы антропометрические данные, такие как измерение роста и веса на электронных медицинских весах и ростомере Seca 285. Медицинское оборудование соответствует требованиям ГОСТ Р 50444–92 (р.р. 3,4), ГОСТ Р 50267.0–92 (МЭК 601–1–88). Также был рассчитан индекс массы тела (ИМТ), который определялся как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Для оценки углеводного обмена определялся уровень HbA1c с использованием метода, сертифицированного в соответствии с Национальной программой стандартизации (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP).

TIR был определен как процент времени нахождения в целевом диапазоне значений глюкозы 3,9–10,0 ммоль/л в течение 24-часового периода, TBR – в диапазоне значений менее 3,9 ммоль/л, TAR – в диапазоне значений более 10,0 ммоль/л на основании данных международного консенсуса о времени нахождения в целевом диапазоне [22]. Для анализа показателей TIR, TAR, TBR по данным ПНМГ использовалась программа Medtronic Care Link iPro2. Процент времени нахождения в диапазонах гликемии по данным СГК был рассчитан в программе Microsoft Excel 2010 при помощи внесенных вручную формул: $\text{TAR} = \frac{\text{количество измерений гликемии более } 10,0 \text{ ммоль/л}}{\text{количество общих измерений}} \times 100\%$; $\text{TBR} = \frac{\text{количество измерений гликемии менее } 3,9 \text{ ммоль/л}}{\text{количество общих измерений}} \times 100\%$; $\text{TIR} = 100\% - \text{TAR} - \text{TBR}$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России от 2 марта 2019 г. (выписка из протокола №83).

Статистический анализ

Материалы исследования статистически обработаны с применением программы Microsoft Office Excel 2010, а также пакета прикладных программ, разработанных компанией IBM (США), – Statistical Package for the Social Science 26.0 for Windows (IBM SPSS Statistics 26-я версия). Соответствие нормальному закону распределения признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Ввиду непараметрического распределения количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и 25; 75 (Q1;Q3) перцентилей. Для сравнения нескольких независимых выборок применяли непараметрический критерий U Манна – Уитни. С помощью рангового корреляционного анализа Спирмена оценивали

силу связи количественных показателей. С целью изучения взаимосвязи между количественными переменными использовался метод парной линейной регрессии. Различия оцениваемых показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Обследовано 218 пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения (табл. 1). 28% составляли мужчины и 72% – женщины с длительностью заболевания 14 [7,0; 23,0] лет, с уровнем HbA1c 8,5% [7,4; 10,1] и ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ 23,7 [21,3; 26,5]. Возраст исследуемых составил 34 [27,0; 43,0] года. Распределение в зависимости от возраста представлено на рис. 1.

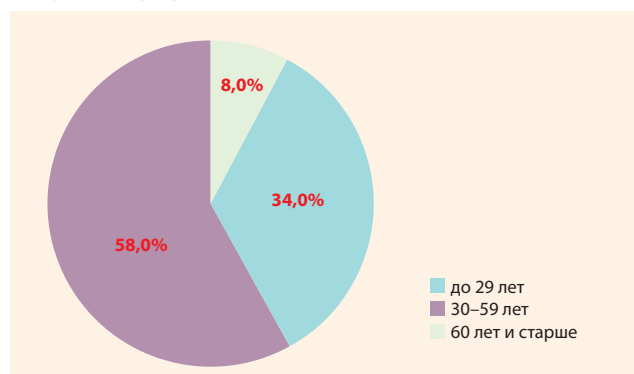
55,7% пациентов имели нормальную массу тела, однако 39,7% пациентов соответствовали избыточной массе тела и ожирению I степени. Распределение пациентов в зависимости от ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ представлено на рис. 2.

Длительность заболевания участников исследования составила 14 [7,0; 23,0] лет, при этом 69,6% пациентов имели СД 1-го типа более 10 лет, 13,7% – 5–10 лет и 16,7% – менее 5 лет. Распределение длительности заболевания в зависимости от возраста представлено в табл. 2. Также отмечаются статистически значимые различия длительности заболевания в зависимости от воз-

- Таблица 1. Характеристика участников исследования
- Table 1. Characteristics of study participants

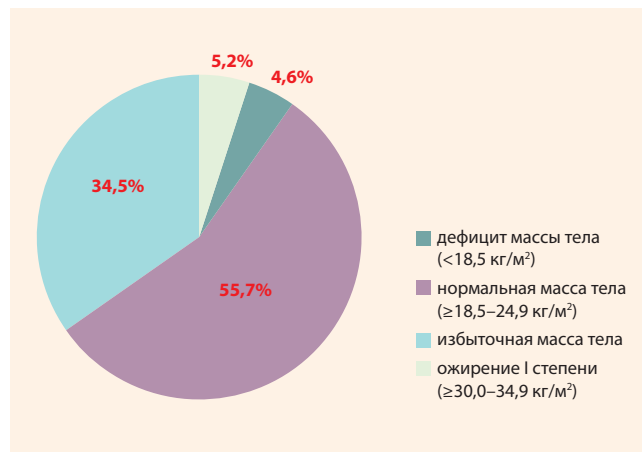
Показатель	n = 218
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	34 [27,0; 43,0]
Пол:	
Мужчины, n (%)	61 (28,0)
Женщины, n (%)	157 (72,0)
Длительность СД, лет, Me [Q1; Q3]	14 [7,0; 23,0]
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$, Me [Q1; Q3]	23,7 [21,3; 26,5]

- Рисунок 1. Возрастные группы участников исследования
- Figure 1. Age groups of study participants



● **Рисунок 2.** Распределение пациентов в зависимости от ИМТ, кг/м²

● **Figure 2.** Distribution of patients according to BMI, kg/m²



● **Таблица 2.** Характеристика участников исследования по длительности заболевания в зависимости от возраста

● **Table 2.** Characteristics of study participants by duration of disease according to age

Длительность сахарного диабета 1-го типа, лет			
Возраст, лет	Me	[25; 75]	p
до 29	10,5	[4,0; 15,0]	p = 0,001 p ¹⁻² = 0,001 p ¹⁻³ = 0,001 p ²⁻³ = 0,001
30–59	18,0	[10,0; 26,0]	
60 и более	29,5	[22,5; 48,0]	

Примечание. Различия показателей статистически значимы при значении $p < 0,05$; Сравнение количественных показателей проводилось при использовании U-критерия Манна – Уитни.

раста ($p = 0,001$). Для оценки состояния углеводного обмена оценен уровень HbA1c, который составил 8,5% [7,4; 10,1], что не соответствует индивидуальным целевым значениям в группе исследуемых. Распределение в зависимости от уровня HbA1c представлено на рис. 3.

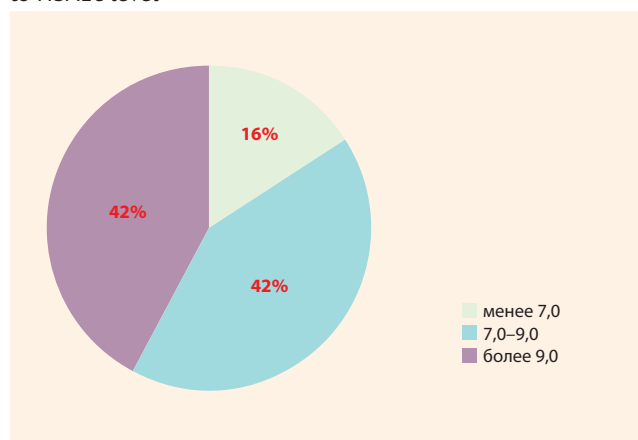
В группе исследуемых HbA1c у мужчин составил 8,1% [7,0; 9,8], у женщин – 8,9% [7,6; 10,3], при проведении сравнительного анализа отмечаются статистически незначимые различия ($p = 0,051$). Сравнивая HbA1c в зависимости от возраста ($p = 0,243$) и ИМТ ($p = 0,973$), статистически значимых различий не выявлено.

Основные результаты исследования

В табл. 3 представлено сравнение показателей TIR, TAR, TBR по данным ПНМГ и СГК. Медианы показателей времени нахождения в диапазонах, вне зависимости от метода оценки уровня глюкозы, не соответствовали целевым значениям, установленным на основании Международного консенсуса о времени нахождения в целевом диапазоне. Медиана TIR (3,9–10,0 ммоль/л), полученная на основании данных ПНМГ, составила 60,0%, что соответствовало значению, рассчитанному на основе данных СГК, – 60,2% ($p = 0,725$). TBR (<3,9 ммоль/л) по данным СГК являлся более высоким 8,9 [3,3; 17,4], чем при ПНМГ на уровне 7,1% [2,0; 14,8] ($p = 0,332$). Медиана TAR (>10,0 ммоль/л), полученная из данных СГК, была

● **Рисунок 3.** Распределение участников исследования в зависимости от уровня HbA1c

● **Figure 3.** Distribution of study participants according to HbA1c level



значительно ниже, чем значение из данных ПНМГ, 26,0% [13,3; 42,4] против 28,0% [14,0; 47,9] соответственно ($p = 0,228$). Таким образом, показатели времени нахождения в диапазонах гликемии статистически значимо не различались между данными ПНМГ и СГК.

При сравнительном анализе TIR, TAR, TBR, в зависимости от метода оценки уровня глюкозы, статистически значимых различий в зависимости от пола, возраста и значений ИМТ не выявлено (табл. 4).

При проведении корреляционного анализа между показателями времени нахождения в диапазонах по данным ПНМГ и СГК отмечались прямые и обратные статистически значимые высокой силы корреляции TIR и TAR (СГК), а также значимые обратные корреляции различной силы TAR с индексами TIR, TBR (СГК) и прямая корреляция с сильной связью с TAR (СГК), TBR имел прямые и обратные корреляции разной силы с TAR и TBR (СГК) (табл. 5). Как следует из данных табл. 5, показатели TIR и TBR по данным ПНМГ и СГК статистически значимых корреляционных связей не имели.

В связи с выявлением корреляций высокой и средней силы проведена оценка зависимости показателей време-

● **Таблица 3.** Анализ показателей времени нахождения в диапазонах по данным профессионального непрерывного мониторингирования уровня глюкозы и самоконтроля уровня глюкозы крови

● **Table 3.** Analysis of time in ranges according to professional continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose levels

Показатели, ЕД измерения	ПНМГ, n = 218		СГК, n = 218		p
	Me	[Q1; Q3]	Me	[Q1; Q3]	
TIR, %	60,2	[46,0; 71,8]	60,0	[48,0; 71,4]	0,725
TAR, %	28,0	[14,0; 47,9]	26,0	[13,3; 42,4]	0,228
TBR, %	7,1	[2,0; 14,8]	8,9	[3,3; 17,4]	0,332

* Различия показателей статистически значимы при значении $p < 0,05$; сравнение количественных показателей проводилось при использовании U-критерия Манна – Уитни.

ни нахождения в диапазонах в зависимости от метода контроля уровня глюкозы.

При оценке зависимости % TIR по данным ПНМГ и СГК было получено следующее уравнение линейной регрессии (1):

$$Y_{TIR_ПНМГ} = 10,41 + 0,81 \times X_{TIR_СГК}, \quad (1)$$

где $Y_{TIR_ПНМГ}$ – % TIR по данным ПНМГ, $X_{TIR_СГК}$ – % TIR по данным СГК.

Также была оценена зависимость % TBR по данным ПНМГ и СГК, где было получено уравнение линейной регрессии (2):

$$Y_{TBR_ПНМГ} = 2,74 + 0,62 \times X_{TBR_СГК}, \quad (2)$$

где $Y_{TBR_ПНМГ}$ – % TBR по данным ПНМГ, $X_{TBR_СГК}$ – значение % TBR по данным СГК.

Выполнен анализ зависимости % TAR по данным ПНМГ и СГК, уравнение линейной регрессии получено следующее (3):

$$Y_{TAR_ПНМГ} = 5,37 + 0,9 \times X_{TAR_СГК}, \quad (3)$$

где $Y_{TAR_ПНМГ}$ – % TAR по данным ПНМГ, $X_{TAR_СГК}$ – значение % TAR по данным СГК.

Исходя из полученных значений коэффициента регрессии, увеличение TIR по данным СГК на 1% сопровождалось увеличением на 0,81% TIR по данным ПНМГ, увеличение TBR (СГК) на 1% сопровождалось увеличением на 0,62% TBR (ПНМГ), увеличение TAR (СГК) на 1% сопровождалось увеличением на 0,9% TAR (ПНМГ). Согласно полученным значениям коэффициента детерминации R^2 (определяет долю % TIR, TBR, TAR по данным СГК, вошедшую в модель, от общего числа всех факторов, определяющих значение % TIR, TBR, TAR по данным ПНМГ), в полученной модели учтены 64,5, 47,5, 74,8% факторов соответственно, определяющих изменения % TIR, TBR, TAR.

Взаимосвязи между показателями времени нахождения в диапазонах по данным СГК и ПНМГ представлены на рис. 4–6.

Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательных явлений отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный анализ демонстрирует статистически незначимые различия в оценке времени нахождения в диапазонах гликемии между данными СГК и ПНМГ, полученные у пациентов с СД 1-го типа в течение 6 дней. Установлены связи высокой и средней силы и линейная зависимость показателей времени нахождения в диапазонах гликемии по данным ПНМГ и СГК. Представленные значения показателей времени нахождения в диапазонах свидетельствуют о сопоставимости методов СГК и ПНМГ.

Ряд авторов сообщают о противоположных результатах. P. Avari et al. установили, что методы СГК и НМГ-РВ не сопоставимы ($p < 0,001$) и могут только дополнять друг друга [19]. A. Michalak et al. также выявили, что НМГ-РВ и ФМГ различаются в оценке клинически значимых показателей гликемического контроля (в т. ч. и показателей

● **Таблица 4.** Сравнительный анализ показателей времени нахождения в диапазонах по данным профессионального непрерывного мониторингирования уровня глюкозы и самоконтроля уровня глюкозы крови в зависимости от пола, возраста и ИМТ

● **Table 4.** Comparative analysis of time in ranges according to professional continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose levels according to sex, age, and BMI

Показатель	TIR, Ме [Q1; Q3]	TAR, Ме [Q1; Q3]	TBR, Ме [Q1; Q3]
	ПНМГ		
Пол	$p = 0,408$	$p = 0,225$	$p = 0,660$
Возраст, лет	$p = 0,648$	$p = 0,195$	$p = 0,449$
ИМТ, кг/м ²	$p = 0,873$	$p = 0,696$	$p = 0,458$
Показатель	СГК		
	TIR, Ме [Q1; Q3]	TAR, Ме [Q1; Q3]	TBR, Ме [Q1; Q3]
Пол	$p = 0,571$	$p = 0,880$	$p = 0,801$
Возраст, лет	$p = 0,300$	$p = 0,282$	$p = 0,458$
ИМТ, кг/м ²	$p = 0,802$	$p = 0,949$	$p = 0,837$

Примечание. Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); сравнение количественных показателей проводилось при использовании U-критерия Манна – Уитни.

● **Таблица 5.** Корреляция между показателями времени нахождения в диапазонах в зависимости от метода оценки гликемии

● **Table 5.** Correlation between time in ranges according to method of glycemia assessment

Показатель	ПНМГ		
	TIR	TAR	TBR
СГК	Коэффициент корреляции, r		
TIR	0,773* $p = 0,001$	-0,740* $p = 0,001$	0,134 $p = 0,052$
TAR	-0,718* $p = 0,001$	0,856* $p = 0,001$	-0,444* $p = 0,001$
TBR	0,045 $p = 0,513$	-0,303* $p = 0,001$	0,735* $p = 0,001$

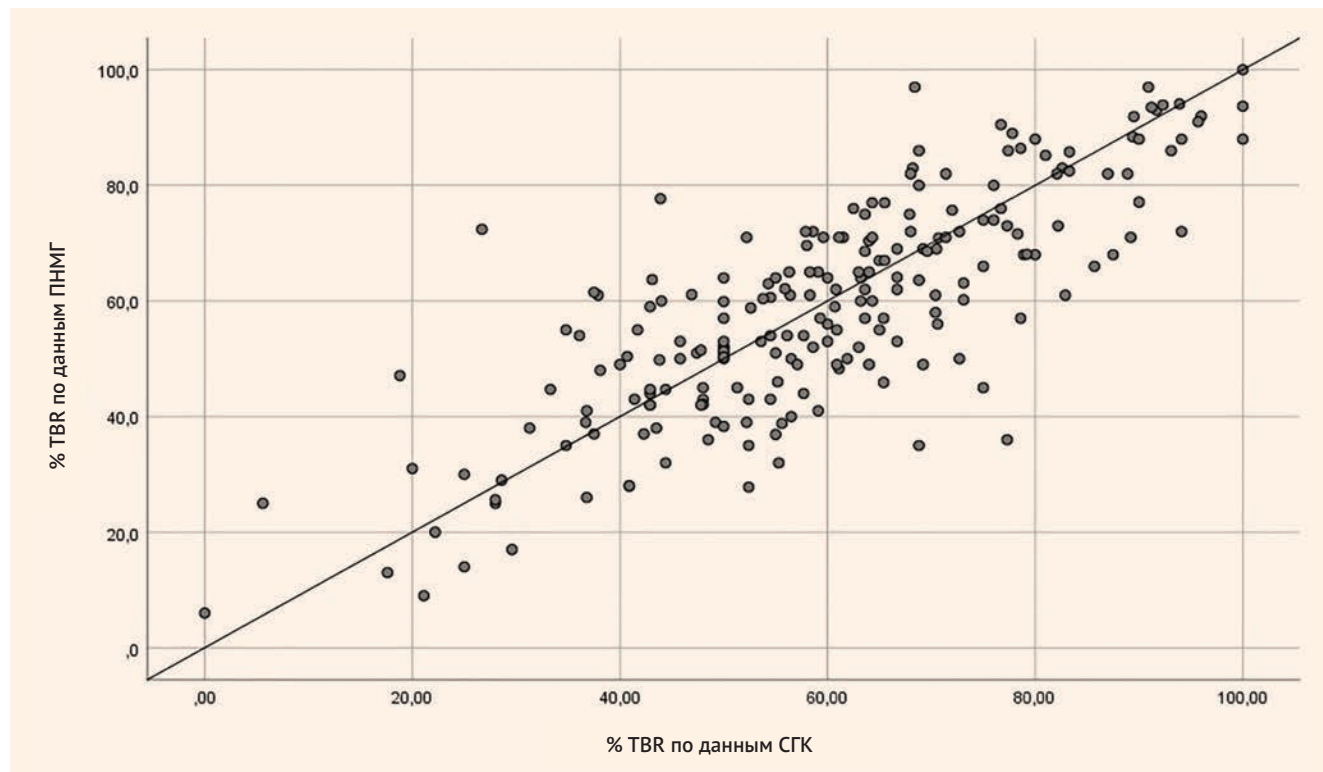
* Различия показателей статистически значимы при значении $p < 0,05$; корреляционный анализ показателей проводился при использовании метода ранговой корреляции Спирмена.

времени нахождения в диапазонах гликемии) [23]. Авторы сделали вывод, что данные индексы не могут быть сопоставлены между людьми, использующими разные системы НМГ.

Однако в исследовании R. Fiallo-Scharery et al. при обследовании 200 детей в течение 3 дней установлено, что TIR был сопоставим на основании данных НМГ-РВ и СГК с восьмикратным определением, 49% против 50% соответственно [20]. В исследовании R. Beck et al., объединяющем данные шести ранее проведенных исследований, наблюдалось соответствие результатов, полученных на основании НМГ-РВ и СГК [21]. % TIR составил 60% вне зависимости от метода определения глюкозы.

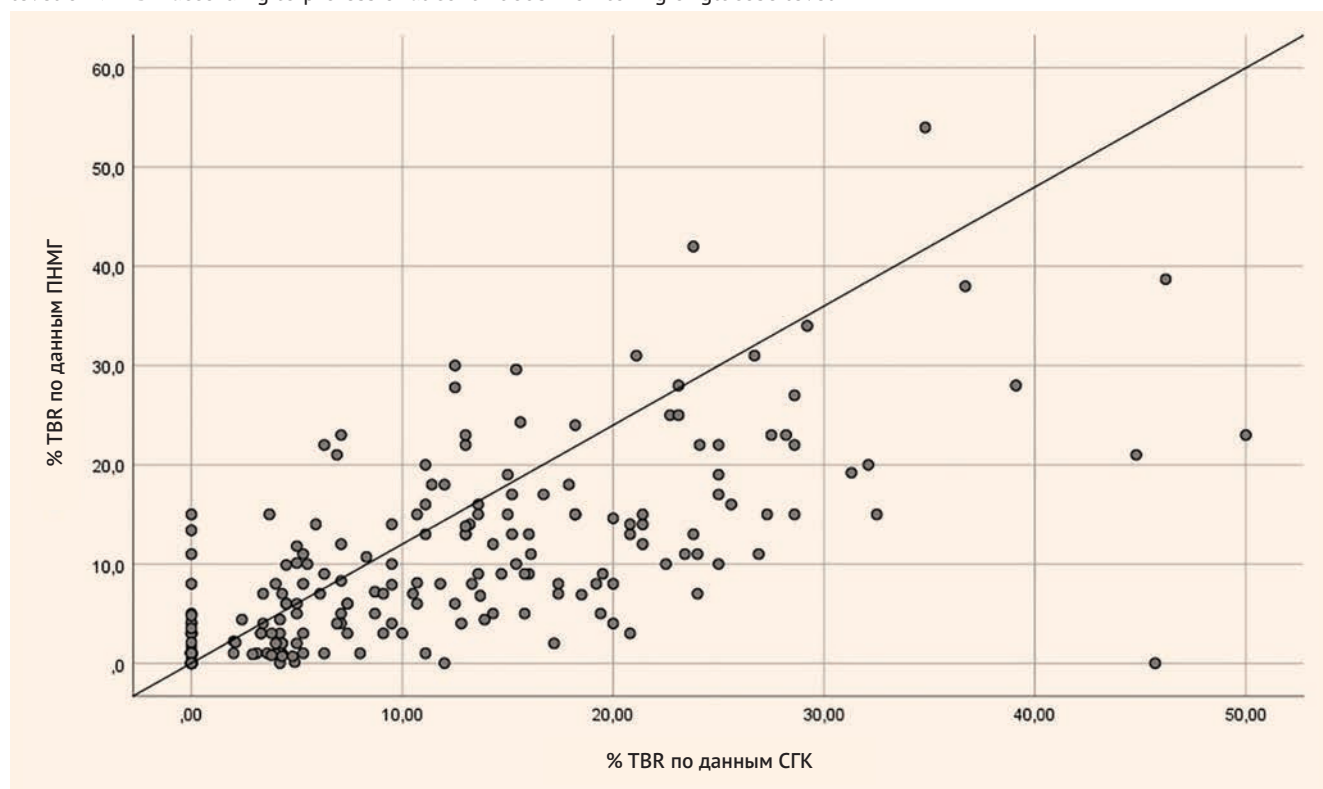
● **Рисунок 4.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость % TIR по данным самоконтроля уровня глюкозы крови от % TIR по данным профессионального непрерывного мониторинрования уровня глюкозы

● **Figure 4.** Regression function graph, characterizing the dependence of % TIR according to self-monitoring of blood glucose level on % TIR according to professional continuous monitoring of glucose level



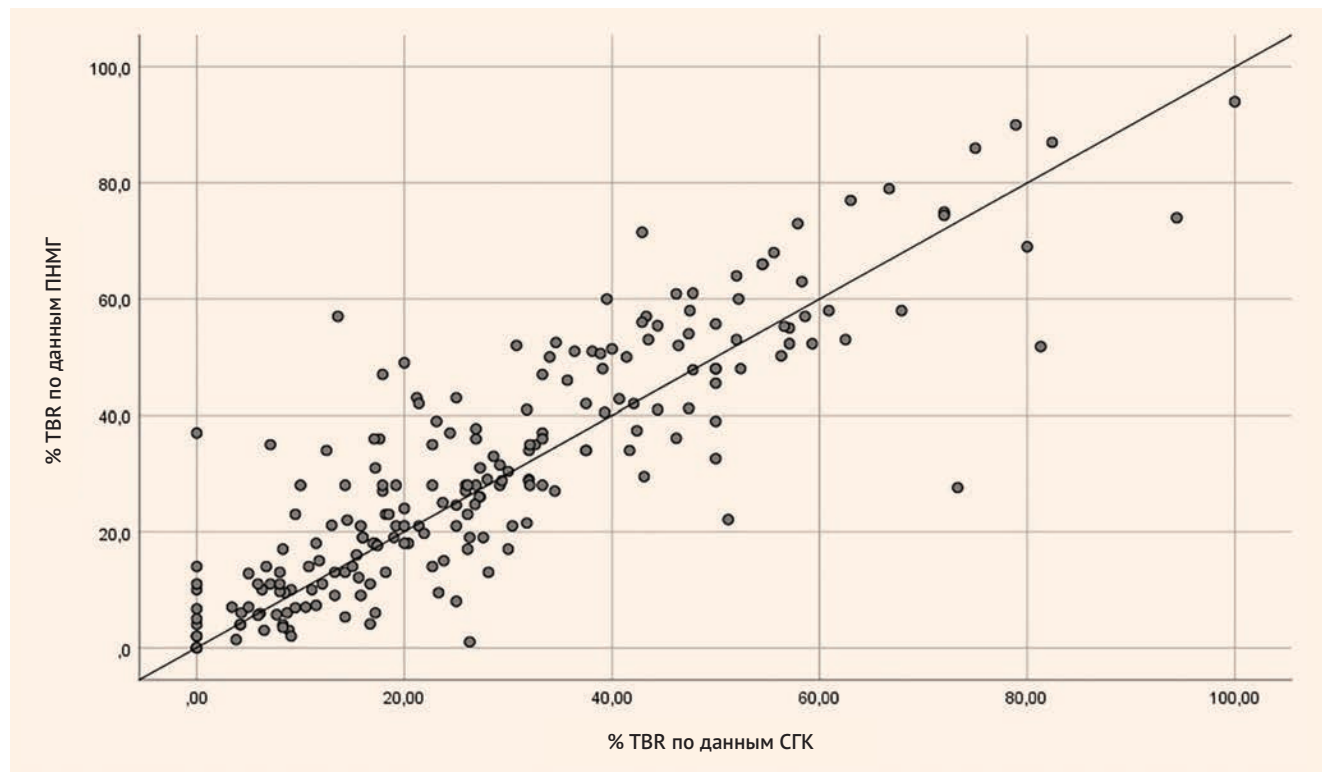
● **Рисунок 5.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость % TBR по данным самоконтроля уровня глюкозы крови от % TBR по данным профессионального непрерывного мониторинрования уровня глюкозы

● **Figure 5.** Regression function graph, characterizing the dependence of % TBR according to self-monitoring of blood glucose level on % TBR according to professional continuous monitoring of glucose level



● **Рисунок 6.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость % TAR по данным самоконтроля уровня глюкозы крови от % TAR по данным профессионального непрерывного мониторинрования уровня глюкозы

● **Figure 6.** Regression function graph, characterizing the dependence of % TAR according to self-monitoring of blood glucose level on % TAR according to professional continuous monitoring of glucose level



Ограничения исследования

Ограничением является продолжительность проведения ПНМГ в течение 6 дней, т. к. международным консенсусом по времени нахождения в целевом диапазоне регламентировано использование НМГ в течение 14 дней.

Выводы

Несмотря на появление новых технологий в управлении сахарным диабетом, таких как ПНМГ, оценивающих весь спектр гликемических экскурсий, СГК на сегодняшний день по-прежнему остается доступным, надежным

и эффективным методом, который позволяет качественно контролировать углеводный обмен и своевременно профилировать развитие хронических осложнений СД. Проанализированные в нашем исследовании показатели времени нахождения в диапазонах гликемии на основании данных ПНМГ и СГК, продемонстрировали четкие корреляционные взаимосвязи и линейную зависимость, что свидетельствует о сопоставимости этих параметров вне зависимости от метода измерения.



Поступила / Received 20.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2021

Принята в печать / Accepted 19.03.2021

Список литературы

1. Foster N.C., Beck R.W., Miller K.M., Clements M.A., Rickels M.R., Dimeglio L.A. et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):66–72. doi: 10.1089/dia.2018.0384.
2. Miller K.M., Foster N.C., Beck R.W., Bergensta R.M., DuBose S.N., DiMeglio L.A. et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: Updated data from the t1d exchange clinic registry. *Diabetes Care.* 2015;38(6):971–978. doi: 10.2337/dc15-0078.
3. Pettus J.H., Zhou F.L., Shepherd L., Preblick R., Hunt P.R., Paranjape S. et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. Adult patients with type 1 diabetes: A real-world study. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2220–2227. doi: 10.2337/dc19-0830.
4. Beck R.W., Connor C.G., Mullen D.M., Wesley D.M., Bergensta R.M. The fallacy of average: How using hba1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care.* 2017;40(8):994–999. doi: 10.2337/dc17-0636.
5. Hempe J.M., Liu S., Myers L., McCarter R.J., Buse J.B., Fonseca V. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits in the ACCORD trial. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1067–1074. doi: 10.2337/dc15-0001.
6. Malka R., Nathan D.M., Higgins J.M. Mechanistic modeling of hemoglobin glycation and red blood cell kinetics enables personalized diabetes monitoring. *Sci Transl Med.* 2016;8(359):359ra130. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9304.
7. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care.* 2017;40(1 Suppl.):48–56. doi: 10.2337/dc17-S009.
8. Ajjan R.A., Cummings M.H., Jennings P., Leelarathna L., Rayman G., Wilmot E.G. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2018;15(3):175–184. doi: 10.1177/1479164118756240.
9. Poolsup N., Suksomboon N., Kyaw A.M. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:39. doi: 10.1186/1758-5996-5-39.
10. Oliver N. Continuous glucose monitoring adoption in the United Kingdom – An economic and policy perspective. *Eur Endocrinol.* 2017;13(2):73–75. doi: 10.17925/EE.2017.13.02.73.

11. Tanenbaum M.L., Hanes S.J., Miller K.M., Naranjo D., Bensen R., Hood K.K. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: Barriers to uptake and potential intervention targets. *Diabetes Care*. 2017;40(2):181–187. doi: 10.2337/dc16-1536.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю. и др. *Сахарный диабет 1-го типа у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2019. 167 с. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_1_tipa_u_vzroslyh.pdf.
14. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В., Лаптев Д.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. ПРОЕКТ. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(6):55–78. doi: 10.14341/probl201561655-78.
15. Danne T., Nimri R., Battelino T., Bergenstal R.M., Close K.L., DeVries J.H. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–1640. doi: 10.2337/dc17-1600.
16. Nathan D.M. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16. doi: 10.2337/dc13-2112.
17. Mayeda L., Katz R., Ahmad I., Bansal N., Batacchi Z., Hirsch I.B. et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000991. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000991.
18. Beck R.W., Bergenstal R.M., Riddlesworth T.D., Kollman C., Li Z., Brown A.S., Close K.L. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400–405. doi: 10.2337/dc18-1444.
19. Avari P., Uduku C., George D., Herrero P., Reddy M., Oliver N. Differences for Percentage Times in Glycemic Range between Continuous Glucose Monitoring and Capillary Blood Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes: Analysis of the REPLACE-BG Dataset. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(3):222–227. doi: 10.1089/dia.2019.0276.
20. Fiallo-Scharer R. Eight-point glucose testing Versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3387–3391. doi: 10.1210/jc.2004-2510.
21. Beck R.W., Calhoun P., Kollman C. Use of continuous glucose monitoring as an outcome measure in clinical trials. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(10):877–882. doi: 10.1089/dia.2012.0079.
22. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
23. Michalak A., Pagacz K., Mlynarski W., Szadkowska A., Fendler W. Discrepancies between methods of continuous glucose monitoring in key metrics of glucose control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):604–612. doi: 10.1111/pedi.12854.

References

1. Foster N.C., Beck R.W., Miller K.M., Clements M.A., Rickels M.R., Dimeglio L.A. et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66–72. doi: 10.1089/dia.2018.0384.
2. Miller K.M., Foster N.C., Beck R.W., Bergenstal R.M., DuBose S.N., DiMeglio L.A. et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: Updated data from the t1d exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015;38(6):971–978. doi: 10.2337/dc15-0078.
3. Pettus J.H., Zhou F.L., Shepherd L., Preblick R., Hunt P.R., Paranjape S. et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. Adult patients with type 1 diabetes: A real-world study. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2220–2227. doi: 10.2337/dc19-0830.
4. Beck R.W., Connor C.G., Mullen D.M., Wesley D.M., Bergenstal R.M. The fallacy of average: How using hba1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care*. 2017;40(8):994–999. doi: 10.2337/dc17-0636.
5. Hempe J.M., Liu S., Myers L., McCarter R.J., Buse J.B., Fonseca V. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1067–1074. doi: 10.2337/dci15-0001.
6. Malka R., Nathan D.M., Higgins J.M. Mechanistic modeling of hemoglobin glycation and red blood cell kinetics enables personalized diabetes monitoring. *Sci Transl Med*. 2016;8(359):359ra130. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9304.
7. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 2017;40(1 Suppl.):48–56. doi: 10.2337/dc17-S009.
8. Ajjan R.A., Cummings M.H., Jennings P., Leelarathna L., Rayman G., Wilmoth E.G. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018;15(3):175–184. doi: 10.1177/1479164118756240.
9. Poolsup N., Suksomboon N., Kyaw A.M. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5:39. doi: 10.1186/1758-5996-5-39.
10. Oliver N. Continuous glucose monitoring adoption in the United Kingdom – An economic and policy perspective. *Eur Endocrinol*. 2017;13(2):73–75. doi: 10.17925/EE.2017.13.02.73.
11. Tanenbaum M.L., Hanes S.J., Miller K.M., Naranjo D., Bensen R., Hood K.K. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: Barriers to uptake and potential intervention targets. *Diabetes Care*. 2017;40(2):181–187. doi: 10.2337/dc16-1536.
12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th edition. *Saharnyy diabetes = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1 Suppl.):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1.
13. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.YU., Shamkhalova M.SH., Nikonova T.V., Sukhareva O.Yu. et al. *Type 1 diabetes mellitus in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2019. 167 p. (In Russ.) Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_1_tipa_u_vzroslyh.pdf.
14. Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Ibragimova L.I., Pekareva E.V., Laptev D.N., Glazunova A.M. et al. Russian national guidelines on insulin pump therapy and continuous glucose monitoring diabetes mellitus patients. DRAFT. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2015;61(6):55–78. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201561655-78.
15. Danne T., Nimri R., Battelino T., Bergenstal R.M., Close K.L., DeVries J.H. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–1640. doi: 10.2337/dc17-1600.
16. Nathan D.M. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16. doi: 10.2337/dc13-2112.
17. Mayeda L., Katz R., Ahmad I., Bansal N., Batacchi Z., Hirsch I.B. et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000991. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000991.
18. Beck R.W., Bergenstal R.M., Riddlesworth T.D., Kollman C., Li Z., Brown A.S., Close K.L. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400–405. doi: 10.2337/dc18-1444.
19. Avari P., Uduku C., George D., Herrero P., Reddy M., Oliver N. Differences for Percentage Times in Glycemic Range between Continuous Glucose Monitoring and Capillary Blood Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes: Analysis of the REPLACE-BG Dataset. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(3):222–227. doi: 10.1089/dia.2019.0276.
20. Fiallo-Scharer R. Eight-point glucose testing Versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3387–3391. doi: 10.1210/jc.2004-2510.
21. Beck R.W., Calhoun P., Kollman C. Use of continuous glucose monitoring as an outcome measure in clinical trials. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(10):877–882. doi: 10.1089/dia.2012.0079.
22. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
23. Michalak A., Pagacz K., Mlynarski W., Szadkowska A., Fendler W. Discrepancies between methods of continuous glucose monitoring in key metrics of glucose control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):604–612. doi: 10.1111/pedi.12854.

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; ORCID: 0000-0001-9253-8075; suplotova@mail.ru

Судницина Анна Сергеевна, аспирант кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития с курсом функциональной и ультразвуковой диагностики и эндокринологии, врач-эндокринолог, Тюменский государственный медицинский университет; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; ORCID: 0000-0002-1932-1686; dr.sudnitsyna@mail.ru

Романова Наталья Валерьяновна, к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением, Областная клиническая больница №2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; ORCID: 0000-0001-7124-1176; n.v.romanova2014@yandex.ru

Сидоренко Ксения Андреевна, врач-эндокринолог, Областная клиническая больница №2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; ORCID: 0000-0003-0511-865X; ksu-sidorenko@mail.ru

Радионова Людмила Юрьевна, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Омской области, заведующая эндокринологическим отделением, Областная клиническая больница; 644112, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3; ORCID: 0000-0002-1074-237X; ludmilaradionova@yandex.ru

Грачева Татьяна Владимировна, к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением, Свердловская областная клиническая больница; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; ORCID: 0000-0003-1573-1765; mrs.gracheva@yandex.ru

Плотников Николай Валерьевич, к.м.н., руководитель эндокринологического центра, Курганская областная клиническая больница; 640002, Россия, Курган, ул. Томина, д. 63; ORCID: 0000-0002-6311-1723; pnvkurgan@mail.ru

Хиева Екатерина Викторовна, врач-эндокринолог, Курганская областная клиническая больница; 640002, Россия, Курган, ул. Томина, д. 63; ORCID: 0000-0002-0355-3554; khieva@mail.ru

Шабельникова Олеся Юрьевна, к.м.н., заведующий эндокринологическим отделением, руководитель областного эндокринологического центра, Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130; ORCID: 0000-0003-3906-4784; shabelnikova@oblmed.nsk.ru

Ипатко Ирина Алексеевна, главный внештатный специалист – диabetолог Министерства здравоохранения Республики Коми, главный врач, Консультативно-диагностический центр; 167981, Россия, Сыктывкар, ул. Куратова, д. 6; ORCID: 0000-0002-5614-3970; irinaipatk@rambler.ru

Жуковец Галина Викторовна, главный внештатный консультант по диabetологии Министерства здравоохранения Кировской области, заместитель главного врача по эндокринологической службе, Кировская клиническая больница №7 имени В.И. Юрловой; 610014, Россия, Киров, ул. Свободы, д. 59; ORCID: 0000-0001-6868-2704; zhukovez2010@yandex.ru

Чередникова Марина Анатольевна, к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением, Городская клиническая больница №1; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 16; ORCID: 0000-0002-1366-1356; marinach@inbox.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Course, Therapy Department, Institute of Continuing Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; ORCID: 0000-0001-9253-8075; suplotova@mail.ru

Anna S. Sudnitsyna, Postgraduate Student of the Course of the Endocrinology of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625000, Russia; ORCID: 0000-0002-1932-1686; dr.sudnitsyna@mail.ru

Natalia V. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, Regional Clinical Hospital №2; 75, Melnikaite St., Tyumen, 625039, Russia; ORCID: 0000-0001-7124-1176; n.v.romanova2014@yandex.ru

Kseniya A. Sidorenko, Endocrinologist, Regional Clinical Hospital №2; 75, Melnikaite St., Tyumen, 625039, Russia; ORCID: 0000-0003-0511-865X; ksu-sidorenko@mail.ru

Ludmila U. Radionova, Chief Freelance Specialist of the Ministry of Health of the Omsk Region, Head of the Endocrinology Department, Regional Clinical Hospital; 3, Berezovaya St., Omsk, 644112, Russia; ORCID: 0000-0002-1074-237X; ludmilaradionova@yandex.ru

Tatiana V. Gracheva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; ORCID: 0000-0003-1573-1765; mrs.gracheva@yandex.ru

Nikolay V. Plotnikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinological Center, Kurgan Regional Clinical Hospital; 63, Tomin St., Kurgan, 640002, Russia; ORCID: 0000-0002-6311-1723; pnvkurgan@mail.ru

Ekaterina V. Khieva, Endocrinologist, Kurgan Regional Clinical Hospital; 63, Tomin St., Kurgan, 640002, Russia; ORCID: 0000-0002-0355-3554; khieva@mail.ru

Olesia Y. Shabelnikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, Head of the Regional Endocrinological Center, State Novosibirsk Clinical Hospital; 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia; ORCID: 0000-0003-3906-4784; shabelnikova@oblmed.nsk.ru

Irina A. Ipatko, Chief Freelance Specialist, Diabetologist of the Ministry of Health of the Komi Republic, Consultative and Diagnostic Center; 6, Kuratov St., Syktyvkar, 167981, Russia; ORCID: 0000-0002-5614-3970; irinaipatk@rambler.ru

Galina V. Zhukovets, Chief Freelance Consultant for Diabetology, Deputy Chief Physician for Endocrinological Service, Kirov Clinical Hospital №7 named V.I. Yurlova; 59, Svoboda St., Kirov, 610014, Russia; ORCID: 0000-0001-6868-2704; zhukovez2010@yandex.ru

Marina A. Cherednikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, City Clinical Hospital №1; 16, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; ORCID: 0000-0002-1366-1356; marinach@inbox.ru

Факторы, определяющие клиническую значимость ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа пожилого возраста

И.В. Глинкина[✉], irina_glinkina@rambler.ru, А.В. Балашова, А.С. Шыман, А.В. Одерий, С.А. Хан, Г.Е. Рунова, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Резюме

Пожилые пациенты с сахарным диабетом 2-го типа – это гетерогенная группа, различающаяся по наличию поздних осложнений СД, спектру сопутствующих заболеваний, функциональному статусу и сохранности когнитивных функций, а также выраженности полипрагмазии. Все эти факторы определяют выбор целевых значений углеводного обмена и предпочтительные схемы сахароснижающей терапии, следовательно, для персонализации при ведении пожилых пациентов эндокринологу необходимо применять элементы гериатрического обследования. Наиболее предпочтительными для терапии в данной группе представляются препараты безопасные с точки зрения риска гипогликемии и сердечно-сосудистых рисков, не ограниченные в применении снижением скорости клубочковой фильтрации, обладающие нейтральным влиянием на массу тела, не влияющие на минеральную плотность костной ткани, а также доступные в фиксированных комбинациях с другими сахароснижающими препаратами. Препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 отвечают всем этим требованиям и обладают минимальным спектром нежелательных явлений. Для успешного достижения целей лечения и улучшения качества жизни у пожилых пациентов необходим междисциплинарный подход, взаимодействие с самим пациентом и/или его родственниками, готовность не только к своевременной интенсификации терапии, но и к депрескрайбину. Под депрескрайбингом понимается целенаправленное снижение дозы, замена или прекращение приема препаратов, которые могут вызывать нежелательные явления. Депрескрайбинг у пожилых пациентов с СД должен быть направлен в первую очередь на минимизацию риска сердечно-сосудистых событий и тяжелых гипогликемий, которые могут приводить к падениям, жизнеугрожающим аритмиям и ухудшению когнитивных функций. С этой целью рассматривается отказ от применения препаратов сульфонилмочевины, глинидов, инсулинов в пользу более безопасных (метформин, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы НГЛТ-2, ингибиторы ДПП-4).

Ключевые слова: пожилой пациент, сахарный диабет 2-го типа, гериатрические синдромы, полипрагмазия, депрескрайбинг, гипогликемия, ингибиторы ДПП-4, видаглиптин

Для цитирования: Глинкина И.В., Балашова А.В., Шыман А.С., Одерий А.В., Хан С.А., Рунова Г.Е., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Факторы, определяющие клиническую значимость ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа пожилого возраста. *Медицинский совет.* 2021;(7):56–67. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-56-67.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Factors determining the clinical significance of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Irina V. Glinkina[✉], irina_glinkina@rambler.ru, Anastasia V. Balashova, Aida S. Shyman, Anna V. Oderij, Stanislav A. Khan, Guzel E. Runova, Tatyana B. Morgunova, Valentin V. Fadeev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia

Abstract

Elderly patients with diabetes type 2 represent complex and heterogeneous group with different diabetes complications and comorbidity, polypharmacy, functional and cognitive state. Each of those factors should be taken into account to choose the best glycemic targets as well as the most tailored treatment so that it is necessary for endocrinologist to perform geriatric assessment. The most favorable antidiabetic drugs for elderly are safe in terms of hypoglycemia and cardiovascular risks, can be used irrespective of kidney function, do not affect weight or bone mineral density, and are available in fixed combinations with other drugs. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors meet all these requirements with low adverse events rate. Interdisciplinary approach, close interaction with patient and his relatives and considerations for both intensification and deprescribing are keys to successful treatment in this patient subgroup. Cardiovascular events are the most common cause of death and hypoglycemia is highly unfavorable in elderly because it can lead to falls, life-threatening arrhythmias, and cognitive impairment. So deprescribing in elderly with diabetes should be primarily aimed at minimizing of cardiovascular events and severe hypoglycemia risks. For this purpose, it is considered to the reject use of sulfonylureas, glinides, insulins in favor of safer ones (metformin, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors).

Keywords: elderly patient, type 2 diabetes, geriatric syndromes, polypharmacy, deprescribing, hypoglycaemia, DPP-4 inhibitors, vildagliptin

For citation: Glinkina I.V., Balashova A.V., Shyman A.S., Oderij A.V., Khan S.A., Runova G.E., Morgunova T.B., Fadeev V.V. Factors determining the clinical significance of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):56–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-56-67.

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

ВВЕДЕНИЕ

С увеличением продолжительности жизни населения происходит рост числа пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями, в т. ч. с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Согласно классификации Российской ассоциации геронтологов и гериатров, период жизни от 60 до 75 лет считается пожилым возрастом, диапазон от 75 до 90 лет расценивается как старческий, а люди в возрасте 90 лет и старше считаются долгожителями [1]. В российских и зарубежных диабетологических рекомендациях под пожилыми пациентами с СД 2-го типа подразумевают людей в возрасте старше 65 лет. Примерно у четверти пациентов старше 65 лет выявляется СД 2-го типа, а еще у половины – преддиабетические нарушения углеводного обмена [2]. По данным Федерального регистра СД Российской Федерации на декабрь 2017 г., общее количество пациентов старше 65 лет с СД 2-го типа составило 2 271 000 – 54,7% всех пациентов с СД 2-го типа [3].

Пациенты с СД 2-го типа являются гетерогенной группой, характеризующейся не только выраженностью поздних осложнений СД, но и наличием коморбидности и гериатрических синдромов. Эти факторы являются определяющими при выборе целевых показателей гликемии и тактики лечения в каждом конкретном случае, при этом особое внимание уделяется безопасности терапии с учетом уязвимости пациентов [4].

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Поздние осложнения сахарного диабета и полиморбидность

Пациенты с СД 2-го типа пожилого возраста представляют собой гетерогенную группу, состоящую как из пациентов с СД, впервые выявленным в этом возрасте, так и пациентов с длительным стажем заболевания [5], различающихся наличием и выраженностью поздних осложнений СД, в т. ч. атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) [5]. Распространенность ХБП у пожилых пациентов с СД 2-го типа варьирует от 25 до 60%, при этом у пациентов старше 75 лет распространенность выше, чем в подгруппе 65–74 лет [6, 7]. В 5-летнем наблюдательном исследовании, включавшем пациентов с СД 2-го типа со средним возрастом 70,5 лет и стажем заболевания 10,6 лет, было выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с $65,7 \pm 15,0$ до $52,7 \pm 17,5$ мл/мин/1,73 м²,

при этом у 40% пациентов с исходной СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано ухудшение фильтрационной функции почек до ХБП ≥ С3, а у 30% пациентов с исходной нормоальбуминурией наблюдалось появление микро-/макроальбуминурии. Было показано, что длительность СД 2-го типа прямо пропорционально коррелирует со скоростью снижения СКФ и прогрессирования ХБП [6–8]. С одной стороны, степень компенсации углеводного обмена является фактором, определяющим скорость прогрессирования ХБП, с другой – снижение СКФ лимитирует выбор сахароснижающих препаратов в связи с увеличением риска гипогликемических состояний и других нежелательных явлений. Начиная со стадии ХБП С3а, противопоказано назначение глибенкламида, дальнейшее снижение СКФ требует коррекции дозы, а затем и отмены большинства сахароснижающих препаратов, а при ХБП С5 допустимо применение только инсулинов и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) в скорректированной дозе [9].

Распространенность АССЗ и ХСН, являющихся ведущей причиной смерти пациентов с СД 2-го типа, по результатам 5-летнего когортного наблюдательного исследования GERODIAB в группе пациентов с СД 2-го типа пожилого возраста исходно составила 47% и далее за 5 лет увеличилась до 67%, при этом распространенность ИБС увеличилась с 30 до 41%, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) – с 25 до 35%, цереброваскулярной болезни – с 15 до 26%, ХСН – с 9 до 20% [10].

Также подавляющее большинство пациентов с СД 2-го типа пожилого возраста имеют артериальную гипертензию и дислипидемию, а практически у половины пациентов диагностированы более 4 различных сопутствующих заболеваний [10–15].

Гериатрические синдромы

Принципиальным отличием пациентов с СД 2-го типа пожилого возраста от более молодых пациентов является наличие одного или нескольких гериатрических синдромов (ГС), под которым понимается многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов и функциональных нарушений. В отличие от традиционного клинического синдрома ГС не является проявлением патологии одного органа или системы организма, а отражает комплекс изменений в нескольких системах организма. Возникновение одного ГС повышает риск развития других ГС [1]. Среди ГС выделяют соматические, психические и социальные; также к ним относится полипрагмазия (рис. 1) [16].

ГС способствуют развитию функционального дефицита и снижают качество жизни пациентов, а также ассоцииро-

● **Рисунок 1.** Гериатрические синдромы и их компоненты
 ● **Figure 1.** Geriatric syndromes and their components



ваны с неблагоприятными исходами и могут быть скорректированы только при комплексном подходе [17]. Несмотря на необходимость междисциплинарного подхода в ведении пожилых пациентов с СД 2-го типа, в реальной клинической практике участие геронтолога в курации всех пациентов в настоящее время малоосуществимо, в связи с чем необходимость проведения хотя бы частичного геронтологического обследования ложится на плечи эндокринолога. Первоочередное внимание уделяется скринингу когнитивных нарушений (КН), которые представлены широким спектром изменений: от минимальной исполнительной дисфункции до деменции. Под КН понимают ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких когнитивных функций: памяти, гнозиса, праксиса, речи или исполнительных функций [17]. В качестве инструментов для скрининга предлагается использовать краткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и Мини-Ког (Mini-Cog). Учитывая тот факт, что СД 2-го типа является фактором риска как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера, оценку когнитивного статуса рекомендовано проводить всем пациентам с СД 2-го типа старше 65 лет на первичном приеме, а затем ежегодно. Поскольку когнитивные функции определяют способность пациента придерживаться рекомендаций по терапии и самоконтролю, выявление КН подразумевает более мягкий контроль гликемии и выбор простых схем терапии с минимальным риском гипогликемических состояний [2].

Для оценки функционального статуса пациентов предлагается использовать шкалу базовой активности в повседневной жизни (ADL) и шкалу инструментальной активности повседневной жизни (IADL). Для оценки функциональной сохранности мышечной ткани рекомендовано проведение кистевой динамометрии, теста «Встань и иди» и оценки скорости ходьбы на 4 м [4].

Наиболее неблагоприятным сценарием для пожилого пациента считается развитие старческой астении (СА) – синдрома, характеризующегося снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящим к повышенной уязвимости пожилого человека, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Показано, что ГС и СА связаны с СД 2-го типа и его осложнениями не только общностью факторов риска, но и взаимным потенцирующим влиянием [18]. Разработана клиническая шкала старческой астении (Clinical Frailty Scale, CFS) – простой и удобный инструмент, позволяющий классифицировать пациентов для выбора оптимальной терапевтической тактики в настоящий момент и для оценки его состояния в динамике [1]. В настоящее время функциональный статус пожилого пациента с СД 2-го типа является одним из факторов, определяющих целевые значения гликемического контроля и терапевтическую тактику [2, 4].

Полипрагмазия

Полипрагмазия – одномоментное назначение пациенту свыше 5 лекарственных препаратов для постоянного или свыше 10 для курсового лечения – является закономерным следствием развития поздних осложнений СД, коморбидности и гериатрических синдромов [19]. Таким образом, при лечении пожилого пациента полипрагмазия нередко является обоснованной. В этом случае «инструментом» для повышения комплаентности и приверженности лечению, особенно у пациентов с КН, а также с целью уменьшения «горсти таблеток», что может носить важный психологический аспект, является применение фиксированных комбинаций препаратов.

Однако зачастую оправданная наличием показаний полипрагмазия носит формальный характер: пожилому пациенту назначаются недостаточно эффективные или нерекомендуемые в этом возрасте препараты. Дополнительными факторами, осложняющими лечение пожилых

больных, являются возрастные физиологические изменения фармакокинетики и фармакодинамики препаратов; КН и старческая астения, назначение препаратов одновременно несколькими врачами, а также социальные факторы [20]. Все вышеперечисленное приводит к развитию нежелательных явлений, низкой приверженности лечению, декомпенсации СД и сопутствующих заболеваний, что является причиной экстренной госпитализации пациентов [21]. Основными «инструментами» для оптимизации фармакотерапии у пожилых лиц и сокращения риска нежелательных побочных реакций являются «Критерии Бирса» – список препаратов, потенциально не рекомендованных, но все еще использующихся в качестве первой линии терапии у большинства пожилых пациентов [22], а также критерии «STOPP/START» – список клинических ситуаций и перечень препаратов, потенциально нерекондуемые в связи с доказанным риском (критерии STOPP), препаратов, ассоциированных с пользой (критерии START) для пожилых пациентов, в т. ч. с СД 2-го типа [23]. Например, назначение глибенкламида независимо от функции почек нежелательно у пациентов старше 70 лет в связи с высоким риском гипогликемии [5, 12].

Нередко именно пациенты с СД 2-го типа пожилого возраста с сопутствующей тяжелой коморбидной патологией подвергаются «чрезмерному лечению»: в поперечном исследовании, проведенном в Йельском университете, среди 1 288 пожилых пациентов с СД 2-го типа у 54,6% пациентов, относящихся к группе «тяжелых и ослабленных» за счет коморбидности и функциональных нарушений, уровень HbA1c был ниже 7%, что достигалось за счет применения препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) и/или инсулина [24]. Интенсивная сахароснижающая терапия коморбидных пациентов и/или пациентов с СД 2-го типа в возрасте старше 75 лет увеличивала частоту тяжелых гипогликемий с 1,7 до 3% в исследовании, проведенном в США и включавшем более 30 тыс. пациентов [13]. Таким образом, пожилым пациентам с СД 2-го типа зачастую требуется деинтенсификация лечения, или депрескрайбинг. Депрескрайбинг (деинтенсификация) – это планируемый и контролируемый процесс снижения дозы, замены или прекращения приема препаратов, которые могут вызывать нежелательные явления и/или не дают каких-либо дополнительных положительных эффектов [25, 26]. На базах Bruyère Research Institute и Université de Montréal в Канаде были разработаны алгоритмы по депрескрайбингу различных, в т. ч. сахароснижающих, препаратов, в настоящее время доступные на вебсайте deprescribing.org [27]. Согласно этим алгоритмам, к сахароснижающим препаратам, продолжение терапии которыми у пожилых пациентов с СД 2-го типа должно быть пересмотрено в первую очередь, относятся ПСМ, глиниды, «классические» генно-инженерные препараты инсулина, как значительно повышающие риск тяжелой гипогликемии, сердечно-сосудистых событий и других нежелательных явлений [13, 28].

Гипогликемические состояния

Пожилые пациенты с СД 2-го типа более склонны к гипогликемическим состояниям, в т. ч. тяжелым и нерас-

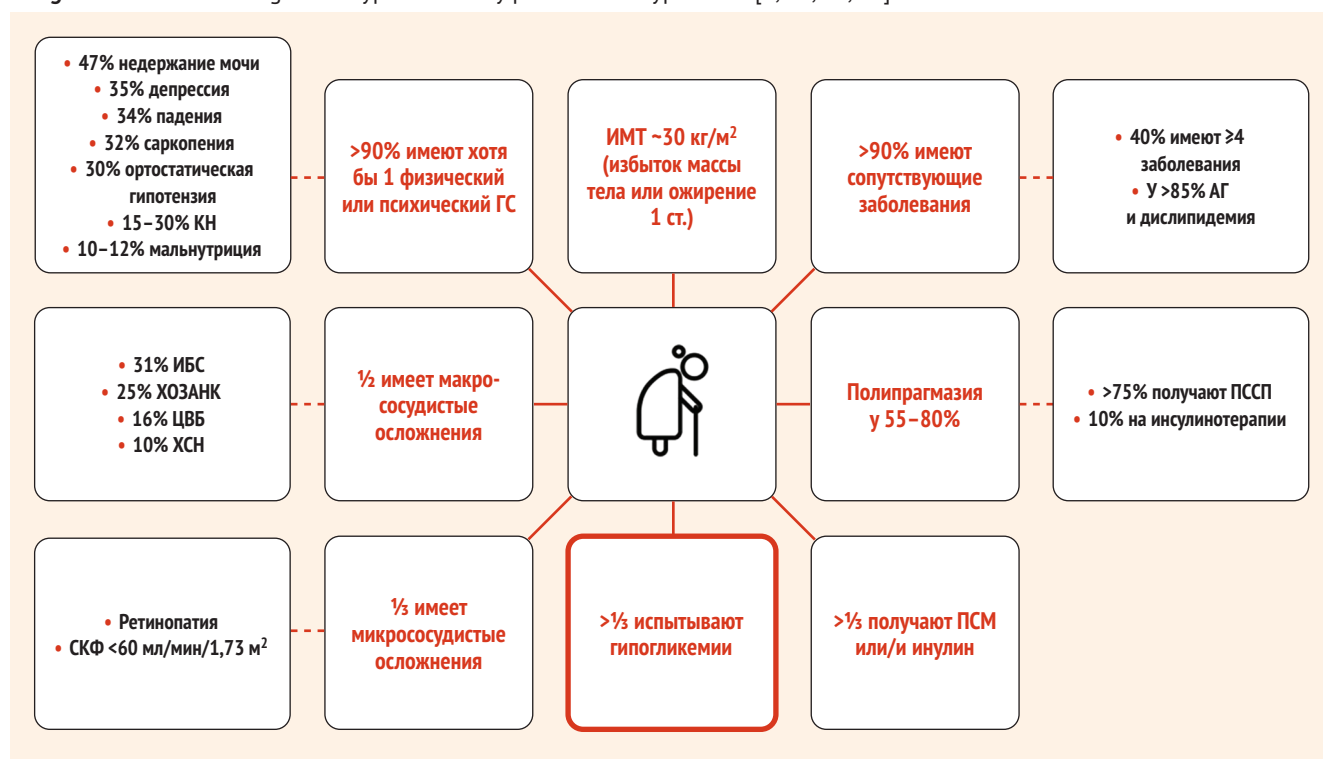
познанным, что объясняется целым рядом причин: частые пропуски приемов пищи из-за снижения аппетита, прогрессирующее снижение фильтрационной функции почек, возраст-ассоциированное прогрессирующее снижение функции контринсулярных систем (в т. ч. бета-адренергических рецепторов) и наличие автономной диабетической нейропатии, нарушение техники инъекции инсулина из-за снижения зрения и по другим причинам [12]. Частые незначительные эпизоды гипогликемии, которые приводят к головокружению или слабости, могут увеличить вероятность падений и переломов, судорог, комы и снижения общего качества жизни [28]. Наиболее трудно контролировать режим приема препаратов, и именно для них даже легкие гипогликемии крайне опасны, т. к. они приводят к прогрессированию КН. Гипогликемии запускают каскад провоспалительных реакций и реологических изменений, которые являются ключевыми компонентами развития ишемии миокарда в уже «гликированном» миокарде, а также вызывают электрофизиологические изменения: укорочение интервала P-R, депрессию сегмента ST, сглаживание и уменьшение площади зубца T. Доказано, что пациенты с гипогликемией подвергаются повышенному риску безболевой ишемии миокарда [29]. Тяжелые гипогликемии увеличивают риск злокачественных желудочковых аритмий и смерти, вызывая удлинение интервала QT за счет снижения перфузии миокарда и гипокалиемии вследствие выброса катехоламинов [29, 30]. Во многих исследованиях было показано, что риски развития нежелательных сердечно-сосудистых событий (ССС), определяемых как смерть от СССР, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, достоверно были выше у пациентов с тяжелыми гипогликемиями [31–33].

Таким образом, в настоящее время ведущие диабетологические ассоциации солидарны в следующих положениях [2, 4, 9]:

- Одной из центральных задач при ведении пожилых пациентов служит минимизация риска гипогликемий, которые особенно нежелательны с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза, увеличения риска падений и переломов, негативного влияния на когнитивные функции.
- Снижение риска гипогликемии у пожилых пациентов с СД 2-го типа может быть достигнуто за счет:
 - Выбора менее жестких целевых значений гликемии.
 - Депрескрайбинга – замены препаратов с высоким риском гипогликемии (ПСМ, глиниды, инсулины) на более безопасные (ИДПП-4, ар ГПП-1, ИНГЛТ-2).
- Необходимо избегать «чрезмерного лечения» пожилых пациентов с СД 2-го типа, своевременно проводить деинтенсификацию схемы терапии как для снижения риска гипогликемий, так и повышения приверженности к терапии и предотвращения развития нежелательных реакций [34].

Собирательный образ «типичного» пожилого пациента с СД 2-го типа, живущего самостоятельно, представлен на рис. 2 [11–14]. Фенотип пациентов с СД 2-го типа, доля которых в домах престарелых составляет 11–36%, имеет ряд особенностей, в первую очередь большую распространенность и выраженность ГС [35].

● **Рисунок 2.** Собираательный образ «типичного» пожилого пациента с сахарным диабетом 2-го типа [9, 12, 36, 37]
 ● **Figure 2.** Collective image of a “typical” elderly patient with type 2 DM [9, 12, 36, 37]



ГС – гериатрические синдромы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КН – когнитивные нарушения, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей.

ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Результаты 3 крупных исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT) продемонстрировали, что механистический подход в интенсификации сахароснижающей терапии приводит к эпизодам тяжелой гипогликемии и более высокому риску сердечно-сосудистых событий и смерти [32, 38, 39] у пациентов с длительным стажем СД 2-го типа и АССЗ, что привело к пересмотру стратегии выбора целевых значений гликемического контроля у разных категорий пациентов с СД 2-го типа. Впервые в 2010 г. консенсусная группа ADA/EASD предложила индивидуализированный подход к выбору целей лечения для конкретного пациента с учетом его клинических характеристик (длительность СД, наличие АССЗ, тяжелых гипогликемий, ХБП), а также общей ожидаемой продолжительности жизни, возможностей и мотивации к обучению и самоконтролю, имеющихся ресурсов здравоохранения [40].

В настоящее время ведущие диабетологические ассоциации сходятся во мнении, что цели лечения должны быть индивидуализированы на основании совокупности множества физических, психических и социальных факторов. В связи с этим в разделах рекомендаций по ведению пожилых пациентов с СД 2-го типа особенно подчеркивается необходимость учитывать особенности функционального статуса пациента при выборе целевых значений гликемического контроля [2, 4].

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» цели лечения пожилых пациентов с СД 2-го типа устанавливаются на основании категории пациента по функциональному статусу: 1) функционально независимые; 2) функционально зависимые, включающие 3 подгруппы: 1) без синдрома старческой астении и деменции, 2) с синдромом старческой астении и/или деменции, 3) завершающий этап жизни – ожидаемая продолжительность жизни менее 6 мес. (табл. 1) [9].

Европейское эндокринологическое общество и Американская диабетическая ассоциация также предлагают разделять пациентов с СД 2-го типа на сходные по функциональному статусу подгруппы, акцентируя внимание на значимости профилактики острых событий, приводящих к ухудшению состояния этой когорты пациентов (табл. 2) [2, 4].

САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

В настоящее время в арсенале эндокринологов есть 8 классов сахароснижающих препаратов (ССП) для лечения пациентов с СД 2-го типа, и количество молекул в каждом классе ежегодно растет, в то время как исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности различных классов ССП у пациентов пожилого возраста, по-прежнему недостаточно [41]. При выборе того или иного ССП для пожилого пациента с СД 2-го типа необходимо учитывать как фенотип пациента, так и свойства пре-

● **Таблица 1.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c^{1,2} [9]

● **Table 1.** Algorithm for individualized selection of therapy goals by HbA1c^{1,2} [9]

Клинические характеристики/риски	Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
				Функционально независимые	Функционально зависимые		
					Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴		<6,5%	7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипогликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии		<7,0%	<7,5%	<8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

¹ Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

² Нормальный уровень в соответствии со стандартами ДССТ: до 6%.

³ ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

⁴ Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП СЗ–5, деменция.

парата: сахароснижающий потенциал, параметры безопасности, в т. ч. риск гипогликемических событий, влияние на минеральную плотность кости и задержку жидкости, возможное потенцирование мочевых инфекций, а также способ введения, кратность приема, наличие фиксированных комбинаций с другими ССП. Для лечения пожилых пациентов с СД 2-го типа рекомендовано использование препаратов с доказанным преимуществом в отношении развития ССС или, по крайней мере, не ухудшающих сердечно-сосудистый прогноз и низким риском гипогликемий. Еще один важный параметр, который необходимо учитывать при выборе ССП, – влияние на массу тела; у пациентов более молодого возраста зачастую предпочтительным являются препараты, способствующие снижению веса, в то время как для пожилых пациентов, особенно с саркопенией, снижение массы тела не только не показало преимуществ с точки зрения долгосрочных исходов, но может усугубить мышечную слабость [4].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4), также называемые глиптинами, применяются в лечении СД 2-го типа более 15 лет. Основной механизм действия заключается в ингибировании фермента ДПП-4, что приводит к увеличению периода полужизни глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида и в результате ведет к стимуляции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы по глюкозозависимому механизму с одновременным снижением секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы. В ходе многочисленных исследований было продемонстрировано улучшение показателей тощаковой и постпрандиальной гликемии и снижение уровня HbA1c при использовании ИДПП-4 в качестве монотерапии и/или в сочетании с различными сахароснижающими препаратами, включая инсулин [42]. Немаловажным являются плеiotропные эффекты ИДПП-4, в частности потенциальное препятствие развитию атеросклероза за счет противовоспалительной активности, улучшения эндотелиальной функции, влияния на метаболизм липидов [43]. В реальной клинической практике терапия ИДПП-4 была ассоциирована с меньшим риском раз-

вития АССЗ, чем терапия ПСМ. В 2-летнем наблюдательном исследовании, сравнивавшем добавление ИДПП-4 и ПСМ к терапии метформином, частота зарегистрированной гипогликемии у пациентов, получавших ИДПП-4, была в 5 раз ниже. Также было продемонстрировано снижение риска возникновения АССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) у пациентов, получавших ИДПП-4, по сравнению с пациентами, получавшими ПСМ [44]. Увеличение риска развития инсультов/ТИА было получено в проспективном наблюдательном исследовании в группе пациентов, получавших терапию метформином и ПСМ, по сравнению с группой пациентов, получавших терапию метформином и ИДПП-4 [45]. Важно отметить нейтральный эффект этого класса препаратов в отношении массы тела.

Вилдаглиптин является представителем ингибиторов ДПП-4, обладающим всеми свойствами этого класса препаратов. В исследовании INTERVAL, изучавшем монотерапию вилдаглиптином и его добавление к терапии метформином у пациентов с СД 2-го типа старше 75 лет, уровень HbA1c статистически значимо снизился на 0,9% в группе монотерапии и на 1,1% в группе комбинированной терапии с метформином [46]. Таким образом, у пациентов с СД 2-го типа пожилого возраста вилдаглиптин может применяться как при необходимости интенсификации сахароснижающей терапии, так и быть альтернативой метформину в качестве первой линии сахароснижающей терапии при непереносимости последнего или наличии противопоказаний. Эффективность и безопасность применения вилдаглиптина у пожилых пациентов с СД 2-го типа и ХБП была продемонстрирована в исследовании, включавшем 927 пациентов пожилого возраста с СД 2-го типа, получавших монотерапию вилдаглиптином в дозе 50–100 мг/сут. Важно отметить, что снижение HbA1c у пациентов с ХБП было сопоставимым, а частота нежелательных явлений не превышала таковую в группе пациентов с сохранной функцией почек [47].

В исследовании VERIFY, включавшем в т. ч. пациентов с СД 2-го типа в возрасте 65–70 лет, были продемонстриро-

● **Таблица 2.** Терапевтические подходы к ведению пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от их функционального статуса и ожидаемой продолжительности жизни (адаптировано из [2])

● **Table 2.** Therapeutic approaches to the management of elderly patients with type 2 DM depending on their functional status and life expectancy. (Adapted from 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [2])

Характеристика пациента	Целевые значения показателей углеводного обмена	Общие представления о рациональном ведении пациентов	Показания к упрощению схемы терапии	Показания к деинтенсификации терапии и депрескрайбину
Относительно здоровые пациенты • функционально активные • когнитивно сохранные • с небольшим количеством хорошо контролируемых сопутствующих заболеваний • (Группы 1–3 по CFS)	HbA1C 7,0–7,5%	• Большую часть времени пациенты способны придерживаться сложных схем терапии и регулярно контролировать гликемию; • Во время острых заболеваний может возрастать риск гипогликемических состояний, падений и переломов вследствие назначения дополнительных препаратов и ошибок в их дозировании.	• Рецидивирующие гипогликемии у пациентов на инсулинотерапии (даже при целевых значениях HbA1C); • Значительная вариабельность гликемии; • Снижение когнитивных функций после острого заболевания.	• Тяжелые или рецидивирующие гипогликемии у пациентов без инсулина; • Значительная вариабельность гликемии; • Очевидная полипрагмазия.
Умеренно-тяжелые пациенты • с выраженной коморбидностью ИЛИ • с функциональными ограничениями (21 балл по ADL) ИЛИ • с легкими/умеренными КН • (Группы 4–5 по CFS)	HbA1C < 8,0%	• Наличие сопутствующих заболеваний может повышать риск гипогликемии из-за сниженной способности пациента к самоконтролю; • Длительно действующие препараты предпочтительны, т.к. позволяют уменьшить кратность приема и упростить схему лечения.	• Рецидивирующие гипогликемии у пациентов на инсулинотерапии (даже при целевых значениях HbA1C); • Неспособность или неготовность пациента придерживаться рекомендованной схемы; • Ухудшения социального статуса (потеря опекуна, финансовые трудности, иные изменения жизненных обстоятельств).	• Тяжелые или рецидивирующие гипогликемии у пациентов без инсулина; • Значительная вариабельность гликемии; • Очевидная полипрагмазия.
Пациенты, временно находящиеся в медицинских организациях по поводу острого заболевания или на реабилитации	Гликемия в диапазоне 5,5–11,1 ммоль/л HbA1C не является необходимым параметром для контроля	• Основная цель – достижение значений гликемии для выздоровления, заживления ран, профилактика дегидратации и инфекционных осложнений; • Не у всех пациентов после острого заболевания к моменту выписки когнитивные функции восстанавливаются до исходных значений, что ограничивает способность к самоконтролю дома; • Необходимо понимать, какой уход пациент будет получать на постоянной основе.	• При интенсификации терапии на время острого заболевания в большинстве случаев после выздоровления рационально рассмотреть возврат на схему, применявшуюся до заболевания.	• Госпитализация по поводу острого заболевания привела к выраженной потере массы тела или анорексии, временному снижению когнитивных функций и/или функциональной зависимости от окружающих.
Тяжелые и ослабленные пациенты • постоянно проживающие в домах престарелых или иных учреждениях ИЛИ • с терминальными стадиями хронических заболеваний ИЛИ • с выраженными функциональными ограничениями ИЛИ • с выраженным КН • (Группы 6–8 по CFS)	Избегать гипогликемий и выраженной гипергликемии, проявляющейся симптомами	• Жесткий гликемический контроль не дает преимуществ в этой группе пациентов; • Необходимо избегать гипогликемических состояний; • Основная цель для пациентов – поддержание когнитивного статуса и функциональной активности.	• Желание пациента, находящегося на инсулинотерапии уменьшить количество инъекций или точек самоконтроля гликемии; • Нарушение режима питания, частые пропуски приемов пищи.	• Риск гипогликемии у пациентов без инсулина, обусловленный КН, депрессией, анорексией или нарушением режима питания; • Прием препаратов без очевидной пользы.
Терминальные пациенты • небольшая ожидаемая продолжительность жизни (Группа 9 по CFS)	Избегать гипогликемий и выраженной гипергликемии, проявляющейся симптомами	• Основная задача – избегать излишних вмешательств, способных причинить пациенту боль или дискомфорт; • Важную роль в оказании и поддержании качества жизни играют родственники и опекуны.	• Выраженный физический или психологический дискомфорт для пациента; • Сложность схемы для человека, который обеспечивает уход за пациентом.	• Прием препаратов без очевидной пользы в коррекции нежелательных симптомов или улучшения качества.

CFS – клиническая шкала старческой астении, HbA1C – гликированный гемоглобин, КН – когнитивные нарушения

ваны преимущества стартовой комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином для поддержания длительного устойчивого уровня гликемии в течение более 5 лет в сравнении со стратегией поэтапной интенсификации монотерапии [48]. Таким образом, у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, в т. ч. в пожилом возрасте, комбинированная терапия может быть альтернативой стратегии поэтапной интенсификации. Следует отметить, что иДПП-4, в т. ч. вилдаглиптин, доступны в виде фиксированных комбинаций с метформином в различных дозах, что делает прием препаратов более удобным и увеличивает приверженность терапии, тем самым повышая ее эффективность.

Следует также упомянуть о других классах ССП, характеризующихся низким риском гипогликемии, и их особенностях, которые следует учитывать при лечении пациентов пожилого возраста [9, 12, 27, 36, 37, 49].

Метформин – препарат первой линии терапии благодаря низкому риску гипогликемии, потенциальному кардиопротективному действию, нейтральному эффекту в отношении массы тела. Однако метформин лимитирован в применении снижением СКФ. Частым нежелательным явлением (НЯ) является диспепсия, что нежелательно для ослабленных пациентов и при наличии мальнотриции. Препарат нежелателен для пациентов с гипоксическими состояниями, а также его следует временно отменять после перенесенных ССС. В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности метформина в лечении умеренных КН; в то же время длительное применение препарата может приводить к В12-дефициту и опосредованно индуцировать нарушение когнитивных функций.

Агонисты рецепторов ГПП-1 обладают мощным сахароснижающим потенциалом, кардио- и нефропротективным действием. При применении в монотерапии риск гипогликемии минимален, тем не менее применение в составе комбинированной терапии увеличивает риски. Имеются данные в отношении положительного эффекта некоторых представителей класса в отношении когнитивных функций. Очевидными недостатками класса является инъекционная форма введения и высокая частота диспепсических явлений, а также высокая стоимость. «Положительный» эффект в отношении снижения массы тела может быть нежелательным, особенно для пациентов со старческой астенией.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) имеют низкий риск гипогликемий и эффективны в качестве как первичной, так и вторичной профилактики ССС. Положительный в общей популяции дополнительный гипотензивный эффект для пожилых пациентов может быть нежелательным ввиду риска развития гиповолемии и гипотензии (риск падений). Ввиду механизма действия имеется риск инфекций мочевыводящих путей, о чем необходимо помнить, особенно в контексте пациентов с недержанием мочи. Большинство представителей класса ограничены в применении у пациентов с ХБП С3b. Один из представителей класса (канаглифлозин) может приводить к снижению минеральной плотности костной ткани [50].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 В ЛЕЧЕНИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Пример 1.

Пациентка А., 70 лет, длительность СД 2-го типа – 9 лет. Жалобы на эпизоды легкой гипогликемии – 1–2 раза в неделю. ИМТ 27 кг/м². HbA1c 7,8%. Осложнения СД: нейропатия, дистальный тип, ХБП С3аА1, цереброваскулярная болезнь: ТИА. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия. Когнитивный статус – 28 баллов по шкале MMSE (норма). Функциональный статус – независима. Живет с мужем. Терапия: комбинированный препарат глибенкламид/метформин 1,75/500 мг 1 таблетка 2 раза в день, лизиноприл 10 мг 2 раза в день, аторвастатин 20 мг и аспирин 100 мг.

Формально уровень HbA1c 7,8% находится в целевом диапазоне, вместе с тем у пациентки регистрируются частые гипогликемии, что увеличивает риск повторных ССС, падений, а также снижения когнитивных функций. Кроме того, глибенкламид противопоказан при ХБП, начиная со стадии С3а и в целом не рекомендован для применения у пожилых пациентов. Оптимальным терапевтическим решением будет отмена препарата из группы сульфонилмочевины и добавление к терапии препарата из группы иДПП-4 с продолжением приема препаратов в виде фиксированной комбинации, например, вилдаглиптин/метформин 50/1000 мг утром.

Пример 2.

Пациент Ф., 65 лет, сахарный диабет 2-го типа диагностирован 2 нед. назад при обследовании в ведомственном санатории во время ежегодного отпуска: ИМТ 34 кг/м², HbA1c 8,8%, СКФ 72 мл/мин/1,73 м². Осложнения СД: нейропатия, дистальный тип. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение 1-й степени, аденома предстательной железы. Когнитивный статус – 30 баллов по шкале MMSE (норма). Функциональный статус – независим. Продолжает работать. Терапия на момент консультации: метформин 1000 мг на ночь, лозартан 50 мг 2 раза в день, индапамид 1,5 мг утром, доксазозин 2 мг 2 раза в день, аторвастатин 10 мг.

Целевой уровень HbA1c для этого пациента составляет 7–7,5%, в связи с чем целесообразно назначение не моно-, а комбинированной сахароснижающей терапии. Дозу метформина необходимо увеличить до 2000 мг/сут, разделив на 2 приема – по 1000 мг 2 раза в день. Учитывая наличие ожирения и отсутствие данных в пользу саркопении, в качестве второго препарата рационально рассмотреть добавление арГПП-1, однако пациент категорически отказывается от проведения инъекционной терапии, в связи с чем рекомендовано назначение препарата из группы иДПП-4, например вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день. Учитывая полипрагмазию, для увеличения приверженности лечению целесообразно рекомендовать пациенту принимать препарат в виде

фиксированной комбинации вилдаглиптин/метформин 50/1000 мг 2 раза в день.

Пример 3.

Пациент М., 69 лет, длительность СД 2-го типа – 8 лет, получал терапию метформином 2000 мг в день и глимеипридом 4 мг утром. Два года назад перенес острый инфаркт миокарда, в последующем стентирование коронарных артерий, после чего глимеиприд заменен на дапаглифлозин 10 мг утром. ИМТ 33 кг/м², HbA1c 8,9%. Осложнения СД: непролиферативная ретинопатия, нефропатия, ХБП С2А2, нейропатия, дистальный тип, ИБС, постинфарктный кардиосклероз, состояние после стентирования коронарных артерий, ХСН 2 ФК. Сопутствующие заболевания: постоянная форма фибрилляции предсердий, артериальная гипертензия, дислипидемия, двусторонний коксартроз тазобедренных суставов. Когнитивный статус – 28 баллов по шкале MMSE (норма). Функциональный статус – независим, несмотря на умеренное ограничение физической активности вследствие коксартроза. Терапия на момент консультации: метформин 1000 мг 2 раза в день, дапаглифлозин 10 мг утром, лозартан/гидрохлортиазид 50 мг/12,5 мг утром, бисопролол 5 мг утром, розувастатин 20 мг на ночь, ривароксабан 20 мг утром.

Целевой уровень HbA1c для этого пациента составляет 7,5–8%, таким образом, комбинированная сахароснижающая терапия, которую получает пациент, требует интенсификации. Учитывая наличие ИБС (ОИМ в сочетании со стентированием коронарных артерий), целесообразно добавление к терапии препарата с низким риском гипогликемических событий, к которым относятся препараты класса иДПП-4. Пациенту может быть рекомендован переход на фиксированную комбинацию метформина с вилдаглиптином 50/1000 мг 2 раза в сутки и продолжение терапии дапаглифлозином.

Пример 4.

Пациентка С., 81 год, наблюдается по поводу СД 2-го типа более 15 лет. Последние 2 года находится на базис-болюсной инсулинотерапии (инсулин гларгин 22 Ед утром и инсулин ультракороткого действия по 6–8 Ед 3 раза в день), которая была подобрана в терапевтическом стационаре, где пациентка находилась по поводу пневмонии. Инъекции осуществляет сама, подсчетом ХЕ не владеет, техника инъекции нарушена: снижение зрения, тремор рук и редкая смена игл. Иногда забывает, выполнила ли инъекцию. Часто пропускает приемы пищи из-за снижения аппетита. Эпизодически отмечает состояния, похожие на гипо-

гликемии, во время которых контроль гликемии не осуществляет. HbA1c 7,2%. Осложнения СД: нейропатия, дистальный тип, непролиферативная ретинопатия, ХБП С3bA2. Зафиксированных ССЗ нет. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, дислипидемия, мочекаменная болезнь, болезнь Паркинсона. Сопутствующая терапия: лозартан 50 мг 1 р/сут, леводопа 3 мг/сут. Когнитивный статус: деменция легкой степени (24 балла по MMSE). Проживает одна, однако функционально зависима: находится под патронажем социального работника, сама практически не выходит из дома. Учитывая когнитивные нарушения, в качестве целевого уровня HbA1c следует выбрать диапазон 8,0–8,5%, при этом акцент в терапии должен быть сделан на уменьшении риска гипогликемических состояний. Для повышения безопасности терапии рационально рассмотреть депрескрайбинг: отмену ИУКД с добавлением ССП, влияющего на прандиальную гликемию, с минимальным риском гипогликемии, при этом нелIMITированным снижением СКФ. Оптимальным выбором будет представитель иДПП-4 с однократным приемом (вилдаглиптин 50 мг или линаглиптин 5 мг). Также необходимо рекомендовать по возможности ведение дневника самоконтроля, в котором бы пациентка отмечала факт введения инсулина гларгина и приема препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пожилый возраст – отдельная глава в истории жизни человека, в которой он нередко становится уязвимым вследствие развития гериатрических синдромов и ухудшения течения уже имеющихся заболеваний. Принимая во внимание гетерогенность пожилых пациентов с СД 2-го типа, при выборе целей лечения и схемы сахароснижающей терапии необходим тщательно продуманный персонализированный подход, учитывающий наличие осложнений СД и сопутствующих заболеваний, функциональный статус, ожидаемую продолжительность жизни, преимущества и риски для каждого пациента. ССП для лечения СД 2-го типа в пожилом возрасте должны обладать низким риском гипогликемии, быть безопасными с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза, не зависеть от СКФ, а также быть удобны в применении. Ингибиторы ДПП-4 являются классом ССП, который отвечает этим требованиям и может безопасно применяться у большинства пожилых пациентов с СД 2-го типа.



Поступила / Received 28.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2021
Принята в печать / Accepted 25.03.2021

Список литературы

1. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астенция». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
2. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1 Suppl.):S168–S179. doi: 10.2337/dc21-S012.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144–159. doi: 10.14341/DM9686.
4. LeRoith D., Biessels G.J., Braithwaite S.S., Casanueva F.F., Draznin B., Halter J.B. et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5): 1520–1574. doi: 10.1210/je.2019-00198.
5. Yakaryılmaz F.D., Öztürk Z.A. Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Elderly. *World J Diabetes*. 2017;8(6):278–285. doi: 10.4239/wjcd.v8.i6.278.

6. Kim K.S., Park S.W., Cho Y.W., Kim S.K. Higher Prevalence and Progression Rate of Chronic Kidney Disease in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2018;42(3):224–232. doi: 10.4093/dmj.2017.0065.
7. Jitraknatee J., Ruengorn C., Nochaiwong S. Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in Primary Care Practice. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–10. doi: 10.1038/s41598-020-63443-4.
8. Russo G.T., De Cosmo S., Viazzi F., Mirijello A., Ceriello A., Guida P. et al. Diabetic Kidney Disease in the Elderly: Prevalence and Clinical Correlates. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):1–11. doi: 10.1186/s12877-018-0732-4.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1 Suppl):1–144. doi: 10.14341/DM22151.
10. Bauduceau B., Le Floch J.P., Halimi S., Verry C., Doucet J. Cardiovascular Complications over 5 Years and Their Association with Survival in the GERODIAB Cohort of Elderly FRENCH Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):156–162. doi: 10.2337/dc17-1437.
11. Scherthaner G., Scherthaner-Reiter M.H. Diabetes in the Older Patient: Heterogeneity Requires Individualisation of Therapeutic Strategies. *Diabetologia*. 2018;61(7):1503–1516. doi: 10.1007/s00125-018-4547-9.
12. Longo M., Bellastella G., Maiorino M.I., Meier J.J., Esposito K., Giugliano D. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:45. doi: 10.3389/fendo.2019.00045.
13. McCoy R.G., Lipska K.J., Yao X., Ross J.S., Montori V.M., Shah N.D. Intensive Treatment and Severe Hypoglycemia among Adults with Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med*. 2016;176(7):969–978. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2275.
14. Zeyfang A., Patzelt-Bath A. Importance of Geriatric Syndromes in Older Patients with Diabetes with de novo Insulin Treatment: The VEGAS Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2(1):73–79. doi: 10.1007/s40801-015-0014-9.
15. Ates Bulut E., Soysal P., Isik A.T. Frequency and Coincidence of Geriatric Syndromes According to Age Groups: Single-Center Experience in Turkey between 2013 and 2017. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1899–1905. doi: 10.2147/CIA.S180281.
16. Gupta D., Kaur G., Gupta J.A. Geriatric Syndromes. In: *Progress in Medicine 2016 (Medicine Update 2016)*. Vol. 26. New Delhi: Jaypee Brothers; 2016, pp. 1753–1758.
17. Ткачева О.Н., Фролова Е.В., Яхно Н.Н. *Гериатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 608 с.
18. Lewandowicz A., Skowronek P., Maksymiuk-Ktos A., Piątkiewicz P. The Giant Geriatric Syndromes Are Intensified by Diabetic Complications. *Gerontol Geriatr Med*. 2018;4:2333721418817396. doi: 10.1177/2333721418817396.
19. Сычев Д.А. Полипрагмация в клинической практике: проблема и решения. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016. 249 с. Режим доступа: <http://irbis.mapo.ru/UploadsFilesForIrbis/d5d7f99fb18dc53a8f26f79dc33f17a.pdf>.
20. Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., Ильина Е.С. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):76–81. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-2/potentsialno-nerekomendovannye-lekarstvennye-sredstva-dlya-patsientov-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta-stop-start-kriterii/?en=1>.
21. Pham C.B., Dickman R.L. Minimizing Adverse Drug Events in Older Patients. *Am Fam Physician*. 2007;76(12):1837–1844. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18217523/>.
22. Fixen D.R. 2019 AGS Beers Criteria for Older Adults. *Pharmacy Today*. 2019;25(11):42–54. doi: 10.1016/j.ptdy.2019.10.022.
23. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., O'Connor M.N., Ryan C., Gallagher P. STOPP/START Criteria for Potentially Inappropriate Prescribing in Older People: Version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–218. doi: 10.1093/ageing/afu145.
24. Lipska K.J., Ross J.S., Miao Y., Shah N.D., Lee S.J., Steinman M.A. Potential Overtreatment of Diabetes Mellitus in Older Adults with Tight Glycemic Control. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):356–362. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7345.
25. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В., Краснов П.С., Кочетков А.И., Переверзев А.П. Депрескрайбинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(3):62–67. doi: 10.32756/0869-5490-2019-3-62-67.
26. Reeve E., Denig P., Hilmer S.N., Ter Meulen R. The Ethics of Deprescribing in Older Adults. *J Bioeth Inq*. 2016;15(4):581–590. doi: 10.1007/s11673-016-9736-y.
27. Farrell B., Black C., Thompson W., McCarthy L., Rojas-Fernandez C., Lochnan H. et al. Deprescribing Antihyperglycemic Agents in Older Persons: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(11):832–843. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685444/>.
28. Ligthelm R.J., Kaiser M., Vora J., Yale J.F. Insulin Use in Elderly Adults: Risk of Hypoglycemia and Strategies for Care. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1564–1570. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04055.x.
29. Snell-Bergeon J.K., Wadwa R.P. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14 (Suppl.):S51–S58. doi: 10.1089/dia.2012.0031.
30. Goto A., Arah O.A., Goto M., Terauchi Y., Noda M. Severe Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis with Bias Analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533.
31. Heller S.R., Bergenstal R.M., White W.B., Kupfer S., Bakris G.L., Cushman W.C. et al. Relationship of Glycated Haemoglobin and Reported Hypoglycaemia to Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndrome Events: The EXAMINE Trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(5):664–671. doi: 10.1111/dom.12871.
32. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
33. Hanefeld M., Monnier L., Schnell O., Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):187–201. doi: 10.1007/s13300-016-0153-3.
34. Seidu S., Kunutsor S.K., Topsever P., Hambling C.E., Cos F.X., Khunti K. Deintensification in Older Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Approaches, Rates and Outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(7):1668–1679. doi: 10.1111/dom.13724.
35. Haas L.B. Special Considerations for Older Adults with Diabetes Residing in Skilled Nursing Facilities. *Diabetes Spectr*. 2014;27(1):37–43. doi: 10.2337/diaspect.27.1.37.
36. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Исаков М.А., Древалев А.В. Структура сахароснижающей терапии в особых группах пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на основании данных регистра Московской области. *Сахарный диабет*. 2019;22(3):206–216. doi: 10.14341/DM10084.
37. Yamamoto-Honda R., Takahashi Y., Mori Y., Yamashita S., Yoshida Y., Kawazu S. et al. Changes in Antidiabetic Drug Prescription and Glycemic Control Trends in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus from 2005–2013: An Analysis of the National Center Diabetes Database (NCDD-03). *Intern Med*. 2018;57(9):1229–1240. doi: 10.2169/internalmedicine.9481-17.
38. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D. et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
39. Heller S.R. A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2009;32 (Suppl.):S357–S361. doi: 10.2337/dc09-S339.
40. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33 (Suppl.):S11–S61. doi: 10.2337/dc10-S011.
41. Black C.D., Thompson W., Welch V., McCarthy L., Rojas-Fernandez C., Lochnan H. et al. Lack of Evidence to Guide Deprescribing of Antihyperglycemics: A Systematic Review. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):23–31. doi: 10.1007/s13300-016-0220-945.
42. Bohannon N. Overview of the Glipitin Class (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors) in Clinical Practice. *Postgrad Med*. 2009;121(1):40–45. doi: 10.3810/pgm.2009.01.1953.
43. Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(25):24–48. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48.
44. Rathmann W., Kostev K., Gruenberger J.B., Dworak M., Bader G., Giani G. Treatment Persistence, Hypoglycaemia and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Patients with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sulphonylureas: A Primary Care Database Analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(1):55–61. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x.
45. Gitt A.K., Bramlage P., Binz C., Krekler M., Deeg E., Tschöpe D. Prognostic Implications of DPP-4 Inhibitor vs. Sulphonylurea Use on Top of Metformin in a Real World Setting – Results of the 1 Year Follow-Up of the Prospective DiaRegis Registry. *Int J Clin Pract*. 2013;67(10):1005–1014. doi: 10.1111/ijcp.12179.
46. Strain W.D., Lukashevich V., Kothny W., Hoellinger M.J., Paldanius P.M. Individualised Treatment Targets for Elderly Patients with Type 2 Diabetes Using Vildagliptin Add-On or Lone Therapy (INTERVAL): A 24 Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Lancet*. 2013;382(9890):409–416. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60995-2.
47. Russo E., Penno G., Del Prato S. Managing Diabetic Patients with Moderate or Severe Renal Impairment Using DPP-4 Inhibitors: Focus on Vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:161–170. doi: 10.2147/DMSO.S28951.
48. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., Chiang Y.T., Stumvoll M., Del Prato S. Glycaemic Durability of an Early Combination Therapy with Vildagliptin and Metformin versus Sequential Metformin Monotherapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes (VERIFY): A 5-Year, Multicentre, Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
49. Krishnaswami A., Steinman M.A., Goyal P., Zullo A.R., Anderson T.S., Birtcher K.K. et al. Geriatric Cardiology Section Leadership Council, American College of Cardiology. Deprescribing in Older Adults with Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(20):2584–2595. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.467.53.
50. Watts N.B., Bilezikian J.P., Usiskin K., Edwards R., Desai M., Law G. et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):157–166. doi: 10.1210/jc.2015-3167.

1. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M. et al. Clinical Guidelines on Frailty. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1): 11–46. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
2. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1 Suppl.):S168–S179. doi: 10.2337/dc21-S012.
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes Mellitus in Russian Federation: Prevalence, Morbidity, Mortality, Parameters of Glycaemic Control and Structure of Glucose Lowering Therapy According to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144–159. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9686.
4. LeRoith D., Biessels G.J., Braithwaite S.S., Casanueva F.F., Draznin B., Halter J.B. et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1520–1574. doi: 10.1210/je.2019-00198.
5. Yakaryilmaz F.D., Öztürk Z.A. Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Elderly. *World J Diabetes*. 2017;8(6):278–285. doi: 10.4239/wjdv8.i6.278.
6. Kim K.S., Park S.W., Cho Y.W., Kim S.K. Higher Prevalence and Progression Rate of Chronic Kidney Disease in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2018;42(3):224–232. doi: 10.4093/dmj.2017.0065.
7. Jitraknatee J., Ruengorn C., Nochaiwong S. Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in Primary Care Practice. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–10. doi: 10.1038/s41598-020-63443-4.
8. Russo G.T., De Cosmo S., Viazzi F., Mirijello A., Ceriello A., Guida P. et al. Diabetic Kidney Disease in the Elderly: Prevalence and Clinical Correlates. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):1–11. doi: 10.1186/s12877-018-0732-4.
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th edition. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1 Suppl.):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
10. Bauduceau B., Le Floch J.P., Halimi S., Verry C., Doucet J. Cardiovascular Complications over 5 Years and Their Association with Survival in the GERODIAB Cohort of Elderly FRENCH Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):156–162. doi: 10.2337/dc17-1437.
11. Scherthamer G., Scherthamer-Reiter M.H. Diabetes in the Older Patient: Heterogeneity Requires Individualisation of Therapeutic Strategies. *Diabetologia*. 2018;61(7):1503–1516. doi: 10.1007/s00125-018-4547-9.
12. Longo M., Bellastella G., Maiorino M.I., Meier J.J., Esposito K., Giugliano D. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:45. doi: 10.3389/fendo.2019.00045.
13. McCoy R.G., Lipska K.J., Yao X., Ross J.S., Montori V.M., Shah N.D. Intensive Treatment and Severe Hypoglycemia among Adults with Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med*. 2016;176(7):969–978. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2275.
14. Zeyfang A., Patzelt-Bath A. Importance of Geriatric Syndromes in Older Patients with Diabetes with de novo Insulin Treatment: The VEGAS Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2(1):73–79. doi: 10.1007/s40801-015-0014-9.
15. Ates Bulut E., Soysal P., Isik A.T. Frequency and Coincidence of Geriatric Syndromes According to Age Groups: Single-Center Experience in Turkey between 2013 and 2017. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1899–1905. doi: 10.2147/CIA.S180281.
16. Gupta D., Kaur G., Gupta J.A. Geriatric Syndromes. In: *Progress in Medicine 2016 (Medicine Update 2016)*. Vol. 26. New Delhi: Jaypee Brothers; 2016, pp. 1753–1758.
17. Tkacheva O.N., Frolova E.V., Yakhno N.N. *Geriatrics. National Guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 608 p. (In Russ.).
18. Lewandowicz A., Skowronek P., Maksymiuk-Kłós A., Piątkiewicz P. The Giant Geriatric Syndromes Are Intensified by Diabetic Complications. *Gerontol Geriatr Med*. 2018;4:2333721418817396. doi: 10.1177/2333721418817396.
19. Sychev D.A. *Polypharmacy in Clinical Practice: Problem and Solutions: A Study Guide*. Moscow: GBOU DPO RMAPO; 2016. 249 p. Available at: <http://irbis.rmapo.ru/UploadsFilesForIrbis/d5d7f99fb18dc53a8f26f79dc-33f17a.pdf>. (In Russ.).
20. Sychev D.A., Bordovskiy S.P., Danilina K.S., Ilyina E.S. Inappropriate Prescribing in Older People: STOPP/START Criteria. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(2):76–81. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-2/potentsialno-nerekomendovannyye-lekarstvennyye-sredstva-dlya-patsientov-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta-stop-start-kriterii?en=1>.
21. Pham C.B., Dickman R.L. Minimizing Adverse Drug Events in Older Patients. *Am Fam Physician*. 2007;76(12):1837–1844. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18217523/>.
22. Fixen D.R. 2019 AGS Beers Criteria for Older Adults. *Pharmacy Today*. 2019;25(11):42–54. doi: 10.1016/j.ptdy.2019.10.022.
23. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., O'Connor M.N., Ryan C., Gallagher P. STOPP/START Criteria for Potentially Inappropriate Prescribing in Older People: Version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–218. doi: 10.1093/ageing/afu145.
24. Lipska K.J., Ross J.S., Miao Y., Shah N.D., Lee S.J., Steinman M.A. Potential Overtreatment of Diabetes Mellitus in Older Adults with Tight Glycemic Control. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):356–362. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7345.
25. Tkacheva O.N., Ostroumova O.D., Kotovskaya Y.V., Krasnov G.S., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P. Deprescribing of Glucose-Lowering Medications in the Elderly. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(3):62–67. (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2019-3-62-67.
26. Reeve E., Denig P., Hilmer S.N., Ter Meulen R. The Ethics of Deprescribing in Older Adults. *J Bioeth Inq*. 2016;13(4):581–590. doi: 10.1007/s11673-016-9736-y.
27. Farrell B., Black C., Thompson W., McCarthy L., Rojas-Fernandez C., Lochnan H. et al. Deprescribing Antihyperglycemic Agents in Older Persons: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(11):832–843. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685444/>.
28. Ligthelm R.J., Kaiser M., Vora J., Yale J.F. Insulin Use in Elderly Adults: Risk of Hypoglycemia and Strategies for Care. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1564–1570. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04055.x.
29. Snell-Bergeon J.K., Wadwa R.P. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(Suppl.):S51–S58. doi: 10.1089/dia.2012.0031.
30. Goto A., Arah O.A., Goto M., Terauchi Y., Noda M. Severe Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis with Bias Analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533.
31. Heller S.R., Bergenstal R.M., White W.B., Kupfer S., Bakris G.L., Cushman W.C. et al. Relationship of Glycated Haemoglobin and Reported Hypoglycaemia to Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndrome Events: The EXAMINE Trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(5):664–671. doi: 10.1111/dom.12871.
32. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
33. Hanefeld M., Monnier L., Schnell O., Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Larginine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIn and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):187–201. doi: 10.1007/s13300-016-0153-3.
34. Seidu S., Kunutsor S.K., Topsever P., Hambling C.E., Cos F.X., Khunti K. Deintensification in Older Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Approaches, Rates and Outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(7):1668–1679. doi: 10.1111/dom.13724.
35. Haas L.B. Special Considerations for Older Adults with Diabetes Residing in Skilled Nursing Facilities. *Diabetes Spectr*. 2014;27(1):37–43. doi: 10.2337/diaspect.27.1.37.
36. Misnikova I.V., Kovaleva Y.A., Isakov M., Dreval A.V. The Glucose-Lowering Therapy Structure in Special Groups of Type 2 Diabetes Mellitus Patients Based on Data from the Moscow Region Register. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):206–216. (In Russ.) doi: 10.14341/DM10084.
37. Yamamoto-Honda R., Takahashi Y., Mori Y., Yamashita S., Yoshida Y., Kawazu S. et al. Changes in Antidiabetic Drug Prescription and Glycemic Control Trends in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus from 2005–2013: An Analysis of the National Center Diabetes Database (NCDD-03). *Intern Med*. 2018;57(9):1229–1240. doi: 10.2169/internalmedicine.9481-17.
38. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D. et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
39. Heller S.R. A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2009; (32 Suppl.):S357–S361. doi: 10.2337/dc09-S339.
40. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;(33 Suppl.):S11–S61. doi: 10.2337/dc10-S011.
41. Black C.D., Thompson W., Welch V., McCarthy L., Rojas-Fernandez C., Lochnan H. et al. Lack of Evidence to Guide Deprescribing of Antihyperglycemics: A Systematic Review. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):23–31. doi: 10.1007/s13300-016-0220-945.
42. Bohannon N. Overview of the Gliptin Class (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors) in Clinical Practice. *Postgrad Med*. 2009;121(1):40–45. doi: 10.3810/pgm.2009.01.1953.
43. Sidorov A.V. Clinical Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Comparative Review. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(25):24–48. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48.
44. Rathmann W., Kostev K., Gruenberger J.B., Dworak M., Bader G., Giani G. Treatment Persistence, Hypoglycaemia and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Patients with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sulphonylureas: A Primary Care Database Analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(1):55–61. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x.
45. Gitt A.K., Bramlage P., Binz C., Krekler M., Deeg E., Tschöpe D. Prognostic Implications of DPP-4 Inhibitor vs. Sulphonylurea Use on Top of Metformin in a Real World Setting – Results of the 1 Year Follow-Up of the Prospective

- DiaRegis Registry. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):1005–1014. doi: 10.1111/ijcp.12179.
46. Strain W.D., Lukashevich V., Kothny W., Hoellinger M.J., Paldanius P.M. Individualised Treatment Targets for Elderly Patients with Type 2 Diabetes Using Vildagliptin Add-On or Lone Therapy (INTERVAL): A 24 Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Lancet.* 2013;382(9890):409–416. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60995-2.
 47. Russo E., Penno G., Del Prato S. Managing Diabetic Patients with Moderate or Severe Renal Impairment Using DPP-4 Inhibitors: Focus on Vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:161–170. doi: 10.2147/DMSO.S28951.
 48. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., Chiang Y.T., Stumvoll M., Del Prato S. Glycaemic Durability of an Early Combination Therapy with Vildagliptin and Metformin versus Sequential Metformin Monotherapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes (VERIFY): A 5-Year, Multicentre, Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
 49. Krishnaswami A., Steinman M.A., Goyal P., Zullo A.R., Anderson T.S., Birtcher K.K. et al. Geriatric Cardiology Section Leadership Council, American College of Cardiology. Deprescribing in Older Adults with Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(20):2584–2595. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.46753.
 50. Watts N.B., Bilezikian J.P., Usiskin K., Edwards R., Desai M., Law G. et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):157–166. doi: 10.1210/enc.2015-3167.

Информация об авторах:

Глинкина Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры, врач-эндокринолог, кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; ORCID: 0000-0001-8505-5526; SPIN-код: 2731-2400; irina_glinkina@rambler.ru

Шыман Аида Сериковна, врач-эндокринолог, аспирант, кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-1276-007X; aida.shyman@gmail.com

Балашова Анастасия Владимировна, врач-эндокринолог, аспирант, кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-0809-0787; nasta6koklina@mail.ru

Одерий Анна Викторовна, врач-эндокринолог, аспирант, кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-1756-1950; anya.oderij2112@gmail.com

Хан Станислав Аскольдович, врач-эндокринолог, аспирант, кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; khstas1994@gmail.com

Рунова Гюзель Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, врач-эндокринолог; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-2144-8595; SPIN-код: 3639-6932

Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, врач-эндокринолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-1500-1586; SPIN-код: 3705-8599; tanmorgun@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, врач-эндокринолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-3026-6315; SPIN код: 6825-8417; walfad@mail.ru

Information about the authors:

Irina V. Glinkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Endocrinologist, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; ORCID: 0000-0001-8505-5526; irina_glinkina@rambler.ru

Anastasia V. Balashova, Endocrinologist, Graduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; ORCID: 0000-0003-0809-0787; nasta6koklina@mail.ru

Aida S. Shyman, Endocrinologist, Graduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; ORCID: 0000-0002-1276-007X; aida.shyman@gmail.com

Anna V. Oderij, Endocrinologist, Graduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; ORCID: 0000-0002-1756-1950; anya.oderij2112@gmail.com

Stanislav A. Khan, Endocrinologist, Graduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; khstas1994@gmail.com

Gyuzel E. Runova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; ORCID: 0000-0003-2144-8595

Tatyana B. Morgunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; ORCID: 0000-0003-1500-1586; tanmorgun@mail.ru

Valentin V. Fadeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chair of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; ORCID: 0000-0002-3026-6315; walfad@mail.ru

Параллели особенностей инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения

А.Б. Земляной¹, ORCID: 0000-0002-5438-0075, ales9@bk.ru

Т.А. Зеленина², ORCID: 0000-0001-6208-0972, tzelenina@mail.ru

В.В. Салухов², ORCID: 0000-0003-1851-0941, vlasaluk@yandex.ru

¹ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Продолжительно существующие язвенные дефекты у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) подвержены реинфицированию, персистенции первичной и присоединившейся внутрибольничной инфекции, а возбудителями инфекционного процесса зачастую оказываются полирезистентные микроорганизмы (ПРМ).

Цель. Сравнить частоту встречаемости и видовые особенности микрофлоры у больных с гнойно-некротическими формами СДС на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 62 больных сахарным диабетом (группа 1) с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении, а также 102 больных (группа 2), проходивших амбулаторное лечение в связи с наличием послеоперационных ран. Пациентам группы 1 биопсия послеоперационных ран с последующим определением видового состава возбудителей и чувствительности к антибактериальным препаратам выполнялась сразу после операции и на 14-й день пребывания в стационаре, в группе 2 микробиологическое обследование проводили в случае клинических признаков воспаления.

Результаты и обсуждение. Тяжелый инфекционный процесс в обеих группах был сопряжен с ассоциациями микроорганизмов. У пациентов с острым инфекционным процессом в начале стационарного лечения (1-я группа) преобладали Гр (+) микроорганизмы, тогда как на 14-й день стационарного лечения и при хроническом инфекционном процессе (2-я группа) соотношения между Гр (+) и Гр (-) микроорганизмами были равными. Отмечена высокая суммарная частота выделения неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов среди Гр (-) бактерий при инфекционных осложнениях СДС как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения.

Заключение. На стационарном этапе лечения Гр (+) микроорганизмы существенно преобладают (*Staphylococcus aureus*) над Гр (-). При продолжительном некупированном инфекционном процессе частота встречаемости становится одинаковой. Высокая частота выделения *Enterobacterales* с увеличением продолжительности инфекционного процесса делает эту группу микроорганизмов столь же значимой, как и *Staphylococcaceae* в осложненном течении СДС. Участие в инфекционном процессе поливалентного микробного спектра возбудителей существенным образом снижает эффективность лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, полирезистентные микроорганизмы, послеоперационные раны, заживление

Для цитирования: Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В. Параллели особенностей инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. *Медицинский совет*. 2021;(7):68–76. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-68-76.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Parallels of infections of diabetic foot syndrome at inpatient and outpatient stages of treatment

Aleksandr B. Zemlianoi¹, ORCID: 0000-0002-5438-0075, ales9@bk.ru

Tatiana A. Zelenina², ORCID: 0000-0001-6208-0972, tzelenina@mail.ru

Vladimir V. Salukhov², ORCID: 0000-0003-1851-0941, vlasaluk@yandex.ru

¹ Pirogov National Medical-Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. Long-lasting ulcerative defects in patients with diabetic foot syndrome (DFS) are prone to reinfection, persistence of primary and hospital-acquired infection, and the infectious process is often caused by multidrug-resistant organisms (MDRO). **Aim of the study:** to compare the prevalence and specific characteristics of the severe diabetic foot infection pathogens during the inpatient and outpatient stages of treatment.

Materials and methods. We included 62 type 2 diabetic inpatients (group 1) with severe foot infection and 102 diabetic foot outpatients (group 2) with postoperative wounds, who had been operated on and discharged from the hospital, in to the study.

Cultures were obtained after surgery interventions immediately and on 14 days of hospitalization in group 1 of patients and in group 2 of patients with clinical signs of infection. Microbe species and resistant of pathogens to antibiotic were assessed.

Results and discussion. Severe infection connected with polymicrobe pathogens in both groups of patients. However, the prevalence of Gram-positive and Gram-negative bacilli was different. The most frequently isolated pathogens were Gram-positive bacteria in the wound samples of group 1 of patients with acute infection obtained after surgery interventions immediately. In the wound cultures of group 1 on 14 day of hospitalization and group 2 the prevalence of Gram-positive and Gram-negative bacilli was the same. It should be noted that there is still a high total frequency of isolation of non-fermenting Gram-negative bacilli among Gram-negative pathogens in complicated diabetic foot infection both at the inpatient and outpatient stages of treatment.

Conclusion. The great finding of the study is the identification of a parallel of the same prevalence of Gram-positive and Gram-negative pathogens in a prolonged infection at the inpatient and outpatient stages of treatment. The role of Enterobacterales increased with duration of infection. The prevalence of multidrug resistant Enterobacterales makes this group of microorganisms as important as Staphylococcaceae in the complicated course of the infectious process. Polyvalent microbial spectrum of pathogens significantly reduces the effectiveness of treatment.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, multidrug resistant microorganisms, postoperative wounds healing

For citation: Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V. Parallels of infections of diabetic foot syndrome at inpatient and outpatient stages of treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):68–76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-68-76.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) возрастает ежегодно во всем мире [1, 2]. Это сопряжено с увеличением частоты встречаемости синдрома диабетической стопы (СДС) [2–4]. Особое значение имеет тот факт, что инфекционные осложнения СДС остаются наиболее значимыми осложнениями СД, во многих случаях приводящие к ампутациям нижних конечностей больных [4–6].

Библиографический анализ крупных исследований за последние 10 лет показал, что инфекционные осложнения СДС находятся в числе самых частых тем публикаций [6–9].

Инфекционные осложнения СДС ассоциированы с наиболее тяжелым течением заболевания, требующим частых посещений медицинских учреждений, госпитализаций, ежедневного ухода за ранами (язвами), антимикробной терапии, хирургических вмешательств, что сопровождается высокими расходами на медицинское обслуживание и большим риском неблагоприятного исхода [4–6].

В проспективном исследовании 2018 г. M. Ndosi et al. отмечено, что среди включенных в исследование пациентов по итогам одного года лечения язва зажила только у 46% пациентов (и позднее у 10% из них она рецидивировала), в то время как 15% умерли, а 17% потребовалась ампутация нижней конечности [9, 10].

Язвы у больных СД являются предвестниками ампутации и/или летального исхода. Поэтому необходимо приложить все усилия для их предотвращения. Фактически около 75% пациентов с СД, подвергающихся ампутации нижней конечности, имели язвы стопы в качестве основной причины развития гнойно-некротического осложнения СДС [11–13].

Трехлетняя смертность у больных СД и длительно незаживающей язвой увеличивается с 13% до 28%. После ампутации нижней конечности пятилетняя летальность возрастает до 70% [14–16].

Видовой спектр микроорганизмов, участвующих в развитии инфекционных осложнений СДС, зависит от многих факторов: формы СДС, длительности течения раневого процесса, глубины поражения, наличия предшествующего лечения антибиотиками, – и требует всестороннего изучения [17, 18].

Продолжительно существующие раневые (язвенные) дефекты подвержены с высокой вероятностью реинфицированию, персистенции первичной и присоединившейся внутрибольничной инфекции, а возбудителями инфекционного процесса зачастую оказываются полирезистентные микроорганизмы (ПРМ). Учитывая предыдущие госпитализации и неоднократные курсы антибактериального лечения препаратами широкого спектра действия, высок риск инфекционного процесса, обусловленного ПРМ, и у больных на амбулаторном этапе лечения [4, 9, 17].

Однако до настоящего времени микробиологические параллели видового состава микроорганизмов у больных с инфекционными осложнениями СДС на стационарном и продолжающемся амбулаторном этапах лечения проанализированы не были.

Требуют отдельного изучения выраженность участия ПРМ в длительном течении инфекционного процесса у больных СДС и их влияние на заживление раневого (язвенного) дефекта.

Цель – проанализировать частоту встречаемости и видовые особенности микробного пейзажа у больных с гнойно-некротическими формами СДС на последовательном стационарном и амбулаторном этапах лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 62 больных СД 2-го типа (группа 1) (38 мужчин и 24 женщины) с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в городской клинической больнице №14 Санкт-Петербурга (ГКБ №14). Все больные поступили в стационар по экстренным пока-

заниям, в первые сутки госпитализации выполнены оперативные вмешательства на стопах: вскрытие, дренирование гнойного очага или ампутации в пределах стопы в зависимости от глубины поражения.

В исследование включены также 102 больных (группа 2) (56 мужчин и 46 женщин), проходивших амбулаторное лечение в связи с наличием послеоперационных ран, выписанных из хирургического стационара ГКБ № 14 после оперативного лечения по поводу гнойно-некротических форм СДС. Оперативное лечение заключалось, как и у пациентов 1-й группы, во вскрытии, дренировании гнойного очага или ампутации в пределах стопы в зависимости от глубины поражения. После выписки из стационара у всех больных были открытые послеоперационные раны, они получали амбулаторное лечение по единым стандартам на базе того же стационара (хирургическая обработка ран, перевязки асептическими повязками, разгрузка стоп с помощью индивидуальных разгрузочных повязок, антибактериальная терапия по показаниям). Период наблюдения за пациентами группы 2 составил 54 нед.

Сроки набора больных в исследование: декабрь 2012 – май 2013 г.

Оценка клинических симптомов заболевания включала описание местного статуса (площадь раны, ее глубина по шкале Wagner – Armstrong, перифокальная воспалительная реакция, распространенность инфекционного процесса по шкале PEDIS). Всем пациентам 1-й группы дважды (во время операции и на 14-е сут. пребывания в стационаре), а пациентам 2-й группы амбулаторно и только при наличии клинических признаков инфицирования выполнялось микробиологическое исследование по общепринятой методике в лаборатории клинической микробиологии Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена (ФГБУ «НМИЦ ТО имени Р.Р. Вредена» Минздрава России). Исследование включало выделение, оценку аэробной микрофлоры из биоптатов гнойного очага и определение чувствительности микрофлоры к основным группам антимикробных средств с помощью стандартных дисков. Биопсии ран выполняли с помощью скальпеля после предварительной механической очистки.

Материал помещался в стерильный контейнер со специальной средой (агар-агар) и в течение 1 ч доставлялся в лабораторию.

В исследование не вошли больные с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации (органические поражения ЦНС, декомпенсированная хроническая патология сердечно-сосудистой системы, больные с тяжелыми проявлениями хронической почечной и печеночной недостаточности, онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные), а также с критической ишемией нижних конечностей.

Все данные представлены как средняя $\pm$ стандартное отклонение для количественных и в процентах для качественных переменных. Для сравнения качественных переменных между группами использовался χ^2 . Для сравнения количественных переменных применялись тесты Манна – Уитни, Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Использовался пакет программ STATISTICA v.10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

Пациенты обеих групп не отличались возрастом, длительностью СД. Среди пациентов 1-й группы нейропатическая форма СДС выявлена у 40 больных, у 22 пациентов – нейроишемическая, во 2-й группе – у 88 и 14 больных соответственно. Во всех случаях выполнены операции на стопе: 26 ампутаций в пределах стопы, 36 некрэктомий без ампутаций в группе 1; 44 ампутаций в пределах стопы, 58 некрэктомий без ампутаций в группе 2. Ампутации на уровне стопы достоверно чаще выполнялись больным с нейроишемической формой СДС как в 1-й ($\chi^2 = 5,03$; $p = 0,02$), так и во 2-й группах ($\chi^2 = 9,2$; $p = 0,0001$).

У пациентов 2-й группы (на амбулаторном этапе) время существования послеоперационных ран до обращения больных за специализированной амбулаторной медицинской помощью и до включения в исследование составило $11,9 \pm 2,33$ нед. (от 2 дней до 110 нед.). При

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

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

Параметры		Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))	Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
Возраст, годы		57,8 $\pm$ 1,99	59,8 $\pm$ 1,71	0,28
Соотношение мужчин и женщин		38/24	56/46	0,52
Длительность СД 2-го типа, годы		10,4 $\pm$ 1,0	10,8 $\pm$ 1,64	0,34
Форма СДС	нейропатическая	40 (64,5%)	88 (86,3%)	0,002
	нейроишемическая	22 (35,5%)	14 (13,7%)	0,002
Типы операций	некрэктомия	36 (58%)	58 (57%)	0,99
	ампутации в пределах стопы	26 (42%)	44 (43%)	0,99

таком длительном сроке существования 57 ран (55,9%) имели клинические признаки воспаления (легкой или умеренной выраженности по шкале PEDIS), и только в 45 случаях (44,1%) – без признаков. Площадь послеоперационных ран у больных с признаками воспаления составила $16,2 \pm 2,47$ см².

В 1-й группе глубина раны до сухожилия или капсулы сустава (Wagner 1, 2) диагностирована у 42 пациентов (67,7%), глубина раны до кости или сустава (Wagner 3) была у 20 больных (32,3%). Тяжелая инфекция установлена у 45 (72,6%) больных (табл. 2).

Тяжесть инфекционного процесса характеризовалась обильным ростом микроорганизмов в 75,8% случаях (47/62). Ассоциации микроорганизмов выделены у 58% пациентов (36/62).

Через 2 нед. лечения в стационаре площадь послеоперационных ран составила $13,2 \pm 2,49$ см², что было достоверно меньше изначального размера. В среднем площадь послеоперационных ран уменьшилась на $23,7 \pm 5,5\%$ (табл. 2).

Выраженность инфекционного процесса по шкале PEDIS 3 (тяжелая инфекция) сохранялась у 69,4% пациентов (43/62). Дополнительные операции за это время понадобились 4 больным (2 некрэктомии и 2 ампутации на уровне голени). У 32 больных размер послеоперационных ран остался прежним либо уменьшился менее чем на 20%. Таким образом, всего у 36 больных (58,0%, 36/62) проводимое в стационаре лечение послеоперационных ран было неэффективно.

У больных 2-й группы (амбулаторные больные) послеоперационные раны с клиническими признаками воспаления были значительно большего размера (средняя площадь $16,2$ см²), дольше существовали до включения в исследование по сравнению с ранами без признаков воспаления ($17,6 \pm 3,84$ и $4,6 \pm 1,36$ нед. соответственно), более чем в 60% случаев им предшествовали оперативные вмешательства – ампутации на уровне стопы. Только у больных с клиническими признаками инфицирования в 88% случаев в воспалительный процесс были вовлече-

ны глубжележащие структуры (сухожилия и суставы), а у 21% пациентов диагностирован хронический остеомиелит.

Микробиологическая характеристика послеоперационных ран

У больных группы 1 инфекционный процесс изначально носил выраженный, распространенный характер с обильным ростом микроорганизмов, в 58% случаев обусловленный их ассоциациями. Из взятых в работу 62 раневых биоптатов высеяно 122 микроорганизма. Микробный пейзаж ран характеризовался присутствием грамположительных (Гр (+)) и грамотрицательных микроорганизмов (Гр (-)). Гр (+) микроорганизмы преобладали: в 70,5% (86/122) выделены Гр (+) возбудители, в 29,5% (36/122) – Гр (-). Всего определено 16 видов микроорганизмов.

У больных группы 2 с клиническими признаками воспаления в 41 случае были выполнены биопсии ран для определения видового состава микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам. Возбудителями инфекционного процесса явились ассоциации от 2 до 4 аэробных микроорганизмов, из взятых в работу 41 раневого биоптата высеяно всего 85 микроорганизмов. Микробный пейзаж ран характеризовался присутствием Гр (+) и Гр (-) микроорганизмов. Гр (+) микроорганизмы встречались наравне с Гр (-): 54% (46/85) и 46% (39/85) соответственно. Всего определено 18 видов микроорганизмов.

Таким образом, тяжелый инфекционный процесс в обеих группах был сопряжен в большей части с ассоциациями микроорганизмов. Различия отмечены в соотношениях Гр (+) и Гр (-) микроорганизмов. У пациентов с острым инфекционным процессом в начале стационарного лечения преобладали Гр (+) микроорганизмы, тогда как при хроническом инфекционном процессе (у больных 2-й группы) соотношения между Гр (+) и Гр (-) микроорганизмами были равными (табл. 3).

● **Таблица 2.** Клиническая характеристика послеоперационных ран у больных синдромом диабетической стопы

● **Table 2.** Clinical characteristics of postoperative wounds in patients with diabetic foot syndrome

Параметры		Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		p	Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))		p
		исходно	через 2 нед.		Больные без признаков воспаления (n = 45)	Больные с признаками воспаления (n = 57)	
Площадь раны, см ²		$16,7 \pm 2,57$	$13,2 \pm 2,49$	0,03	$6,9 \pm 2,97$	$16,2 \pm 2,47$	0,02
Глубина повреждения, шкала Wagner – Armstrong, n, %	1	6 (9,7%)	–		8 (18%)	0	0,000
	2	36 (58%)	–		37 (82%)	7 (12%)	0,000
	3	20 (32,3%)	–		0	50 (88%)	0,000
Степень инфицирования (PEDIS), n, %	2	17 (27,4%)	19 (30,6%)	0,84	9 (20%)	0	0,000
	3	37 (59,7%)	43 (69,4%)	0,35	36 (80%)	0	0,000
	4	8 (12,9%)	0 (0%)	0,000	0	51 (89,5%)	0,000

У пациентов 1-й группы среди Гр (+) микроорганизмов преобладал *Staphylococcus aureus* (30,3%; 37/122). Затем по частоте встречаемости следовали *Enterococcus faecalis* (17,2%; 21/122), коагулазонегативные стафилококки (CNS) (9,8%; 12/122). Детализация спектра частоты высеваемости Гр (+) микроорганизмов: *Staphylococcus epidermidis* – 4,9% (6/122), *Staphylococcus simulans* – 4,1% (5/122), *Staphylococcus haemolyticus* – 0,8% (1/122), *Streptococcus agalactiae* – 2,5% (3/122), *Streptococcus constellatus* – 1,6% (2/122).

В динамике лечения через 2 нед. поступления в стационар у больных с острым инфекционным процессом (группа 1) сохранялась преобладающая этиологическая значимость *Staphylococcus aureus*. Отличительной микробиологической чертой госпитального этапа у пациентов 1-й группы было существенное уменьшение спектра выделяемых Гр (+) микроорганизмов, увеличение частоты выделения *Enterococcus faecalis* (24,6%; 30/122), снижение доли коагулазонегативных стафилококков (CNS) (5,7%; 7/122) и стрептококков (2,5%; 3/122) к 14-м сут. В целом доля частоты

высеваемости Гр (+) микроорганизмов ко 2-й неделе пребывания в стационаре снижалась (табл. 4).

Следует отметить сохранение пропорций по частоте выделения среди Гр (+) микроорганизмов у пациентов 2-й группы. Преобладал *Staphylococcus aureus* (35,5%; 30/85), далее по частоте встречаемости следовал *Enterococcus faecalis* (13%; 11/85). Это свидетельствует о сохранении госпитальных взаимоотношений Гр (+) микроорганизмов в период амбулаторного лечения в существенные сроки после выписки (табл. 4).

У пациентов 1-й группы среди Гр (–) микроорганизмов энтеробактерии составили большую часть (17,2%; 21/122). В течение стационарного периода энтеробактерии сохраняли преобладающую распространенность. У пациентов 2-й группы *Enterobacteriales* составляли также большую часть Гр (–) микроорганизмов (20%; 17/85) (табл. 5).

Следует отметить возрастающую этиологическую значимость энтеробактерий в обеих исследуемых группах пациентов с увеличением продолжительности инфекционного процесса. Высокая частота выделения *Enterobacteriales*

● **Таблица 3.** Соотношения грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов у больных синдромом диабетической стопы

● **Table 3.** Ratios of Gram-positive and Gram-negative microorganisms in patients with diabetic foot syndrome

Микроорганизмы	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
	исходно	через 2 нед.		
Грамположительные микроорганизмы, n, %	70,5% (86/122)	68% (83/122)	54 % (46/85)	0,05
Грамотрицательные микроорганизмы, n, %	29,5% (36/122)	32% (39/122)	46% (39/85)	0,05
Количество видов микроорганизмов, n	16	16	18	

● **Таблица 4.** Видовой состав грамположительных микроорганизмов и частота их выделения на различных этапах лечения синдрома диабетической стопы

● **Table 4.** Species composition of Gram-positive microorganisms and incidence of their isolation at different stages of diabetic foot syndrome treatment

Микроорганизмы	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
	исходно	через 2 нед.		
<i>Staphylococcus aureus</i> , %, n	30,3% (37/122)	27,9% (34/122)	35,5% (30/85)	0,49
<i>Enterococcus faecalis</i> , %, n	17,2% (21/122)	24,6% (30/122)	13% (11/85)	0,12
CNS, %, n	9,8% (12/122)	5,7% (7/122)	3,6% (3/85)	0,71
<i>Corynebacterium</i> , %, n	8,2% (10/122)	7,4% (9/122)	1,2% (1/85)	0,10
<i>Streptococcus</i> , %, n	4,9% (6/122)	2,5% (3/122)	2,3% (2/85)	0,68

Примечание. CNS – коагулазонегативные стафилококки.

● **Таблица 5.** Частота выделения *Enterobacteriales* на различных этапах лечения синдрома диабетической стопы

● **Table 5.** Incidence of *Enterobacteriales* isolation at different stages of diabetic foot syndrome treatment

Микроорганизмы	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
	исходно	через 2 нед.		
<i>Enterobacteriales</i> , n, %	17,2% (21/122)	14,7% (18/122)	20% (17/85)	0,52

с расширяющимся спектром устойчивости к антимикробной терапии делает эту группу микроорганизмов столь же значимой, как и *Staphylococcaceae* в осложненном течении инфекционного процесса у больных СДС.

У пациентов 1-й группы при поступлении среди энтеробактерий чаще всего определялся *Proteus mirabilis* 8,2% (10/122), затем следовали *Enterobacter cloacae* 4,1% (5/122), *E. coli* 3,3% (3/122). Через 2 нед. стационарного лечения среди энтеробактерий по-прежнему преобладал *Proteus* 7,4% (9/10). Однако отмечено увеличение частоты выделения *Klebsiella* (3,3%; 4/122).

У пациентов 2-й группы увеличивается качественный состав *Enterobacterales*, выделяемых при длительном амбулаторном лечении. Среди *Enterobacterales* чаще всего определялись *Proteus mirabilis* 8,2% (7/85), затем следовали *Seraciac marcescens* 3,5% (3/85), *Klebsiella pneumoniae* 2,3% (2/85), *Providencia* 2,3% (2/85) (табл. 6).

Таким образом, на всех этапах лечения больных с инфекционными осложнениями СДС в смешанной флоре среди энтеробактерий преобладают представители *Proteus* в различных сочетаниях с участием *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella*, *E. coli* и др. Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) были представлены *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и выделены в 12,4% (15/122) случаев.

У пациентов 1-й группы при поступлении среди НГОБ по частоте встречаемости следовали *Acinetobacter baumannii* (9,8%; 12/122) и *Pseudomonas aeruginosa* (2,5%; 3/122). Ко второй неделе стационарного лечения отмече-

но увеличение частоты высеваемости *Acinetobacter baumannii* (13,9%; 17/122).

В условиях амбулаторного лечения (группа 2) соотношения среди НГОБ сохранялись: *Acinetobacter baumannii* (11,9%; 10/85) и *Pseudomonas aeruginosa* (9,4%; 8/85). Вместе с этим возрастала их общая доля до 21,3% (18/85), что делало их сходными по частоте выделения с *Enterobacterales* (20%; 17/85) (табл. 7).

Следует отметить сохраняющуюся высокую суммарную частоту выделения НГОБ среди Гр (–) бактерий при инфекционных осложнениях СДС как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекции диабетической стопы – это полимикробные инфекции, наиболее актуальными патогенами которых являются аэробные грамположительные кокки, и в частности стафилококки. Аэробные грамотрицательные микроорганизмы часто являются дополнительными патогенами при инфекциях, являющихся хроническими или возникающих после лечения антибиотиками [19].

В западных развитых странах легкие острые внебольничные инфекции у пациентов СДС, которые в последнее время лечатся без антибиотиков, в основном вызываются аэробными грамположительными кокками, особенно золотистым стафилококком и, в меньшей степени, β-стрептококками (обычно группа В) или коагулазонегативными стафилококками [20]. Исследование

● **Таблица 6.** Видовой состав *Enterobacterales* и частота их выделения на различных этапах лечения синдрома диабетической стопы

● **Table 6.** Species composition of *Enterobacterales* and incidence of isolation at different stages of diabetic foot syndrome treatment

Микроорганизмы	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
	исходно	через 2 нед.		
<i>Proteus mirabilis</i> , %, n	8,2% (10/122)	7,4% (9/122)	8,2% (7/85)	0,96
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , %, n	0,8% (1/122)	3,3% (4/122)	2,3% (2/85)	0,97
<i>Enterobacter cloacae</i> , %, n	4,1% (5/122)	1,6% (2/122)	1,2 (1/85)	0,74
<i>E. coli</i> , %, n	3,3% (3/122)	1,6% (2/122)	1,2% (1/85)	0,74
<i>Citrobacter freundii</i> , %, n	0,8% (1/122)	0,8% (1/122)	1,2% (1/85)	0,74
<i>Seraciac marcescens</i> , %, n	–	–	3,5% (3/85)	–
<i>Providencia</i> , %, n	–	–	2,3% (2/85)	–

● **Таблица 7.** Частота выделения неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов на различных этапах лечения синдрома диабетической стопы

● **Table 7.** Incidence of isolation of nonfermenting Gram-negative microorganisms at different stages of diabetic foot syndrome treatment

Микроорганизмы	Группа 1 (Больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (Больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
	исходно	через 2 нед.		
<i>Acinetobacter baumannii</i> , %, n	9,8% (12/122)	13,9% (17/122)	11,9% (10/85)	0,85
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , %, n	2,6% (3/122)	3,3% (4/122)	9,4% (8/85)	0,15

с использованием молекулярных микробиологических методов показало, что глубина язвы напрямую коррелирует с наличием *S. aureus* [21]. В хронических ранах, особенно у пациентов, получавших лечение антибиотиками, инфекции чаще бывают полимикробными, включая аэробные грамотрицательные и облигатные анаэробные бактерии [17, 22]. Возможно также, что микробиология инфекций диабетической стопы медленно развивается в сторону большего количества грамотрицательных микроорганизмов [23].

Микробиологические культуры глубоких ран с умеренными и тяжелыми инфекциями, особенно у пациентов, ранее принимавших антибиотики, обычно являются полимикробными со смешанными грамположительными кокками, грамотрицательными палочками (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*), иногда включая неферментативные грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*) и анаэробы (например, *Fingoldia*, *Bacteroides*). *P. aeruginosa* сочетается с тяжелыми инфекциями, особенно в случаях глубокой раны, и у пациентов, стопы которых часто подвергаются воздействию воды. Грибы редко являются основными патогенами и поэтому чаще всего указываются в отчетах о случаях заболевания. При тщательном микробиологическом поиске клиническое значение грибов остается неясным. В опубликованных отчетах редко упоминаются паразитарные или микобактериальные инфекции диабетической стопы [24–26].

Очевидной проблемой становится участие в инфекционном процессе устойчивых микроорганизмов (MDR) к большинству применяемых антибактериальных препаратов [27, 28]. Преобладающим резистентным патогеном был устойчивый к метициллину *S. aureus* (MRSA). После множества сообщений о наличии этого патогена с середины 1990-х до начала 2000-х гг. более поздние исследования показывают, что распространенность снижается в большинстве стран. В последнее время наибольшее беспокойство вызывают грамотрицательные микроорганизмы, которые продуцируют β-лактамазы расширенного спектра или карбапенемазы. В целом вероятность выделения MDR при инфекции у пациентов СДС увеличилась за последнее десятилетие [17, 28–30].

Проведенное нами исследование продемонстрировало актуальность как Гр (+), так и Гр (–) микроорганизмов при инфекционных осложнениях СДС, что сходно с представленными международными исследованиями.

Впервые нами проведены микробиологические параллели инфекций диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. Следует подчеркнуть, что на стационарном этапе лечения в остром дебюте тяжелых инфекционных осложнений характерно преобладание Гр (+) микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, коагулазонегативных стафилококков (CNS). Однако уже к 14-м сут. микробный пейзаж приобретает полимикробный характер за счет Гр (–) микроорганизмов и прежде всего энтеробактерий. В течение всего стационарного периода энтеробактерии сохраняли преобладающую частоту встречаемости.

Следует отметить возрастающую этиологическую значимость энтеробактерий на стационарном и амбулаторном этапах лечения с увеличением продолжительности инфекционного процесса. Высокая частота выделения *Enterobacterales* с расширяющимся спектром устойчивости к антимикробной терапии делает эту группу микроорганизмов столь же значимой, как и *Staphylococcaceae* в осложненном течении инфекционного процесса у больных СДС.

ВЫВОДЫ

Инфекционный фактор играет важную роль в развитии гнойно-некротических осложнений СДС. В работе впервые проведены микробиологические параллели особенностей инфекционного процесса у пациентов с инфекционными осложнениями СДС в стационарной и амбулаторной практике.

Участие в инфекционном процессе поливалентного микробного спектра возбудителей существенным образом снижает эффективность его лечения. В инфекционном очаге при СДС обнаруживаются бактериальные агенты как в монокультуре, так и в ассоциации аэробных микроорганизмов.

На стационарном этапе лечения при первичном обращении после хирургической обработки острого гнойного очага микробный пейзаж характеризовался присутствием грамположительных (Гр (+)) и грамотрицательных микроорганизмов (Гр (–)). Однако Гр (+) микроорганизмы существенно преобладали (в 70,5% (86/122)). Преобладающими в микробиологическом спектре были грамположительные кокки и прежде всего *Staphylococcus aureus*.

Следует отметить, что еще на стационарном этапе частота встречаемости Гр (+) и Гр (–) приобретает сходный характер. Это происходит в связи с существенным увеличением частоты выделения *Enterobacterales*.

Важным результатом исследования является выявление параллели равной частоты встречаемости Гр (+) и Гр (–) микроорганизмов как после стационарного, так и на амбулаторном этапах лечения. Наличие микробиологических ассоциаций также сопряжено с увеличением частоты выделения полирезистентных микроорганизмов.

Полирезистентные возбудители значительно ухудшают прогноз заживления послеоперационных ран у больных с СДС в стационарной и амбулаторной практике. Особенности резистентности микроорганизмов при инфекциях диабетической стопы будут рассмотрены в следующей статье.

Таким образом, совершенствование прогностического понимания вариативности микробиологических факторов инфекционного процесса при СДС в стационарной и амбулаторной практике позволят повысить эффективность лечения и снизить частоту ампутаций у больных с СДС.



Поступила / Received 15.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2021
Принята в печать / Accepted 10.03.2021

- Animaw W., Seyoum Y. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187670. doi: 10.1371/journal.pone.0187670.
- Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н., Артемова Е.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(3):170–177. doi: 10.14341/DM9688.
- Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217–228. doi: 10.1001/jama.293.2.217.
- Boulton A.J.M., Armstrong D.G., Kirsner R.S., Attinger C.E., Lavery L.A., Lipsky B.A. et al. *Diagnosis and management of diabetic foot complications*. Arlington, Va.: American Diabetes Association; 2018. 20 p. doi: 10.2337/db20182-1.
- Ворохобина Н.В., Зеленина Т.А., Петрова Т.М. Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость. *Инфекции в хирургии*. 2009;7(4):39–44.
- Giurato L., Meloni M., Izzo V., Uccioli L. Osteomyelitis in diabetic foot: a comprehensive overview. *World J Diabetes*. 2017;8(4):135–142. doi: 10.4239/wjd.v8.i4.135.
- Зеленина Т.А., Горлинская Е.Е., Ворохобина Н.В., Земляной А.Б. Особенности возбудителей гнойно-некротического процесса у больных с синдромом диабетической стопы. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2012;7(2):82–84. Режим доступа: http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/50d/magazine_2012_2.pdf.
- Tan T.-W., Shih C.-D., Concha-Moore K.C., Diri M.M., Hu B., Marrero D. et al. Correction: disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0215532. doi: 10.1371/journal.pone.0215532.
- Зеленина Т.А., Ворохобина Н.В., Белеванцева Н.Р., Земляной А.Б. Факторы, влияющие на заживление послеоперационных ран у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы в амбулаторной практике. *Амбулаторная хирургия*. 2012;1(45):24–30.
- Ndosi M., Wright-Hughes A., Brown S., Backhouse M., Lipsky B.A., Bhogal M. et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med*. 2018;35(1):78–88. doi: 10.1111/dme.13537.
- Lipsky B.A., Senneville É., Abbas Z.G., Aragón-Sánchez J., Diggle M., Embil J.M. et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280.
- Weledji E.P., Fokam P. Treatment of the diabetic foot – to amputate or not? *BMC Surg*. 2014;14:83. doi: 10.1186/1471-2482-14-83.
- Quilici M.T.V., Del Fiore F. de S., Vieira A.E.F., Toledo M.I. Risk factors for foot amputation in patients hospitalized for diabetic foot infection. *J Diabetes Res*. 2016;8931508. doi: 10.1155/2016/8931508.
- Centers for disease control and prevention. *National Diabetes Statistics Report, 2020*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014statisticsreport.html>.
- Murphy-Lavoie H.M., Ramsey A., Nguyen M., Singh S. *Diabetic foot infections*. 2020. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441914/>.
- Fortington L.V., Geertzen J.H.B., van Netten J.J., Postema K., Rommers G.M., Dijkstra P.U. Short and long term mortality rates after a lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(1):124–131. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.03.024.
- Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В., Матвеев С.А. Влияние резистентности микроорганизмов на динамику заживления послеоперационных ран у больных синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе лечения. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(2):37–41. Режим доступа: http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/c6d/magazine_2019_2.pdf.
- Zha M.-L., Cai J.-Y., Chen H.-L. A bibliometric analysis of global research production pertaining to diabetic foot ulcers in the past ten years. *Foot Ankle Surg*. 2019;58(2):253–259. doi: 10.1053/j.fjas.2018.08.052.
- Ertugrul B.M., Lipsky B.A., Ture M., Sakarya S. Risk factors for infection with *Pseudomonas aeruginosa* in diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(6):483–489. doi: 10.7547/15-167.
- Son S.T., Han S.-K., Lee T.Y., Namgoong S., Dhong E.-S. The microbiology of diabetic foot infections in Korea. *J Wound Manag Res*. 2017;13(1):8–12. doi: 10.22467/jwmr.2017.00108.
- Gardner S.E., Hillis S.L., Heilmann K., Segre J.A., Grice E.A. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*. 2013;62:923–930. doi: 10.2337/db12-0771.
- Perim M.C., Borges J. da C., Celeste S.R., Orsolin E. de F., Mendes R.R., Mendes G.O. et al. Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(5):546–554. doi: 10.1590/0037-8682-0146-2015.
- Ramakant P., Verma A.K., Misra R., Prasad K.N., Chand G., Mishra A. et al. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia*. 2011;54:58–64. doi: 10.1007/s00125-010-1893-7.
- Bader M., Jafri A.K., Krueger T., Kumar V.F. Fusarium osteomyelitis of the foot in a patient with diabetes mellitus. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(11–12):895–896. doi: 10.1080/00365540310016565.
- Boyanova L., Mitov I. Antibiotic resistance rates in causative agents of infections in diabetic patients: rising concerns. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(4):411–420. doi: 10.1586/eri.13.19.
- Ozer B., Kalaci A., Semerci E., Duran N., Davul S., Yanat A.N. Infections and aerobic bacterial pathogens in diabetic foot. *Afr J Microbiol Res*. 2010;4:2153–2160. Available at: https://www.researchgate.net/publication/281573001_Infections_and_aerobic_bacterial_pathogens_in_diabetic_foot.
- Parsa H., Samani S. Microbiological features and risk factors in patients with diabetic foot ulcers. *Wounds*. 2015;27(11):308–312. Available at: <https://www.woundsresearch.com/article/microbiological-features-and-risk-factors-patients-diabetic-foot-ulcers>.
- Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Шнейдер О.В. Инфекционные осложнения синдрома диабетической стопы. Значимость проблемы резистентности. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2018;13(2):88–91. Режим доступа: http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/7a3/magazine_2018_2.pdf.
- Djahmi N., Messad N., Nedjai S., Moussaoui A., Mazouz D., Richardet J.-L. et al. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):E398–404. doi: 10.1111/1469-0691.12199.
- Byren I., Peters E.J.G., Hoey C., Berendt A., Lipsky B.A. Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(18):3033–3047. doi: 10.1517/14656560903397398.

References

- Animaw W., Seyoum Y. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187670. doi: 10.1371/journal.pone.0187670.
- Galstyan G.R., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V., Serkov A.A., Egorova D.N. et al. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the federal diabetes register (2013–2016). *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):170–177. (In Russ); doi: 10.14341/DM9688.
- Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217–228. doi: 10.1001/jama.293.2.217.
- Boulton A.J.M., Armstrong D.G., Kirsner R.S., Attinger C.E., Lavery L.A., Lipsky B.A. et al. *Diagnosis and management of diabetic foot complications*. Arlington, Va.: American Diabetes Association; 2018. 20 p. doi: 10.2337/db20182-1.
- Vorokhobina N.V., Zelenina T.A., Petrova T.M. Influence of the method of surgical treatment of patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome on the recurrence rate, the risk of repeated amputations and survival. *Infektsii v khirurgii = Infections in Surgery*. 2009;7(4):39–44. (In Russ.).
- Giurato L., Meloni M., Izzo V., Uccioli L. Osteomyelitis in diabetic foot: a comprehensive overview. *World J Diabetes*. 2017;8(4):135–142. doi: 10.4239/wjd.v8.i4.135.
- Zelenina T.A., Gorlinskaya E.E., Vorokhobina N.V., Zemlianoi A.B. Peculiarities of virulent pathogens in diabetic foot infections. *Vestnik natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2012;7(2):78–80. (In Russ.) Available at: http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/50d/magazine_2012_2.pdf.
- Tan T.-W., Shih C.-D., Concha-Moore K.C., Diri M.M., Hu B., Marrero D. et al. Correction: disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0215532. doi: 10.1371/journal.pone.0215532.

9. Zelenina T.A., Vorokhobina N.V., Belevantseva N.R., Zemlianoi A.B. Factors affecting the healing of postoperative wounds in patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome in outpatient practice. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2012;(1): 24–30. (In Russ.).
10. Ndosi M., Wright-Hughes A., Brown S., Backhouse M., Lipsky B.A., Bhogal M. et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med*. 2018;35(1):78–88. doi: 10.1111/dme.13537.
11. Lipsky B.A., Senneville É., Abbas Z.G., Aragón-Sánchez J., Diggle M., Embil J.M. et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280.
12. Weledji E.P., Fokam P. Treatment of the diabetic foot – to amputate or not? *BMC Surg*. 2014;14:83. doi: 10.1186/1471-2482-14-83.
13. Quilici M.T.V., Del Fiol F. de S., Vieira A.E.F., Toledo M.I. Risk factors for foot amputation in patients hospitalized for diabetic foot infection. *J Diabetes Res*. 2016;8931508. doi: 10.1155/2016/8931508.
14. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report, 2020*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014statisticsreport.html>.
15. Murphy-Lavoie H.M., Ramsey A., Nguyen M., Singh S. *Diabetic Foot Infections*. 2020. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441914/>.
16. Fortington L.V., Geertzen J.H.B., van Netten J.J., Postema K., Rommers G.M., Dijkstra P.U. Short and long term mortality rates after a lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(1):124–131. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.03.024.
17. Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V., Matveev S.A. Dynamics of post-surgical wounds healing in diabetic foot outpatients. *Vestnik natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2019;14(2):37–41. (In Russ.) Available at: http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/c6d/magazine_2019_2.pdf.
18. Zha M.-L., Cai J.-Y., Chen H.-L. A bibliometric analysis of global research production pertaining to diabetic foot ulcers in the past ten years. *Foot Ankle Surg*. 2019;58(2):253–259. doi: 10.1053/j.jfas.2018.08.052.
19. Ertugrul B.M., Lipsky B.A., Ture M., Sakarya S. Risk factors for infection with *pseudomonas aeruginosa* in diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(6):483–489. doi: 10.7547/15-167.
20. Son S.T., Han S.-K., Lee T.Y., Namgoong S., Dhong E.-S. The microbiology of diabetic foot infections in Korea. *J Wound Manag Res*. 2017;13(1):8–12. doi: 10.22467/jwmr.2017.00108.
21. Gardner S.E., Hillis S.L., Heilmann K., Segre J.A., Grice E.A. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*. 2013;62:923–930. doi: 10.2337/db12-0771.
22. Perim M.C., Borges J. da C., Celeste S.R., Orsolin E. de F., Mendes R.R., Mendes G.O. et al. Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(5):546–554. doi: 10.1590/0037-8682-0146-2015.
23. Ramakant P., Verma A.K., Misra R., Prasad K.N., Chand G., Mishra A. et al. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia*. 2011;54:58–64. doi: 10.1007/s00125-010-1893-7.
24. Bader M., Jafri A.K., Krueger T., Kumar V.F. *Fusarium osteomyelitis* of the foot in a patient with diabetes mellitus. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(11–12):895–896. doi: 10.1080/00365540310016565.
25. Boyanova L., Mitov I. Antibiotic resistance rates in causative agents of infections in diabetic patients: rising concerns. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(4):411–420. doi: 10.1586/eri.13.19.
26. Ozer B., Kalaci A., Semerci E., Duran N., Davul S., Yanat A.N. Infections and aerobic bacterial pathogens in diabetic foot. *Afr J Microbiol Res*. 2010;4:2153–2160. Available at: https://www.researchgate.net/publication/281573001_Infections_and_aerobic_bacterial_pathogens_in_diabetic_foot.
27. Parsa H., Samani S. Microbiological features and risk factors in patients with diabetic foot ulcers. *Wounds*. 2015;27(11):308–312. Available at: <https://www.woundsresearch.com/article/microbiological-features-and-risk-factors-patients-diabetic-foot-ulcers>.
28. Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Shneider O.V. Infectious complications of diabetic foot syndrome. significance of multidrug resistant bacteria. *Vestnik natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2018;13(2):88–91. (In Russ.) Available at: http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/7a3/magazine_2018_2.pdf.
29. Djahmi N., Messad N., Nedjai S., Moussaoui A., Mazouz D., Richardet J.-L. et al. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an algerian university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):E398–404. doi: 10.1111/1469-0691.12199.
30. Byren I., Peters E.J.G., Hoey C., Berendt A., Lipsky B.A. Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(18):3033–3047. doi: 10.1517/14656560903397398.

Информация об авторах:

Земляной Александр Борисович, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических инфекций Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; ales9@bk.ru
Зеленина Татьяна Александровна, к.м.н., врач-эндокринолог, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; tzelenina@mail.ru
Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksandr B. Zemlianoi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgical Infections of the Institute for Advanced Training of Physicians, Pirogov National Medical-Surgical Center; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; ales9@bk.ru
Tatiana A. Zelenina, Cand. Sci. (Med.), endocrinologist, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; tzelenina@mail.ru
Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the 1st Clinic of therapy for postgraduate education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Кардиопротективные эффекты бисфосфоната алендроната у больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом

С.Н. Шилов¹✉, newsib54@gmail.com, Е.Н. Березикова¹, А.А. Попова¹, Е.Н. Самсонова¹, А.Т. Тепляков², Е.В. Гракова², К.В. Копьева², А.В. Молоков¹, И.В. Яковлева¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а

Резюме

Введение. Сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз имеют общие патофизиологические механизмы.

Цель. Оценить влияние бисфосфоната алендроната на сердечно-сосудистые исходы у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом в процессе двухлетнего наблюдения.

Материалы и методы. Обследованы 112 женщин с коморбидной патологией, включающей остеопороз, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2-го типа. Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 24 мес. с оценкой комбинированной конечной точки, включающей: летальность, повторные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, развитие инфаркта миокарда, инсульта, фибрилляции предсердий. Женщины были разделены на группы: в 1-ю (n = 59) вошли пациентки, получавшие базисную терапию при ИБС и СД 2-го типа, во 2-ю (n = 53) включены пациентки, которым дополнительно к базисной терапии ИБС и СД 2-го типа назначался препарат алендроновой кислоты.

Результаты и обсуждение. По итогам двухгодичного наблюдения больные были разделены на две подгруппы: пациенты с благоприятным (n = 61) и неблагоприятным течением ИБС (n = 51). В течение проспективного наблюдения оценивались: частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, динамика функционального класса стенокардии напряжения, развитие ИМ, инсульта, фибрилляции предсердий, летальность. Выявлена значимая ассоциация терапии алендронатом с благоприятным течением ИБС (OR = 0,26; 95% CI = 0,18–0,57; p = 0,008), снижением риска развития ИМ (OR = 0,32; 95% CI = 0,11–0,87; p = 0,018) и утяжеления ФК стенокардии напряжения (OR = 0,4; 95% CI = 0,17–0,91; p = 0,014).

Заключение. Длительное (24 мес.) применение алендроната является эффективным и безопасным методом лечения ассоциированной патологии, представленной ИБС, СД 2-го типа и остеопорозом у женщин в постменопаузе, снижая риск развития инфаркта миокарда, утяжеления функционального класса стенокардии напряжения. Эти результаты позволяют рекомендовать более активно назначать алендронат для пациентов с остеопорозом с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, остеопороз, бисфосфонаты, алендронат

Для цитирования: Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Самсонова Е.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Молоков А.В., Яковлева И.В. Кардиопротективные эффекты бисфосфоната алендроната у больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом. *Медицинский совет.* 2021;(7):78–86. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-78-86.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardioprotective effects of alendronate bisphosphonate in patients with ischemic heart disease associated with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis

Sergey N. Shilov¹✉, newsib54@gmail.com, Ekaterina N. Berezikova¹, Anna A. Popova¹, Elena N. Samsonova¹, Alexander T. Teplyakov², Elena V. Grakova², Kristina V. Kopeva², Aleksey V. Molokov¹, Inna V. Yakovleva¹

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

² Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; 111a, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus, cardiovascular diseases and osteoporosis are linked by common pathophysiological mechanisms.

Objective. To evaluate the effect of alendronate bisphosphonate on cardiovascular outcomes in comorbid patients with ischemic heart disease (CHD) associated with type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes) and osteoporosis during a two-year follow-up.

Materials and methods. A total of 112 women with comorbid pathology including osteoporosis, coronary artery disease, and type 2 diabetes were examined. The patients' condition was assessed at baseline and prospectively for 24 months with a combined endpoint assessment, including: mortality, readmission for cardiovascular diseases, the development of myocardial infarction (MI), stroke, atrial fibrillation. Women were divided into groups: group 1 (n = 59) included patients who received basic therapy for IHD and type 2 diabetes, group 2 (n = 53) included patients who, in addition to basic therapy for coronary artery disease and diabetes Type 2 was prescribed alendronic acid preparation.

Results and discussion. According to the results of two-year follow-up, the patients were divided into two subgroups: patients with a favorable (n = 61) and unfavorable course of coronary artery disease (n = 51). At the same time, during prospective observation, the following was assessed: the frequency of hospitalizations for cardiovascular diseases, the dynamics of the functional class (FC) of exertional angina, the development of MI, stroke, atrial fibrillation, and mortality. A significant association of alendronate therapy with a favorable course of ischemic heart disease (OR = 0.26; 95% CI = 0.18–0.57; p = 0.008), a decrease in the risk of MI (OR = 0.32; 95% CI = 0.11–0.87; p = 0.018) and worsening of FC of exertional angina (OR = 0.4; 95% CI = 0.17–0.91; p = 0.014).

Conclusion. Long-term (24 months) use of alendronate is an effective and safe method for the treatment of associated cardiovascular pathology, represented by coronary artery disease, type 2 diabetes and osteoporosis in postmenopausal women, reducing the risk of MI, worsening of FC of exertional angina. These results suggest a more aggressive prescription of alendronate for osteoporotic patients at very high cardiovascular risk.

Keywords: ischemic heart disease, diabetes mellitus, osteoporosis, bisphosphonates, alendronate

For citation: Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Samsonova E.N., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V., Molokov A.V., Yakovleva I.V. Cardioprotective effects of alendronate bisphosphonate in patients with ischemic heart disease associated with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):78–86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-78-86.

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

ВВЕДЕНИЕ

И сахарный диабет, и сердечно-сосудистые заболевания, и остеопороз являются серьезными проблемами современного здравоохранения. Остеопороз — хроническое заболевание, которое характеризуется снижением костной массы и качества костей, что приводит к повышенному риску переломов. Возрастная потеря костной массы и дефицит эстрогенов являются основными причинами остеопороза. Снижение уровня эстрогенов связано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе. В нескольких клинических исследованиях изучалась взаимосвязь между атеросклерозом и остеопорозом [1–4]. Эти заболевания имеют общие патофизиологические механизмы и фармакологические агенты, которые способны предотвратить потерю костной массы, и, по-видимому, могут оказывать эффект замедления развития и прогрессирования атеросклероза.

Бисфосфонаты (БФ) являются эффективными ингибиторами резорбции костной ткани и чаще всего назначаются при лечении остеопороза. Уменьшение числа переломов при применении БФ сопровождается снижением смертности. В рандомизированном контролируемом исследовании “Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Recurrent Fracture Trial” (HORIZON-RFT) было показано, что внутривенное введение золедроновой кислоты значительно снижает общую смертность пациентов с переломом шейки бедра [5]. Два других обсервационных исследования показали аналогичное снижение смертности при пероральном приеме БФ [6, 7]. Неясно, связано ли снижение смертности с уменьшением переломов бедра или с неза-

висимыми потенциальными терапевтическими эффектами БФ.

Новые данные показали, что БФ являются потенциальными средствами защиты сердца [8]. Некоторые исследования демонстрируют влияние БФ на процесс кальцификации артерий и, возможно, снижение риска сердечно-сосудистых событий [9–11]. Однако влияние БФ на сердечно-сосудистые исходы противоречиво. В исследовании HORIZON-RFT показано, что частота фибрилляции предсердий (ФП) была сопоставимой в группах получающих терапию БФ и без таковых [5]. Другое исследование “Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial” (HORIZON-PFT) показало, что ФП значительно чаще наблюдалась среди пациентов в группе лечения с БФ [12]. Другие наблюдательные исследования продемонстрировали, что использование БФ было связано с повышенным риском ФП и острого инфаркта миокарда (ОИМ) [13, 14]. Есть также некоторые исследования, предполагающие нейтральное влияние БФ на сердечно-сосудистые исходы [15, 16].

В прошлые клинические исследования обычно не включались пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с наличием сахарного диабета 2-го типа (СД2) в анамнезе, поэтому безопасность и эффективность БФ у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском была неясной.

Настоящее исследование было направлено на оценку влияния алендроновой кислоты на сердечно-сосудистые исходы и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — причину коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с СД2 и остеопорозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 112 женщин в возрасте от 50 до 65 лет с остеопорозом, ИБС и СД2. У всех пациенток, включенных в исследование, в анамнезе регистрировались ИБС, АГ – у 98 больных. Диагностику ИБС проводили на основании клинических данных, выявления признаков заболевания по данным нагрузочных тестов и коронароангиографии.

Критериями исключения пациенток из исследования являлись: онкологическая и ревматическая патология, эндокринные заболевания, за исключением СД2, прием глюкокортикоидов.

Для определения минеральной плотности кости применяли рентгенологическое исследование методом двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Для характеристики снижения минеральной плотности костной ткани использовался Т-критерий; диагноз остеопороза определяли при показателе Т критерия < -2,5.

На каждую больную заполнялась соответствующая клиническая карта. Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 24 мес. с оценкой частоты комбинированной конечной точки, включающей: летальность, повторные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, развитие инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, фибрилляции предсердий. Женщины были разделены на группы: в 1-ю (n = 59) вошли пациентки, получавшие базисную терапию при ИБС и СД2, а во 2-ю (n = 53) – пациентки, которым дополнительно к базисной терапии ИБС и СД2 назначался препарат алендроновой кислоты, относящийся к группе БФ, для лечения остеопороза (табл. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA. Определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ($M \pm m$). Для сравнительного анализа этих показателей был использован Н-критерий Краскела – Уоллеса. Для выявления вероятных предикторов (факторов, влияющих на формирование) неблагоприятного течения ИБС было проведено сравнительное изучение значений показателей исследованных переменных в группах: 1) с благоприятным течением и 2) с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в течение периода наблюдения (2 года). Для отбора возможных предикторов или проверки влияния различных показателей использовалась оценка OR (oddsratio – отношение шансов) с границами доверительных интервалов (95% CI) и ошибкой первого рода (p) по критерию χ^2 Вальда (Wald's Chi-square).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе основных клинических характеристик у женщин было получено, что средний возраст, уровень гликированного гемоглобина, ФК стенокардии напряже-

ния, общий холестерин, индекс массы тела, длительность СД2, ИБС и менопаузы в исследованных группах были сопоставимы (табл. 1). По применяемым препаратам из соответствующих классов и дозировкам лекарственных средств, применяемых при лечении ИБС и СД2, исследованные группы также были сопоставимы.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика женщин исследованных групп

● **Table 1.** Clinical characteristics of women of the study groups

Признак	Группа 1 Базисная терапия ИБС и СД2 (n = 59)	Группа 2 Базисная терапия ИБС и СД2 + ален- дронат (n = 53)
Возраст, лет	57,3 ± 4,3	58,4 ± 5,1
Длительность СД, лет	6,9 ± 4,2	7,1 ± 4,4
Длительность ИБС, лет	5,8 ± 3,0	6,1 ± 2,8
Гликированный гемоглобин, %	6,1 ± 0,2	6,1 ± 0,3
ИМТ, кг/м ²	31,2 ± 3,3	30,8 ± 3,7
ФК стенокардии напряжения, n (%): ФК 1 ФК 2 ФК 3	12 (20,3%) 26 (44,1%) 21 (35,6%)	12 (22,6%) 23 (43,4%) 18 (34,0%)
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 ± 0,5	4,6 ± 0,4
Т-критерий	-2,6 ± 0,09	-2,7 ± 0,12
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	12 (20,3%)	10 (18,9%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (10,2%)	6 (11,3%)
АГ, n (%)	53 (89,8%)	45 (84,9%)
Медикаментозное лечение		
иАПФ, n (%)	47 (79,7%)	42 (79,8%)
Сартаны, n (%)	12 (20,3%)	11 (20,8%)
β-адреноблокаторы, n (%)	49 (83,1%)	46 (86,8%)
Статины, n (%)	59 (100%)	53 (100%)
Нитраты, n (%)	23 (39,0%)	19 (35,85)
Антагонисты Са, n (%)	24 (40,7%)	18 (34,05)
Диуретики, n (%)	25 (42,4%)	21 (39,6%)
Бигуаниды, n (%)	54 (91,5%)	48 (90,6%)
иДПП-4, n (%)	25 (42,4%)	23 (43,3%)
иНГЛТ-2, n (%)	10 (16,9%)	10 (18,9%)
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	21 (35,6%)	17 (32,1%)
Инсулин, n (%)	16 (27,1%)	14 (26,4%)
Алендронат, n (%)	0	53 (100%)

ИБС – ишемическая болезнь сердца, БФ – бисфосфонаты, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АГ – артериальная гипертензия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

С целью выявления возможной ассоциации изученных факторов с характером течения ИБС больные были разделены по итогам двухгодичного наблюдения на две подгруппы: группа А (n = 61) – пациенты с благоприятным течением заболевания и группа Б (n = 51) – пациенты с неблагоприятным течением патологии (табл. 2). При этом

● **Таблица 2.** Клинико-демографическая характеристика больных в зависимости от характера течения ИБС
● **Table 2.** Clinical and demographic characteristics of patients depending on the course of CAD progression

Показатели	Благоприятное течение (группа А, n = 61)	Неблагоприятное течение (группа Б, n = 51)
Возраст, лет	57,9 ± 4,8	58,3 ± 4,5
Длительность СД, лет	6,9 ± 4,2	7,2 ± 4,2
Длительность ИБС, лет	5,7 ± 2,8	6,1 ± 3,1
Гликированный гемоглобин, %	6,2 ± 0,2	6,1 ± 0,3
ИМТ, кг/м ²	30,7 ± 3,9	31,2 ± 3,1
ФК стенокардии напряжения, n (%): ФК 1 ФК 2 ФК 3	15 (24,6%) 27 (44,3%) 19 (31,1%)	9 (17,6%) 22 (43,1%) 20 (39,3%)
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 ± 0,4	4,5 ± 0,6
Т-критерий	-2,7 ± 0,1	-2,7 ± 0,08
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (16,4%)	12 (23,5%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (8,2%)	7 (17,7%)
АГ, n (%)	50 (82,0%)	48 (94,1%)
Медикаментозное лечение		
иАПФ, n (%)	48 (78,7%)	41 (80,4%)
Сартаны, n (%)	13 (21,3%)	10 (19,6%)
β-адреноблокаторы, n (%)	51 (83,6%)	44 (86,3%)
Статины, n (%)	61 (100%)	51 (100%)
Нитраты, n (%)	21 (34,4%)	21 (41,2%)
Антагонисты Са, n (%)	23 (37,7%)	19 (37,3%)
Диуретики, n (%)	25 (41,0%)	21 (41,2%)
Бигуаниды, n (%)	54 (88,5%)	48 (94,1%)
иДПП-4, n (%)	26 (42,6%)	22 (43,1%)
иНГЛТ-2, n (%)	13 (21,3%)	7 (13,7%)
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	22 (36,1%)	16 (31,4%)
Инсулин, n (%)	17 (27,9%)	13 (25,5%)
Алендронат, n (%)	37 (60,7%)	16 (31,4%)

ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АГ – артериальная гипертензия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

в течение проспективного наблюдения оценивалось: состояние гемодинамических показателей, частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, динамика ФК стенокардии напряжения, развитие ИМ, инсульта, нарушений ритма сердца, летальность.

Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное (группа А), если в течение исследуемого периода (24 мес.) на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие нарастания прогрессирования симптомов ИБС; отсутствие госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний; сохранение прежнего ФК стенокардии напряжения или его уменьшение; отсутствие неблагоприятных клинических событий в течение периода наблюдения (летальность, инфаркт миокарда, мозговой инсульт) и развития фибрилляции предсердий.

Критерии неблагоприятного течения ИБС (группа Б): увеличение ФК стенокардии напряжения на 1 и более в течение периода проспективного наблюдения; госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний 1 раз и более на протяжении 24 мес. наблюдения; летальность либо другие неблагоприятные клинические события (инфаркт миокарда, мозговой инсульт), развитие фибрилляции предсердий.

У пациенток 1-й группы благоприятное течение ИБС отмечено у 24 человек (40,7%), из них с 1-м ФК стенокардии напряжения – 8 больных (66,7%), с 2-м ФК – 11 пациенток (42,3%) и с 3-м ФК – 5 человек (23,8%). У пациенток 2-й группы благоприятное течение зарегистрировано у 37 человек (69,8%), из них с 1-м ФК стенокардии напряжения – 7 больных (58,3%), с 2-м ФК – 16 пациенток (69,6%) и с 3-м ФК – 14 человек (77,8%). Следовательно, у пациенток 2-й группы благоприятное течение существенно ($p < 0,05$) чаще регистрировалось в случае исходных 2–3-го ФК стенокардии напряжения по сравнению с больными 1-й группы. Табл. 3 показывает количество событий, отношение шансов и соответствующий 95% доверительный интервал в течение периода двухлетнего наблюдения в группах 1 и 2. Выявлена значимая ассоциация терапии БФ (алендроновой кислотой) с благоприятным течением ИБС ($OR = 0,26$; 95% $CI = 0,18–0,57$; $p = 0,008$), снижением риска развития ИМ ($OR = 0,32$; 95% $CI = 0,11–0,87$; $p = 0,018$) и прогрессирования ФК стенокардии напряжения ($OR = 0,4$; 95% $CI = 0,17–0,91$; $p = 0,014$). Также при применении алендроновой кислоты из группы бисфосфонатов реже регистрировались случаи инсультов и развития фибрилляции предсердий, однако эти данные были недостоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном нами исследовании продемонстрировано значительное снижение кумулятивной частоты комбинированной конечной точки (включающей ИМ, прогрессирование ФК стенокардии напряжения, инсульт, госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием и смертность от кардиоваскулярных причин)

● **Таблица 3.** Влияние бисфосфонатов на развитие сердечно-сосудистых событий
 ● **Table 3.** Effect of bisphosphonates on the risk of cardiovascular events

Исход	Группа 2 Базисная терапия ИБС и СД2 + АК (n = 53)	Группа 1 Базисная терапия ИБС и СД2 (n = 59)	OR (95% CI)	p
Сердечно-сосудистая смертность	2	3	0,73 (0,12–4,56)	0,36
Неблагоприятное течение ИБС	16	37	0,26 (0,18–0,57)	0,008
Инфаркт миокарда	6	17	0,32 (0,11–0,87)	0,018
Инсульт	2	8	0,25 (0,05–1,24)	0,11
Фибрилляция предсердий	6	9	0,71 (0,23–2,15)	0,21
Прогрессирование ФК стенокардии напряжения	12	25	0,4 (0,17–0,91)	0,014

АК – алендроновая кислота, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, OR – oddsratio (отношение шансов), 95% CI – 95%-ный доверительный интервал.

у пациенток с ИБС, ассоциированной с СД2 и остеопорозом, на фоне проведения профилактической патогенетической терапии пероральным БФ алендронатом в сравнении с аналогичной группой больных, не принимавших БФ. При применении алендроната значительно снижается риск развития ИМ и утяжеление ФК стенокардии напряжения.

После публикации исследования HORIZON-RFT, которое показало снижение риска смерти на 28% и сердечно-сосудистых событий на 11% у пациентов, получавших золедроновую кислоту ежегодно, интерес к взаимосвязи между БФ и их сердечно-сосудистыми эффектами еще больше возрос [5]. Исследования, посвященные изучению влияния БФ на сердечно-сосудистую систему у больных с СД2, немногочисленны. Большинство эпидемиологических исследований, которые подтвердили защитные эффекты лечения БФ в отношении риска сердечно-сосудистых катастроф, исключали пациентов, которые имели длительный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний или сопутствующий СД2 [17, 18]. Таким образом, наше исследование может помочь заполнить пробел в доказательствах в отношении этих особых групп пациентов, которые имеют очень высокий риск дальнейших сердечно-сосудистых событий.

Несколько экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали противоречивые результаты о влиянии БФ на сердечно-сосудистые события. Результаты нашего исследования для основных комбинированных конечных точек (прогрессирование стенокардии напряжения, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и сердечно-сосудистая смерть) продемонстрировали, что использование БФ алендроната снижало риск развития указанных событий в течение 24-месячного периода наблюдения. При этом некоторые предыдущие исследования показали, что лечение БФ было связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Использование БФ было связано с повышенным риском развития острого инфаркта миокарда у пациентов с переломом шейки бедра [13]. Это расхождение между результатами может быть объяснено тем, что пациенты в данном исследовании состояли в основном из пожилых мужчин. Предыдущее исследование с использованием тай-

ваньской базы данных показало более высокий риск ОИМ при применении алендроната у пациентов, у которых в анамнезе были сердечно-сосудистые события [19]. Данные других исследований продемонстрировали, что БФ снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний [11, 20], и некоторые обсервационные исследования подтвердили возможность снижения риска ОИМ [17, 21].

Что касается госпитализации по поводу ФП, то данное событие чаще наблюдалось среди пациентов, получавших золедроновую кислоту более 3 мес. в HORIZON-RFT [12]. Наши результаты расходятся с предыдущими исследованиями, которые выявили более высокий риск ФП среди пользователей алендроната по сравнению с лицами, не принимающими БФ [22, 23]. В недавнем метаанализе 58 рандомизированных контролируемых исследований авторы пришли к выводу, что золедроновая кислота может незначительно повышать риск ФП [24]. Напротив, предыдущее итальянское исследование не показало никаких доказательств повышенного риска ФП у пациентов, получавших пероральные БФ, среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25]. Возможные объяснения расхождений могут зависеть от доли пожилых пациентов и от различий в дизайне исследований. В наше исследование включались пациенты с длительным анамнезом ИБС, ассоциированной с СД2. Возможные механизмы повышенного риска ФП при применении БФ могут быть связаны с изменением экспрессии белков, контролирующих кальций саркоэндоплазматического ретикула в кардиомиоцитах [26].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что терапия БФ снижает риск не только перелома при остеопорозе, но и смерти от всех причин. Анализ датского когортного исследования продемонстрировал повышение выживаемости у пациентов, получавших БФ после перелома шейки бедра [27]. Кроме того, эти результаты также согласуются с 28%-ным снижением риска смертности в HORIZON-RFT [5]. Однако недавний метаанализ 38 рандомизированных контролируемых исследований применения БФ показал, что терапия данным классом препаратов не ассоциируется со снижением общей смертности, и они могут быть рекомендованы только для предотвращения переломов [28]. Различия в результатах исследо-

ваний, вероятно, обусловлены отличиями в исходных характеристиках между группами, получавшими лечение БФ, и группами, которым БФ не назначались.

Есть несколько возможных объяснений влияния алендроната на прогноз выживаемости у пациентов с ИБС с СД2. Наиболее очевидным объяснением могло бы стать снижение количества повторных переломов. Однако наблюдалось снижение только на 8% риска повторных переломов при применении золедроновой кислоты [29]. Исследование также показало, что пациенты, получавшие золедроновую кислоту, имели более низкий риск смерти от пневмонии и аритмии. Другое возможное объяснение снижения риска смертности может быть связано со снижением скорости потери костной массы. Быстрая потеря костной массы ассоциируется с повышенной смертностью как среди пожилых людей, так и среди пациентов, перенесших переломы [30]. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали, что БФ оказывают кардиопротективные эффекты [31, 32]. В недавнем клиническом исследовании показано, что назначение золедроновой кислоты женщинам с остеопенией каждые 18 мес. в течение 6 лет значительно снизило риск инфаркта миокарда и рака молочной железы [33]. Потенциальные патогенетические механизмы, посредством которых БФ способны уменьшать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, вызванных атеросклерозом, ИБС и ХСН, включают в себя индукцию апоптоза макрофагов, ингибирование фагоцитоза макрофагами липопротеидов низков плотности и предотвращение трансформации их в пенные клетки, снижение уровня холестерина путем ингибирования мевалонового пути [8]. В исследовании на мышах комбинация БФ и статинов эффективно ингибировала патогенные белки и увеличивала продолжительность жизни [34].

В нашем исследовании присутствуют некоторые ограничения. В частности, мы не могли в полной мере оценить приверженность пациентов к лечению, но предположили, что больные придерживались своего лечения. 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 женщин с постменопаузальным остеопорозом через 6 мес. от лечения отка-

залось 46% из них, а через два года продолжало терапию не более 30% [35]. В исследовании А. Cooper et al. сделаны аналогичные выводы: через 6 мес. лечения таблетированным алендронатом в дозировке 70 мг 1 раз в неделю продолжали прием не более 40% больных [36]. Нежелательные эффекты, особенно со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при применении пероральных БФ и отсутствие мотивации пациентов были признаны в качестве основных причин низкой приверженности терапии остеопороза.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке присутствует форма алендроната в виде шипучих таблеток, растворимых в воде (Биносто, швейцарская SwissCo Service AG). 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, что в итоге уменьшает местный раздражающий эффект и вероятность возникновения гастроэзофагеального рефлюкса. 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 остеопорозом.

ВЫВОДЫ

Таким образом, длительное (24 мес.) профилактическое использование орального БФ алендроната является эффективным и безопасным методом лечения ИБС, ассоциированной с СД2 и остеопорозом у женщин в постменопаузе. При этом у пациенток на фоне лечения БФ регистрировалось снижение риска ИМ, утяжеление ФК стенокардии напряжения, а также меньшая потребность в госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями при длительном наблюдении. Эти результаты могут помочь клиницистам более активно назначать антиостеопоротические препараты для пациентов с остеопорозом с очень высоким сердечно-сосудистым риском.



Поступила / Received 25.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021

Принята в печать / Accepted 20.03.2021

Список литературы

1. von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med.* 1999;106(3):273–278. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00028-5.
2. Laroche M., Pécourneau V., Blain H., Breuil V., Chapurlat R., Cortet B. et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine.* 2017;84(4):427–432. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022.
3. Sprini D., Rini G.B., Stefano L.D., Cianferotti L., Napoli N. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(2):117–119. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285139/>.
4. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(1):6–13. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13.
5. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799–1809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
6. Beaupre L.A., Morrish D.W., Hanley D.A., Maksymowich W.P., Bell N.R., Jubay A.G., Majumdar S.R. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):983–991. doi: 10.1007/s00198-010-1411-2.
7. Sambrook P.N., Cameron I.D., Chen J.S., March L.M., Simpson J.M., Cumming R.G., Seibel M.J. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2551–2556. doi: 10.1007/s00198-010-1444-6.
8. Santos L.L., Cavalcanti T.B., Bandeira F.A. Vascular effects of bisphosphonates – a systematic review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2012;5:47–54. doi: 10.4137/CMED.S10007.

9. Асланян Н.С., Бланкова З.Н., Вицень М.В., Михайлов Г.В., Кулев Б.Д., Ареев Ф.Т. Взаимосвязь артериального кальциноза и остеопороза. Влияние терапии бисфосфонатами на сосудистую стенку. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(3):151–160. doi: 10.18087/rhj.2016.3.2215.
10. Kawahara T., Nishikawa M., Kawahara C., Inazu T., Sakai K., Suzuki G. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127(23):2327–2335. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001534.
11. Kraneburg G., Bartsch J.W., Weijmans M., de Jong P.A., Mali W.P., Verhaar H.J. et al. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;252:106–115. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.039.
12. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–1822. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
13. Pittman C.B., Davis L.A., Zeringue A.L., Caplan L., Wehmeier K.R., Scherrer J.F. et al. Myocardial infarction risk among patients with fractures receiving bisphosphonates. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):43–51. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.021.
14. Herrera L., Leal I., Lapi F., Schuemie M., Arcoraci V., Cipriani F. et al. Risk of atrial fibrillation among bisphosphonate users: a multicenter, population-based, Italian study. *Osteoporos Int*. 2015;26(5):1499–1506. doi: 10.1007/s00198-014-3020-y.
15. Grosso A., Douglas I., Hingorani A., MacAllister R., Smeeth L. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4720. doi: 10.1371/journal.pone.0004720.
16. Vestergaard P., Schwartz K., Pinholt E.M., Rejnmark L., Mosekilde L. Risk of atrial fibrillation associated with use of bisphosphonates and other drugs against osteoporosis: a cohort study. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(5):335–342. doi: 10.1007/s00223-010-9349-0.
17. Kang J.H., Keller J.J., Lin H.C. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):271–277. doi: 10.1007/s00198-012-2213-5.
18. Hartle J.E., Tang X., Kirchner H.L., Bucaloiu I.D., Sartorius J.A., Pogrebnaya Z.V. et al. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(5):636–644. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.037.
19. Huang W.F., Tsai Y.W., Wen Y.W., Hsiao F.Y., Kuo K.N., Tsai C.R. Osteoporosis treatment and atrial fibrillation: alendronate versus raloxifene. *Menopause*. 2010;17(1):57–63. doi: 10.1097/gme.0b013e3181b34749.
20. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
21. Wolfe F., Bolster M.B., O'Connor C.M., Michaud K., Lyles K.W., Colon-Emeric C.S. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res*. 2013;28(5):984–991. doi: 10.1002/jbmr.1792.
22. Abrahamsen B., Eiken P., Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med*. 2009;265(5):581–592. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02065.x.
23. Sharma A., Einstein A.J., Vallakati A., Arbab-Zadeh A., Walker M.D., Mukherjee D. et al. Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1815–1821. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.008.
24. Kim D.H., Rogers J.R., Fulchino L.A., Kim C.A., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122646. doi: 10.1371/journal.pone.0122646.
25. Kirchmayer U., Sorge C., Sultana J., Lapi F., Onder G., Agabiti N. et al. Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619838138. doi: 10.1177/2042098619838138.
26. Kemeny-Suss N., Kasneci A., Rivas D., Afilalo J., Komarova S.V., Chalifour L.E., Duque G. Alendronate affects calcium dynamics in cardiomyocytes in vitro. *Vasc Pharmacol*. 2009;51(5–6):350–358. doi: 10.1016/j.vph.2009.09.002.
27. Bondo L., Eiken P., Abrahamsen B. Analysis of the association between bisphosphonate treatment survival in Danish hip fracture patients – a nationwide register-based open cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):245–252. doi: 10.1007/s00198-012-2024-8.
28. Cummings S.R., Lui L.Y., Eastell R., Allen I.E. Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1491–1500. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2779.
29. Colon-Emeric C.S., Mesenbrink P., Lyles K.W., Pieper C.F., Boonen S., Delmas P. et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):91–97. doi: 10.1359/jbmr.090704.
30. Bliuc D., Tran T., van Geel T., Adachi J.D., Berger C., van den Bergh J. et al. Reduced bone loss is associated with reduced mortality risk in subjects exposed to nitrogen bisphosphonates: a mediation analysis. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):2001–2011. doi: 10.1002/jbmr.3816.
31. Kanazawa I., Yamaguchi T., Hayashi K., Takase H., Shimizu T., Sugimoto T. Effects of treatment with risedronate and alfacalcidol on progression of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus accompanied with osteoporosis. *Am J Med Sci*. 2010;339(6):519–524. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6dfe.
32. D'Ascenzo F., Agostoni P., Abbate A., Castagno D., Lipinski M.J., Vetrovec G.W. et al. Atherosclerotic coronary plaque regression and the risk of adverse cardiovascular events: a meta-regression of randomized clinical trials. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):178–185. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.065.
33. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
34. Varela I., Pereira S., Ugalde A.P., Navarro C.L., Suarez M.F., Cau P. et al. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med*. 2008;14(7):767–772. doi: 10.1038/nm1786.
35. 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(2):22–29. doi: 10.14341/probl201460422-29.
36. 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.

References

1. von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med*. 1999;106(3):273–278. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00028-5.
2. Laroche M., Pécourneau V., Blain H., Breuil V., Chapurlat R., Cortet B. et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):427–432. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022.
3. Sprini D., Rini G.B., Stefano L.D., Cianferotti L., Napoli N. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(2):117–119. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285139/>.
4. Shilov S.N., Teplyakov A.T., Yakovleva I.V., Popova A.A., Berezikova E.N., Grakova E.V. et al. Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. *Kompleksnye problem serdечно-sosudisty hzabolevanij = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):6–13. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13.
5. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799–1809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
6. Beupre L.A., Morrish D.W., Hanley D.A., Maksymowich W.P., Bell N.R., Juby A.G., Majumdar S.R. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):983–991. doi: 10.1007/s00198-010-1411-2.
7. Sambrook P.N., Cameron I.D., Chen J.S., March L.M., Simpson J.M., Cumming R.G., Seibel M.J. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2551–2556. doi: 10.1007/s00198-010-1444-6.
8. Santos L.L., Cavalcanti T.B., Bandeira F.A. Vascular effects of bisphosphonates – a systematic review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2012;5:47–54. doi: 10.4137/CMED.S10007.
9. Aslanyan N.S., Blankova Z.N., Vitsenya M.V., Mihailov G.V., Kulev B.D., Ageev F.T. Interrelationship of arterial calcinosis and osteoporosis. The effect of bisphosphonate therapy on the vascular wall. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey = Russian Heart Journal*. 2016;3(15):151–160. (In Russ.) doi: 10.18087/rhj.2016.3.2215.
10. Kawahara T., Nishikawa M., Kawahara C., Inazu T., Sakai K., Suzuki G. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127(23):2327–2335. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001534.

11. Kranenburg G., Bartstra J.W., Weijmans M., de Jong P.A., Mali W.P., Verhaar H.J. et al. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;252:106–115. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.039.
12. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–1822. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
13. Pittman C.B., Davis L.A., Zeringue A.L., Caplan L., Wehmeier K.R., Scherrer J.F. et al. Myocardial infarction risk among patients with fractures receiving bisphosphonates. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):43–51. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.021.
14. Herrera L., Leal I., Lapi F., Schuemie M., Arcoraci V., Cipriani F. et al. Risk of atrial fibrillation among bisphosphonate users: a multicenter, population-based, Italian study. *Osteoporos Int*. 2015;26(5):1499–1506. doi: 10.1007/s00198-014-3020-y.
15. Grosso A., Douglas I., Hingorani A., MacAllister R., Smeeth L. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4720. doi: 10.1371/journal.pone.0004720.
16. Vestergaard P., Schwartz K., Pinholt E.M., Rejnmark L., Mosekilde L. Risk of atrial fibrillation associated with use of bisphosphonates and other drugs against osteoporosis: a cohort study. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(5):335–342. doi: 10.1007/s00223-010-9349-0.
17. Kang J.H., Keller J.J., Lin H.C. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):271–277. doi: 10.1007/s00198-012-2213-5.
18. Hartle J.E., Tang X., Kirchner H.L., Bucaloiu I.D., Sartorius J.A., Pogrebnaya Z.V. et al. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(5):636–644. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.037.
19. Huang W.F., Tsai Y.W., Wen Y.W., Hsiao F.Y., Kuo K.N., Tsai C.R. Osteoporosis treatment and atrial fibrillation: alendronate versus raloxifene. *Menopause*. 2010;17(1):57–63. doi: 10.1097/gme.0b013e3181b34749.
20. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
21. Wolfe F., Bolster M.B., O'Connor C.M., Michaud K., Lyles K.W., Colon-Emeric C.S. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res*. 2013;28(5):984–991. doi: 10.1002/jbmr.1792.
22. Abrahamsen B., Eiken P., Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med*. 2009;265(5):581–592. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02065.x.
23. Sharma A., Einstein A.J., Vallakati A., Arbab-Zadeh A., Walker M.D., Mukherjee D. et al. Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1815–1821. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.008.
24. Kim D.H., Rogers J.R., Fulchino L.A., Kim C.A., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122646. doi: 10.1371/journal.pone.0122646.
25. Kirchmayer U., Sorge C., Sultana J., Lapi F., Onder G., Agabiti N. et al. Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619838138. doi: 10.1177/2042098619838138.
26. Kemeny-Suss N., Kasneci A., Rivas D., Afילו J., Komarova S.V., Chalifour L.E., Duque G. Alendronate affects calcium dynamics in cardiomyocytes in vitro. *Vasc Pharmacol*. 2009;51(5–6):350–358. doi: 10.1016/j.vph.2009.09.002.
27. Bondo L., Eiken P., Abrahamsen B. Analysis of the association between bisphosphonate treatment survival in Danish hip fracture patients – a nationwide register-based open cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):245–252. doi: 10.1007/s00198-012-2024-8.
28. Cummings S.R., Lui L.Y., Eastell R., Allen I.E. Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1491–1500. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2779.
29. Colon-Emeric C.S., Mesenbrink P., Lyles K.W., Pieper C.F., Boonen S., Delmas P. et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):91–97. doi: 10.1359/jbmr.090704.
30. Bliuc D., Tran T., van Geel T., Adachi J.D., Berger C., van den Bergh J. et al. Reduced bone loss is associated with reduced mortality risk in subjects exposed to nitrogen bisphosphonates: a mediation analysis. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):2001–2011. doi: 10.1002/jbmr.3816.
31. Kanazawa I., Yamaguchi T., Hayashi K., Takase H., Shimizu T., Sugimoto T. Effects of treatment with risendronate and alfacalcidol on progression of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus accompanied with osteoporosis. *Am J Med Sci*. 2010;339(6):519–524. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6dfe.
32. D'Ascenzo F., Agostoni P., Abbate A., Castagno D., Lipinski M.J., Vetrovec G.W. et al. Atherosclerotic coronary plaque regression and the risk of adverse cardiovascular events: a meta-regression of randomized clinical trials. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):178–185. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.065.
33. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;79(25):2407–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
34. Varela I., Pereira S., Ugalde A.P., Navarro C.L., Suarez M.F., Cau P. et al. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med*. 2008;14(7):767–772. doi: 10.1038/nm1786.
35. Marchenkova L.A., Dreval A.V., Prokhorova E.A., Loseva V.A. The adherence of postmenopausal osteoporosis patients to therapy with combination medication contains alendronic acid and colecalciferol and its impact on the effectiveness of treatment. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2014;4(2):22–29. doi: 10.14341/probl201460422-29.
36. 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.

Информация об авторах:

Шилов Сергей Николаевич, д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0002-7777-6419; newsib54@gmail.com

Березикова Екатерина Николаевна, д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0002-9630-0213; berezikova@ngs.ru

Попова Анна Александровна, д.м.н., заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0003-2645-162X; ann24@ngs.ru

Самсонова Елена Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0001-6986-7305; elena-samsonova@mail.ru

Тепляков Александр Трофимович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID: 0000-0003-0721-0038; vgeleen1970@gmail.com

Гракова Елена Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID: 0000-0003-4019-3735; gev@cardio-tomsk.ru

Копьева Кристина Васильевна, младший научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID: 0000-0002-2285-6438; kristin-kop@inbox.ru

Молоков Алексей Валентинович, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0001-8718-2801; alex-molokov@mail.ru

Яковлева Инна Владимировна, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID: 0000-0003-4712-2315; adrenalin21@mail.ru

Information about the authors:

Sergey N. Shilov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0002-7777-6419; newsib54@gmail.com

Ekaterina N. Berezikova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0002-9630-0213; berezikova@ngs.ru

Anna A. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0003-2645-162X; ann24@ngs.ru

Elena N. Samsonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathological Physiology and clinical Pathophysiology Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0001-6986-7305; elena-samsonova@mail.ru

Alexander T. Teplyakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Research Scientist, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; 111a, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; ORCID: 0000-0003-0721-0038; vgelen1970@gmail.com

Elena V. Grakova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; 111a, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; ORCID: 0000-0003-4019-3735; gev@cardio-tomsk.ru

Kristina V. Kopeva, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute; 111a, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; ORCID: 0000-0002-2285-6438; kristin-kop@inbox.ru

Aleksey V. Molokov, Assistant of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0001-8718-2801; alex-molokov@mail.ru

Inna V. Yakovleva, Assistant of the Polyclinic Therapy and General Medical Practice Department, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; ORCID: 0000-0003-4712-2315; adrenalin21@mail.ru

Лептин и полиморфизм гена его рецептора как мишень для фармакотерапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких

Ю.А. Сорокина¹, О.В. Занозина^{1,2✉}, zwx2@mail.ru, Е.В. Макарова¹, С.Г. Сальцев¹, Г.Н. Варварина¹, Л.В. Ловцова¹

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

² Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

Сочетанная патология представляет трудноразрешимую проблему для рациональной фармакотерапии ввиду полиорганности повреждений. Необходимость воздействия одновременно на несколько звеньев целого ряда патогенетических процессов приводит к полипрагмазии, которая со временем становится менее эффективной, токсичной и неприемлемой на том или ином этапе течения болезней. Для коморбидных пациентов с длительно текущим сахарным диабетом 2-го типа вопросы межлекарственных взаимодействий так же актуальны, как и подбор оптимальной сахароснижающей терапии. Настоящий обзор ставит перед собой цель определить возможности оптимизировать лекарственную терапию при коморбидной патологии для увеличения эффективности фармакотерапии, улучшения прогнозов и исходов сопутствующих заболеваний, а также замедлить прогрессирование одного или сочетанных заболеваний. Одним из способов индивидуализации фармакотерапии видится определение полиморфных генов, которые будут ответственны не только за предрасположенность к заболеванию, но и за формирование фармакологического ответа на назначенную фармакотерапию, определяя, таким образом, эффективность медикаментозной терапии. Представляет интерес в качестве объединяющей патологии, вносящей вклад как в развитие заболеваний (ХОБЛ и СД 2-го типа), так и потенциально формирующей фармакологический ответ на назначенную медикаментозную терапию, такой пептидный гормон, как лептин и рецепторы к нему в различных тканях. Полиморфизм генов определяет развитие таких патологий, как резистентность к лептину и инсулину, которые, в свою очередь, являются мишенью многих сахароснижающих препаратов. В обзоре предложены потенциальные ассоциации и направления для исследований в области фармакогенетики лекарственных препаратов, применяемых для лечения коморбидных пациентов. Своевременное выявление мутации генов, вовлеченных в общий патогенез СД 2-го типа и ХОБЛ будет способствовать формированию наиболее индивидуализированного фармакотерапевтического контроля как одного, так и другого заболевания.

Ключевые слова: лептин, сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ, полиморфизм генов, фармакотерапия, эффективность, персонализированная медицина

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Макарова Е.В., Сальцев С.Г., Варварина Г.Н., Ловцова Л.В. Лептин и полиморфизм гена его рецептора как мишень для фармакотерапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет.* 2021;(7):88–94. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-88-94.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Leptin and its receptor gene polymorphism as a target for pharmacotherapy in T2DM and COPD

Yulia A. Sorokina¹, Olga V. Zanozina^{1,2✉}, zwx2@mail.ru, Ekaterina V. Makarova¹, Sergey G. Salcev¹, Galina N. Varvarina¹, Lyubov V. Lovtsova¹

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

Abstract

Combined pathology is a real problem for rational pharmacotherapy due to multiple organ damage. The need to affect simultaneously several pathogenesis processes leads to polypharmacy that can appear to be less effective, toxic and unacceptable in some time. For comorbid patients with long-term ongoing type 2 diabetes mellitus (T2DM), the problem of drug interactions is as relevant as the selection of optimal hypoglycemic therapy. This review aims to identify opportunities to optimize drug therapy in comorbid pathology to increase the effectiveness of pharmacotherapy, improve the prognosis and outcomes of concomitant diseases, and slow the progression of one or a combination of diseases. One of the ways to individualize pharmacotherapy is to identify polymorphic genes that can account not only to the predisposition to the disease, but also to the formation of a pharmacological response, thus determining the effectiveness of drug therapy. A peptide hormone leptin along with its receptors in various tissues could be the milestone of unifying pathology that contributes both to the development of diseases – chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and T2DM. This modality potentially forms the pharmacological response to prescribed

drug therapy of such. Gene polymorphism determines the development of pathologies such as leptin and insulin resistance. These deteriorations are in turn likely to be the targets of many oral antidiabetic drugs. The review suggests potential associations and directions for research in the field of pharmacogenetics of drugs used for the treatment of comorbid patients. The duly identified mutations involved in the general pathogenesis of type 2 diabetes and COPD will account to the approach toward tailored medicine and contribute to proper control of both diseases.

Keywords: leptin, T2DM, COPD, gene polymorphism, pharmacotherapy, effectiveness, personalized medicine

For citation: Sorokina Y.A., Zanozina O.V., Makarova E.V., Salcev S.G., Varvarina G.N., Lovtsova L.V. Leptin and its receptor gene polymorphism as a target for pharmacotherapy in T2DM and COPD. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):88–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-88-94.

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

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидная патология зачастую представляет трудноразрешимую проблему для рациональной фармакотерапии ввиду полиорганности повреждений. Необходимость воздействия одновременно на несколько звеньев целого ряда патогенетических процессов приводит к полипрагмазии, которая со временем становится менее эффективной, токсичной и неприемлемой на том или ином этапе течения болезней. Для коморбидных пациентов с длительно текущим сахарным диабетом (СД) 2-го типа вопросы межлекарственных взаимодействий так же актуальны, как и подбор оптимальной сахароснижающей терапии. Исследования показали, что наиболее высоким потенциалом межлекарственного взаимодействия как на фармакокинетическом, так и на фармакодинамическом уровнях обладают нестероидные противовоспалительные средства, противосудорожные, антиинфекционные средства, и, что самое главное, препараты для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы [1].

Сахарный диабет приобрел статус неинфекционной эпидемии: каждый пятый человек населения Земли старше 65 лет страдает от СД 2-го типа¹. ХОБЛ чаще встречается среди пожилых людей (в возрасте 65 лет и старше). Инициатива по изучению бремени обструктивной болезни легких (The Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Initiative) оценила распространенность ХОБЛ второй степени и выше в мировой популяции на уровне $10,1 \pm 4,8\%$ ². Сопутствующие заболевания имеются у части пациентов с ХОБЛ, причем более 80% пациентов с ХОБЛ имеют, по крайней мере, одно сопутствующее хроническое заболевание [2, 3].

У больных с сочетанной патологией (ХОБЛ и СД 2-го типа) отмечаются более выраженные клинические проявления дыхательных нарушений: у таких пациентов более выражена одышка, быстрее прогрессирует гипоксемия, требуется в акте дыхания участие вспомогательной мускулатуры. Лицам, страдающим одновременно ХОБЛ и СД 2-го типа, рекомендуют уделять особое внимание фармакотерапии ввиду возможных плейотропных эффектов лекарственных препаратов [4]. Так, например,

в одном из исследований выявлено, что смертность от заболеваний респираторного тракта больных с сахарным диабетом 2-го типа ниже среди пациентов, принимающих метформин. Исследователи связывают данный феномен с противовоспалительным и антиоксидантным эффектом препарата [5].

Появилась необходимость выявить общие компоненты двух патологий – ХОБЛ и СД 2-го типа для определения потенциальных мишеней лекарственных препаратов, которые могли бы одновременно воздействовать на общие патогенетические звенья коморбидной патологии. Клинически схожие фенотипы пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа и ХОБЛ, создали предпосылки к определению генетически детерминированных мутаций, которые формируют тот или иной фенотип течения заболеваний.

Наличие мутаций способствует более быстрому прогрессированию заболеваний, тяжелым исходам и осложнениям [6]. Своевременное выявление мутаций генов, вовлеченных в общий патогенез СД 2-го типа и ХОБЛ, будет способствовать формированию наиболее индивидуализированного фармакотерапевтического контроля как одного, так и другого заболевания. Определение совокупности мутаций, ассоциированных с тяжелым течением и быстрым прогрессированием коморбидной патологии, среди населения позволит выявить группы риска пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и/или бронхообструктивным заболеванием. Это позволит персонализировать и при необходимости интенсифицировать лекарственную терапию.

В настоящее время проводится множество исследований, посвященных поиску ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов с риском развития того или иного заболевания. Благодаря быстрому внедрению инновационных технологий и совершенствованию метода ПЦР (полимеразной цепной реакции) в реальном времени подобные исследования стали общедоступны и внедряются в общеклиническую практику. Отдельный интерес представляют фармакогенетические исследования, посвященные выявлению генов, ответственных за формирование фармакологического ответа на проводимую терапию, дезинтоксикационную функцию организма и индивидуальную переносимость лекарственного препарата. В большинстве случаев исследования направлены на изучение мутации гена лекарственной мишени или, например, цитохрома, участвующего в лекарствен-

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium; 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

² 2020 GLOBAL strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.

ных превращениях. Данный подход небезосновательно эффективен и имеет высокую клиническую ценность при строго дифференцированном заболевании или состоянии, генетически детерминированном немногочисленными мутациями. Так, ярким примером фармакогенетического типирования для персонализации фармакотерапии является определение ОНП гена для индивидуального дозирования варфарина [7], статинов [8], противоопухолевых препаратов [9, 10].

Однако у большинства хронических заболеваний не определена строго генетически детерминированная природа, и течение таких болезней объясняется полигенностью патогенетических процессов, которые, в свою очередь, могут формировать клинический тип патологических проявлений. Значительный вклад вносят индивидуальные особенности организма пациента, особенно при сочетанной патологии [6, 11]. Более того, сочетания мутаций генов извращают фармакологические эффекты от назначенной лекарственной терапии либо приводят к абсолютной ее неэффективности. Тем не менее не так много генетических вариантов, обнаруженных на данный момент, которые бы могли быть рекомендованы к рутинному определению с целью персонификации фармакотерапии [12], т. к. вклад одного ОНП, особенно при коморбидной патологии, достаточно трудно оценить.

Известно, что так называемая усредненная «неэффективность» назначенной фармакотерапии при многих социально значимых хронических неинфекционных заболеваниях может достигать 75%. Например, от 10 до 30% пациентов имеют вариабельность фармакологического ответа на антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы), до 50% пациентов по-разному отвечают на прием антидепрессантов. Неадекватная эффективность препаратов, применяемых при бронхо-обструктивных патологиях и сахарном диабете 2-го типа достигает 40% [13–15]. А при сочетании этих двух патологий эффекты от назначенной фармакотерапии могут быть непредсказуемы.

Поэтому появляется необходимость комплексной оценки вклада мутаций генов-мишеней для лекарственного воздействия, которые могут быть вовлечены в патогенетический процесс ХОБЛ и СД 2-го типа.

ЛЕПТИН И ЕГО СВЯЗУЮЩАЯ РОЛЬ МЕЖДУ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Лептин – это гормон жировой ткани, обеспечивающий регуляцию энергетических, нейроэндокринных и метаболических процессов организма. Он служит клинико-лабораторным маркером риска СД 2-го типа [16, 17] и ишемической болезни сердца [18]. Однако у подавляющего большинства пациентов с ожирением имеется переизбыток лептина на фоне невосприимчивости к его действию – лептинорезистентность. Лептинорезистентность, в т. ч. и за счет мутации рецептора к лептину, и повышение уровня лептина могут вносить вклад как зависимый от СД 2-го типа, так и независимый в функционирование

дыхательной системы. Лептинорезистентность как таковая приводит к дисбалансу в системе нейтрофильной эластазы и альфа-1-антитрипсина, что приводит к прогрессированию ХОБЛ [18]. Так, было показано, что уровень лептина обратно пропорционален ОФВ1 (объему форсированного выдоха за 1 сек) при ХОБЛ [19].

Возрастает интерес к функционированию рецепторов к лептину именно в легочной ткани. Лептин осуществляет свою биологическую функцию путем связывания с рецептором лептина, присутствующим во многих тканях, в т. ч. и в легочном эпителии. Лептин главным образом секретируется адипоцитами, но также экспрессируется в альвеолярных макрофагах и эпителии легочной ткани [20, 21]. В то время как лептин первоначально был идентифицирован как сигнальная молекула насыщения, регулирующая потребление пищи и расход энергии [22, 23], сегодня он рассматривается как плюрипотентный белок, который участвует в широком спектре функций организма, включая воспалительную реакцию и ангиогенез. Например, было показано, что лептин индуцирует цитокиновую продукцию моноцитов/макрофагов и увеличивает цитотоксичность естественных киллеров. Лептин может играть роль в системном воспалении при ХОБЛ. При обострении воспаления уровень лептина в сыворотке крови повышен, что аналогично изменениям провоспалительных цитокинов. Установлено, что бронхиальная экспрессия лептина увеличивается при ХОБЛ, а легочный эпителий и содержит активный рецептор лептина. В свете последних событий эпидемии SARS-nCov-2019 была выдвинута теория о том, что уровень лептина у пациентов с ковидной пневмонией и ожирением является прогностическим фактором. Лептин может быть связующим звеном между ожирением и его высокой распространенностью как сопутствующей патологией инфекции SARS-nCoV-2019 [24]. Тем более, что одной из самой распространенной сопутствующей патологией при ковидной пневмонии были ХОБЛ и СД [25].

У лиц с ХОБЛ и ожирением, которое зачастую ассоциировано с СД 2-го типа, повышен уровень лептина и С-реактивного белка. С-реактивный белок способен блокировать рецепторы лептина, формируя «порочный круг». Поэтому целесообразно снижать уровень лептина как провоспалительного цитокина, влияя на лептинорезистентность с целью ограничения системного воспаления [26].

Системное воспаление определяет клиническую картину у больных, страдающих ХОБЛ и СД 2-го типа. ХОБЛ на фоне СД 2-го типа протекает тяжелее: признаки дыхательной недостаточности более выражены, чаще наблюдаются обострения, значительно падает качество жизни [27].

У коморбидных пациентов изменения в балансе между лептином и противовоспалительными цитокинами носят более стойкий и выраженный характер. Диабетическая микроангиопатия, как осложнение СД 2-го типа, у больных ХОБЛ затрагивает и легочные сосуды мелкого калибра, что играет роль в прогрессиру-

вании ХОБЛ. СД 2-го типа также ассоциируется с редукцией функции легких, что приводит к прогрессирующей ХОБЛ.

Как недостаток, так и избыток лептина на фоне неправильно функционирующего рецептора к гомону могут повлиять на течение заболеваний и эффективность фармакотерапии. Так, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) гена рецептора к лептину *LEPR* Arg223Gln (rs1137101) ассоциированы с измененной чувствительностью к лептину как на фоне недостатка, так и избытка гормона. ОНП в гене рецептора лептина (*LEPR*) связаны со снижением объема форсированного выдоха за 1 сек (ФОВ1) у больных ХОБЛ, что указывает на то, что полиморфизмы гена рецептора лептина могут быть связаны с недостаточным контролем бронхообструктивных заболеваний [28].

Основная идея проведенных исследований – выявить мутацию гена – предиктора развития заболевания. Однако имеющийся полиморфизм, и тем более в сочетании с мутациями других генов-рецепторов или ферментов, может формировать не только фенотип течения болезни, но и фенотип фармакологического ответа на проводимую фармакотерапию [29].

Низкая чувствительность к лептину на фоне инсулинорезистентности (ИР) может служить также мишенью для фармакокоррекции при ХОБЛ. Так, например, при исследовании ИР у пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ отмечена наиболее высокая адипокиновая (повышение концентрации лептина и резистина на фоне снижения уровня адипонектина и мутации лептин-связывающего рецептора) и цитокиновая (повышение концентрации медиаторов воспаления) активность жировой ткани, что свидетельствует о лептинорезистентности и ее, вероятно, ключевой роли во взаимовлиянии уже трех коморбидных состояний. Коморбидный вариант гипертензии и ХОБЛ характеризуется повышением уровня свободного лептина, резистина и снижения содержания адипонектина, дисфункции лептин-связывающего рецептора, а также высоким уровнем медиаторов воспаления (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18) [30].

Определение генного полиморфизма, влияющего на чувствительность к терапии у больных ХОБЛ, будет способствовать развитию персонализированной медицины. Так, определение генного полиморфизма адренокортикотропного гормона было использовано для диагностики тяжелой формы дефицита адренокортикотропного гормона, что позволило успешно провести интенсивную терапию, отличающуюся от лечения других пациентов с ХОБЛ. Также было обнаружено, что генные полиморфизмы способствуют формированию индивидуальных различий в реакции на сигаретный дым, что могло бы привести к более целенаправленным действиям против курения. Весьма перспективно изучение и использование генных полиморфизмов: может быть использовано с целью прогнозирования исходов заболевания и формирования осложнений. Более того, чрезвычайно важно идентифицировать и оценить роль полиморфизма генов – конкретных биомаркеров для отслеживания

и определения биологических эффектов генетических факторов [31].

На этом данные об исследованиях ассоциаций эффективности лекарственной терапии ХОБЛ заканчиваются.

БИОМАРКЕРЫ – ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

При исследовании вклада полиморфных генов при оценке эффективности сахароснижающей терапии в основном сделан акцент на мутации генов, участие которых в патогенезе СД 2-го типа доказано с большой долей вероятности. Так, например, полиморфизм гена *PPARG* Prol2Ala ответственен за высокую эффективность влияния росиглитазона на гликемический контроль. Существует предположение, что *GLP-1R* ген T149M, который отвечает за эффект естественного ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида-1 – основного из инкретинов), вносит вклад в ответ на применение экзогенных агонистов ГПП-1 [32], а консорциум по фармакогенетике метформина (Metformin Genetics (MetGen)) сообщило о влиянии мутации гена *SLC2A2* (ответственный за облегченный транспорт глюкозы) на фармакологический ответ при применении метформина [33].

В настоящий момент начинают проводить исследования для создания определенного паттерна течения заболевания с помощью ОНП-генов [34, 35]. Так, в одном из исследований было выявлено, что при наличии Т-аллеля у полиморфизма гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1* (C3435T) отличаются профили глюкозы натощак и результаты оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)). Также было обнаружено, что уровень лептина значимо выше у пациентов с сочетанной патологией, но независимо от генотипа [36].

Результаты трансляционных исследований также подтверждают наличие общих патогенетических путей у ХОБЛ и СД 2-го типа и, как следствие, существование биомаркеров, которые могут быть использованы в оценке эффективности и персонализации фармакотерапии при коморбидной патологии [37–39].

Существует необходимость в обнаружении специфичных, но в то же время интегральных маркеров – показателей прогрессирования патологии, глубины повреждений с целью прогнозирования исходов как одного, так и сопутствующих заболеваний, а также оценки эффективности и персонализации фармакотерапии. Так, например, исследователи предложили использовать молекулу галектина-3 (относится к семейству β -галактозидсвязывающих протеинов) [40] для обширнейшего спектра заболеваний. Однако такой профиль данного биомаркера затрудняет оценку воздействия медицинского вмешательства (фармакотерапии) и определенной патологии. Исследования, изучающие влияние, например, метформина на уровень лептина и экспрессию гена рецепторов к нему, ограничены экспериментальными данными, которые тем не менее свидетельствуют о положительном влиянии препарата [41] даже при легочной гипертензии [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, формирование «фенотипа провала» и «фенотипа ответа» на фармакотерапию при коморбидной патологии является способом индивидуализации лекарственных назначений [43], снижения токсичности полипрагмазии при коморбидных патологиях (ХОБЛ и СД 2-го типа).

Проводимые исследования в области изучения генетически детерминированных факторов риска и предрасположенности к СД 2-го типа и бронхообструктивным заболеваниям имеют значительные ограничения, и совсем небольшое количество исследований посвящено влиянию полиморфных генов на эффективность назначенной фармакотерапии. Тем не менее формирование «фенотипов ответа» и «фенотипов провала» пациен-

тов с коморбидной патологией является крайне перспективным и оправданным. Такой подход позволит спрогнозировать эффективность медикаментозной терапии у данного больного и избежать последствий терапевтической стратегии «лечения до неудачи», когда недостаточный контроль заболеваний приводит к ухудшению состояния пациента, и это регистрируется уже *post factum*. Это, в свою очередь, может привести к необходимости интенсификации терапии, что иногда бывает невозможным ввиду плохой переносимости лекарственных препаратов, возрастных особенностей и глубоких структурно-функциональных изменений, наступивших вследствие прогрессирования заболеваний.



Поступила / Received 28.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2021

Принята в печать / Accepted 21.02.2021

Список литературы

1. Демидова Т.Ю. Лечение больных сахарным диабетом 2 типа и коморбидными заболеваниями. Что необходимо знать практикующему врачу? *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;10(11): 123–126. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/1d2/123-126.pdf>.
2. Putcha N., Drummond M.B., Wise R.A., Hansel N.N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(4):575–591. doi: 10.1055/s-0035-1556063.
3. Recio Iglesias J., Díez-Manglano J., López García F., Díaz Peromingo J.A., Almagro P., Varela Aguilar J.M. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1015–1037. doi: 10.2147/COPD.S242009.
4. Rogliani P., Ora J., Di Daniele N., Lauro D. Pleiotropic Effects of Hypoglycemic Agents: Implications in Asthma and COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;40:34–38. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.002.
5. Mendy A., Gopal R., Alcorn J.F., Forno E. Reduced Mortality from Lower Respiratory Tract Disease in Adult Diabetic Patients Treated with Metformin. *Respirology*. 2019;24(7):646–651. doi: 10.1111/resp.13486.
6. Hasanzad M., Sarhangi N., Aghaei Meybodi H.R., Nikfar S., Khatami F., Larijani B. Precision Medicine in Non Communicable Diseases. *Int J Mol Cell Med*. 2019;8(1 Suppl.):1–18. doi: 10.22088/IJCM.BUMS.8.2.1.
7. Kaye J.B., Schultz L.E., Steiner H.E., Kittles R.A., Cavallari L.H., Karnes J.H. Warfarin Pharmacogenomics in Diverse Populations. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1150–1163. doi: 10.1002/phar.1982.
8. Božina N., Vrkić Kirmajer M., Šimičević L., Ganoci L., Mirošević Skvrce N., Klarica Domjanović I., Mercep I. Use of Pharmacogenomics in Elderly Patients Treated for Cardiovascular Diseases. *Croat Med J*. 2020;61(2):147–158. doi: 10.3325/cmj.2020.61.147.
9. Hertz D.L., Rae J. Pharmacogenetics of Cancer Drugs. *Annu Rev Med*. 2015;66:65–81. doi: 10.1146/annurev-med-053013-053944.
10. Bertholée D., Maring J.G., van Kuilenburg A.B. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(4):317–337. doi: 10.1007/s40262-016-0450-z.
11. Aghaei Meybodi H.R., Hasanzad M., Larijani B. Path to Personalized Medicine for Type 2 Diabetes Mellitus: Reality and Hope. *Acta Med Iran*. 2017;55(3):166–174. Available at: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6214>.
12. Singh D.B. The Impact of Pharmacogenomics in Personalized Medicine. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2020;171:369–394. doi: 10.1007/10_2019_110.
13. Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical Application of Pharmacogenetics. *Trends Mol Med*. 2001;7(5):201–204. doi: 10.1016/s1471-4914(01)01986-4.
14. Mirsadeghi S., Larijani B. Personalized Medicine: Pharmacogenomics and Drug Development. *Acta Med Iran*. 2017;55(3):150–165. Available at: <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6211>.
15. Zhang G., Nebert D.W. Personalized Medicine: Genetic Risk Prediction of Drug Response. *Pharmacol Ther*. 2017;175:75–90. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.036.
16. Salazar J., Chávez-Castillo M., Rojas J., Ortega A., Nava M., Pérez J. et al. Is "Leptin Resistance" Another Key Resistance to Manage Type 2 Diabetes? *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(7):733–749. doi: 10.2174/1573399816666191230111838.
17. Qadir M.I., Ahmed Z. Lep Expression and Its Role in Obesity and Type-2 Diabetes. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(1):47–51. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019386.
18. Vavruč C., Länne T., Fredrikson M., Lindström T., Östgren C.J., Nystrom F.H. Serum Leptin Levels Are Independently Related to the Incidence of Ischemic Heart Disease in a Prospective Study of Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:62. doi: 10.1186/s12933-015-0208-1.
19. Oh Y.M., Jeong B.H., Woo S.Y., Kim S.Y., Kim H., Lee J.H. et al. Association of Plasma Adipokines with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity And progression. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(7):1005–1012. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-005OC.
20. Jutant E.M., Tu L., Humbert M., Guignabert C., Huertas A. The Thousand Faces of Leptin in the Lung. *Chest*. 2021;159(1):239–248. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.075.
21. Ubags N.D., Stapleton R.D., Vernooy J.H., Burg E., Bement J., Hayes C.M. et al. Hyperleptinemia Is Associated with Impaired Pulmonary Host Defense. *JCI Insight*. 2016;1(8):e82101. doi: 10.1172/jci.insight.82101.
22. Rehman K., Akash M.S.H., Alina Z. Leptin: A New Therapeutic Target for Treatment of Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem*. 2018;119(7):5016–5027. doi: 10.1002/jcb.26580.
23. Friedman J. The Long Road to Leptin. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4727–4734. doi: 10.1172/JCI91578.
24. Rebello C.J., Kirwan J.P., Greenway F.L. Obesity, the Most Common Comorbidity in SARS-CoV-2: Is Leptin the Link? *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(9):1810–1817. doi: 10.1038/s41366-020-0640-5.
25. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12 – March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382–386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
26. Engin A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:381–397. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_16.
27. Ho T.W., Huang C.T., Ruan S.Y., Tsai Y.J., Lai F., Yu C.J. Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease – The Impact on Mortality. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175794. doi: 10.1371/journal.pone.0175794.
28. Van den Borst B., Souren N.Y., Loos R.J., Paulussen A.D., Derom C., Schols A.M. et al. Genetics of Maximally Attained Lung Function: A Role for Leptin? *Respir Med*. 2012;106(2):235–242. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.001.
29. Сорокина Ю.А. Фармакогенетические аспекты пероральной сахароснижающей терапии. Фенотипы «ответа» и «провала». *Медицинский совет*. 2015;(8):82–85. doi: 10.21518/2079-701X-2015-8-82-85.
30. Герасименко О.Н., Сухатерина Н.А., Шлагин И.С. Роль адипоциткинов в комплексной оценке пищевого статуса при сочетании артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. *Вопросы питания*. 2017;86(4):29–36. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00057.
31. Wu X., Yuan B., López E., Bai C., Wang X. Gene Polymorphisms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cell Mol Med*. 2014;18(1):15–26. doi: 10.2147/COPD.S134161.
32. Florez J.C. Pharmacogenetics in Type 2 Diabetes: Precision Medicine or Discovery Tool? *Diabetologia*. 2017;60(5):800–807. doi: 10.1007/s00125-017-4227-1.
33. Zhou K., Yee S.W., Seiser E.L., van Leeuwen N., Tavendale R., Bennett A.J. et al. Variation in the Glucose Transporter Gene SLC2A2 Is Associated with Glycemic Response to Metformin. *Nat Genet*. 2016;48(9):1055–1059. doi: 10.1038/ng.3632.

34. Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M, Reeve N.F., Guyatt A.L., Jackson V.E. et al. Genetic Landscape of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Identifies Heterogeneous Cell-Type and Phenotype Associations. *Nat Genet.* 2019;51(3):494–505. doi: 10.1038/s41588-018-0342-2.
35. Martin R.J., Bel E.H., Pavord I.D., Price D., Reddel H.K. Defining Severe Obstructive Lung Disease in the Biologic Era: An Endotype-Based Approach. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1900108. doi: 10.1183/13993003.00108-2019.
36. Chernetska N.V., Stupnytska H.Y., Fediv O.I. The Role of MDR1 (C3435T) Gene Polymorphism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Life.* 2020;13(3):349–355. doi: 10.25122/jml-2020-0139.
37. Prokić I., Lahousse L., de Vries M., Liu J., Kalooja M., Vonk J.M. et al. A Cross-Omics Integrative Study of Metabolic Signatures of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):193. doi: 10.1186/s12890-020-01222-7.
38. Kolahian S., Leiss V., Nürnberg B. Diabetic Lung Disease: Fact or Fiction? *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(3):303–319. doi: 10.1007/s11154-019-09516-w.
39. Franssen F.M., Alter P., Bar N., Benedikter B.J., Iurato S., Maier D. et al. Personalized Medicine for Patients with COPD: Where Are We? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1465–1484. doi: 10.2147/COPD.S175706.
40. Sciacchitano S., Lavra L., Morgante A., Olivieri A., Magi F., De Francesco G.P. et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):379. doi: 10.3390/ijms19020379.
41. Derkach K., Zakharova I., Zorina I., Bakhtyukov A., Romanova I., Bayunova L. et al. The Evidence of Metabolic-Improving Effect of Metformin in Ay/a Mice with Genetically-Induced Melanocortin Obesity and the Contribution of Hypothalamic Mechanisms to This Effect. *PLoS ONE.* 2019;14(3):e0213779. doi: 10.1371/journal.pone.0213779.
42. Wang L., Halliday G., Huot J.R., Satoh T., Baust J.J., Fisher A. et al. Treatment with Treprostinil and Metformin Normalizes Hyperglycemia and Improves Cardiac Function in Pulmonary Hypertension Associated with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(6):1543–1558. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313883.
43. Weinshilboum R.M., Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1711–1722. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.001.
1. Demidova T.Yu. Patient Management with Type 2 Diabetes Mellitus and Comorbid Diseases. Tips the Practitioner Should Know. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review.* 2019;10(11):123–126. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/1d2/123-126.pdf>.
2. Putcha N., Drummond M.B., Wise R.A., Hansel N.N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(4):575–591. doi: 10.1055/s-0035-1556063.
3. Recio Iglesias J., Díez-Manglano J., López García F., Díaz Peromingo J.A., Almagro P., Varela Aguilar J.M. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1015–1037. doi: 10.2147/COPD.S242009.
4. Rogliani P., Ora J., Di Daniele N., Lauro D. Pleiotropic Effects of Hypoglycemic Agents: Implications in Asthma and COPD. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;40:34–38. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.002.
5. Mendy A., Gopal R., Alcorn J.F., Forno E. Reduced Mortality from Lower Respiratory Tract Disease in Adult Diabetic Patients Treated with Metformin. *Respirology.* 2019;24(7):646–651. doi: 10.1111/resp.13486.
6. Hasanazad M., Sarhangi N., Aghaei Meybodi H.R., Nikfar S., Khatami F., Larijani B. Precision Medicine in Non Communicable Diseases. *Int J Mol Cell Med.* 2019;8(1 Suppl):1–18. doi: 10.22088/IJMCMBUMS.8.2.1.
7. Kaye J.B., Schultz L.E., Steiner H.E., Kittles R.A., Cavallari L.H., Karnes J.H. Warfarin Pharmacogenomics in Diverse Populations. *Pharmacotherapy.* 2017;37(9):1150–1163. doi: 10.1002/phar.1982.
8. Božina N., Vrkić Kirhmajer M., Šimičević L., Ganoci L., Mirošević Skvrce N., Klarica Domjanović I., Mercep I. Use of Pharmacogenomics in Elderly Patients Treated for Cardiovascular Diseases. *Croat Med J.* 2020;61(2):147–158. doi: 10.3325/cmj.2020.61.147.
9. Hertz D.L., Rae J. Pharmacogenetics of Cancer Drugs. *Annu Rev Med.* 2015;66:65–81. doi: 10.1146/annurev-med-053013-053944.
10. Bertholee D., Maring J.G., van Kuilenburg A.B. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(4):317–337. doi: 10.1007/s40262-016-0450-z.
11. Aghaei Meybodi H.R., Hasanazad M., Larijani B. Path to Personalized Medicine for Type 2 Diabetes Mellitus: Reality and Hope. *Acta Med Iran.* 2017;55(3):166–174. Available at: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6214>.
12. Singh D.B. The Impact of Pharmacogenomics in Personalized Medicine. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2020;171:369–394. doi: 10.1007/10_2019_110.
13. Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical Application of Pharmacogenetics. *Trends Mol Med.* 2001;7(5):201–204. doi: 10.1016/s1471-4914(01)01986-4.
14. Mirsadeghi S., Larijani B. Personalized Medicine: Pharmacogenomics and Drug Development. *Acta Med Iran.* 2017;55(3):150–165. Available at: <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6211>.
15. Zhang G., Nebert D.W. Personalized Medicine: Genetic Risk Prediction of Drug Response. *Pharmacol Ther.* 2017;175:75–90. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.036.
16. Salazar J., Chávez-Castillo M., Rojas J., Ortega A., Nava M., Pérez J. et al. Is "Leptin Resistance" Another Key Resistance to Manage Type 2 Diabetes? *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(7):733–749. doi: 10.2174/1573399816666191230111838.
17. Qadir M.I., Ahmed Z. Lep Expression and Its Role in Obesity and Type-2 Diabetes. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017;27(1):47–51. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019386.
18. Vavrch C., Länne T., Fredrikson M., Lindström T., Östgren C.J., Nystrom F.H. Serum Leptin Levels Are Independently Related to the Incidence of Ischemic Heart Disease in a Prospective Study of Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:62. doi: 10.1186/s12933-015-0208-1.
19. Oh Y.M., Jeong B.H., Woo S.Y., Kim S.Y., Kim H., Lee J.H. et al. Association of Plasma Adipokines with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity And progression. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(7):1005–1012. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-005OC.
20. Jutant E.M., Tu L., Humbert M., Guignabert C., Huertas A. The Thousand Faces of Leptin in the Lung. *Chest.* 2021;159(1):239–248. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.075.
21. Ubags N.D., Stapleton R.D., Vernooij J.H., Burg E., Bement J., Hayes C.M. et al. Hyperleptinemia Is Associated with Impaired Pulmonary Host Defense. *JCI Insight.* 2016;1(8):e82101. doi: 10.1172/jci.insight.82101.
22. Rehman K., Akash M.S.H., Alina Z. Leptin: A New Therapeutic Target for Treatment of Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem.* 2018;119(7):5016–5027. doi: 10.1002/jcb.26580.
23. Friedman J. The Long Road to Leptin. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4727–4734. doi: 10.1172/JCI91578.
24. Rebello C.J., Kirwan J.P., Greenway F.L. Obesity, the Most Common Comorbidity in SARS-CoV-2: Is Leptin the Link? *Int J Obes (Lond).* 2020;44(9):1810–1817. doi: 10.1038/s41366-020-0640-5.
25. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12 – March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382–386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
26. Engin A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:381–397. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_16.
27. Ho T.W., Huang C.T., Ruan S.Y., Tsai Y.J., Lai F., Yu C.J. Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease – The Impact on Mortality. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175794. doi: 10.1371/journal.pone.0175794.
28. Van den Borst B., Souren N.Y., Loos R.J., Paulussen A.D., Derom C., Schols A.M. et al. Genetics of Maximally Attained Lung Function: A Role for Leptin? *Respir Med.* 2012;106(2):235–242. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.001.
29. Sorokina Y.A. Pharmacogenetic Aspects of Oral Hypoglycemic Therapy. Response and Failure Phenotypes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(8):82–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-8-82-85.
30. Gerasimenko O.N., Sukhaterina N.A., Shpagin I.S. Role of Adipocytokines in the Integrated Assessment of Nutritional Status of Patients with a Combination of Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2017;86(4):29–36. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2017-00057.
31. Wu X., Yuan B., López E., Bai C., Wang X. Gene Polymorphisms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cell Mol Med.* 2014;18(1):15–26. doi: 10.2147/COPD.S134161.
32. Florez J.C. Pharmacogenetics in Type 2 Diabetes: Precision Medicine or Discovery Tool? *Diabetologia.* 2017;60(5):800–807. doi: 10.1007/s00125-017-4227-1.
33. Zhou K., Yee S.W., Seiser E.L., van Leeuwen N., Tavendale R., Bennett A.J. et al. Variation in the Glucose Transporter Gene SLC2A2 Is Associated with Glycemic Response to Metformin. *Nat Genet.* 2016;48(9):1055–1059. doi: 10.1038/ng.3632.

References

34. Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M, Reeve N.F., Guyatt A.L., Jackson V.E. et al. Genetic Landscape of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Identifies Heterogeneous Cell-Type and Phenotype Associations. *Nat Genet.* 2019;51(3):494–505. doi: 10.1038/s41588-018-0342-2.
35. Martin R.J., Bel E.H., Pavord I.D., Price D., Reddel H.K. Defining Severe Obstructive Lung Disease in the Biologic Era: An Endotype-Based Approach. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1900108. doi: 10.1183/13993003.00108-2019.
36. Chernetska N.V., Stupnytska H.Y., Fediv O.I. The Role of MDR1 (C3435T) Gene Polymorphism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Life.* 2020;13(3):349–355. doi: 10.25122/jml-2020-0139.
37. Prokić I., Lahousse L., de Vries M., Liu J., Kalaoja M., Vonk J.M. et al. A Cross-Omics Integrative Study of Metabolic Signatures of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):193. doi: 10.1186/s12890-020-01222-7.
38. Kolahian S., Leiss V., Nürnberg B. Diabetic Lung Disease: Fact or Fiction? *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(3):303–319. doi: 10.1007/s11154-019-09516-w.
39. Franssen F.M., Alter P., Bar N., Benedikter B.J., Iurato S., Maier D. et al. Personalized Medicine for Patients with COPD: Where Are We? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1465–1484. doi: 10.2147/COPD.S175706.
40. Sciacchitano S., Lavra L., Morgante A., Olivieri A., Magi F., De Francesco G.P. et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):379. doi: 10.3390/ijms19020379.
41. Derkach K., Zakharova I., Zorina I., Bakhtyukov A., Romanova I., Bayunova L. et al. The Evidence of Metabolic-Improving Effect of Metformin in Ay/a Mice with Genetically-Induced Melanocortin Obesity and the Contribution of Hypothalamic Mechanisms to This Effect. *PLoS ONE.* 2019;14(3):e0213779. doi: 10.1371/journal.pone.0213779.
42. Wang L., Halliday G., Huot J.R., Satoh T., Baust J.J., Fisher A. et al. Treatment with Treprostinil and Metformin Normalizes Hyperglycemia and Improves Cardiac Function in Pulmonary Hypertension Associated with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(6):1543–1558. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313883.
43. Weinshilboum R.M., Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1711–1722. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.001.

Вклад авторов

Концепция статьи – Занозина О.В.

Написание текста – Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В.

Обзор литературы – Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Варварина Г.Н.

Анализ материала – Сальцев С.Г., Макарова Е.В.

Contribution of authors

Concept of the article – Olga V. Zanozina

Text development – Yulia A. Sorokina, Lyubov V. Lovtsova

Literature review – Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina, Galina N. Varvarina

Material analysis – Sergey G. Salcev, Ekaterina V. Makarova

Информация об авторах:

Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0001-8430-237X; zwx@inbox.ru

Занозина Ольга Владимировна, д.м.н., заведующая отделением эндокринологии, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; профессор кафедры госпитальной терапии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0003-1830-3600; zwx2@mail.ru

Макарова Екатерина Вадимовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0003-4394-0687

Сальцев Сергей Григорьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, ORCID: 0000-0001-8616-1662

Варварина Галина Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0003-4572-8671

Ловцова Любовь Валерьевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1; ORCID: 0000-0003-1480-183X

Information about the authors:

Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ORCID: 0000-0001-8430-237X; zwx@inbox.ru

Olga V. Zanozina, Dr. Sci. (Med.), Head of Endocrinology Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; Professor of Department of Hospital Therapy, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ORCID: 0000-0003-1830-3600; zwx2@mail.ru

Ekaterina V. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0003-4394-0687

Sergey G. Salcev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ORCID: 0000-0001-8616-1662

Galina N. Varvarina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ORCID: 0000-0003-4572-8671

Lyubov V. Lovtsova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ORCID: 0000-0003-1480-183X

Сахарный диабет и остеопороз: патогенетическая связь и современные принципы лечения

Т.Ю. Демидова, ORCID: 0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com

В.М. Плахотняя✉, ORCID: 0000-0003-3826-0935, vplahotnyaya@gmail.com

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

Резюме

Сахарный диабет (СД) является известным фактором риска развития остеопороза (ОП) и повышенного риска переломов. Активное изучение взаимосвязи между СД и здоровьем костной ткани показало, что СД 1-го и СД 2-го типа по-разному влияют на минеральную плотность кости (МПК). Центральным звеном патогенеза развития повышенной ломкости костей у пациентов с СД 1-го типа считается нарушение активности и дифференцировки остеобластов. В свою очередь, гиперинсулинемия, характерная для СД 2-го типа, наоборот, способствует делению и дифференцировке остеобластов и повышению показателя МПК. Однако более высокие показатели МПК у пациентов с СД 2-го типа не являются благоприятным изменением, так как сочетаются с замедлением костного метаболизма. В результате не происходит качественного ремоделирования кости, и прочность костей закономерно уменьшается при высокой МПК. Несмотря на эти различия, СД 1-го и СД 2-го типа имеют общие пути патогенеза, которые приводят к повышенной ломкости костей (например, неферментативное гликирование коллагена костного матрикса и увеличение концентрации склеростина, блокирующего сигнальный путь Wnt). В этом обзоре авторы обсуждают современные данные об эпидемиологии и патогенезе ОП при СД, а также останавливаются на практических вопросах клиники, диагностики, стратификации риска переломов и лечения данной группы пациентов. Отдельное внимание уделяется эффектам, которые оказывают основные сахароснижающие препараты и противоостеопоротические лекарственные средства на костную ткань.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеопороз, здоровье кости, FRAX, эпидемиология, патогенез

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М. Сахарный диабет и остеопороз: патогенетическая связь и современные принципы лечения. *Медицинский совет*. 2021;(7):96–107. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-96-107.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diabetes mellitus and osteoporosis: pathogenetic relationship and current principles of treatment

Tatiana Y. Demidova, ORCID: 0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com

Viktoria M. Plakhotnyaya✉, ORCID: 0000-0003-3826-0935, vplahotnyaya@gmail.com

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

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a well known risk factor for osteoporosis and an increased risk of fractures. A lot of data has been published about the relationship between diabetes and bone health. DM type 1 and DM type 2 have different effects on bone mineral density (BMD). The central link in pathogenesis of bone fragility in patients with DM type 1 is a violation of the activity and differentiation of osteoblasts. On the contrary, hyperinsulinemia in DM type 2 activates the division and differentiation of osteoblasts and contributes to an increase in BMD. However, Higher BMD values in patients with DM type 2 are combined with slowdown in bone metabolism. As the result, high-quality bone remodeling does not occur. And bone strength decreases despite the high BMD. Despite the differences, DM type 1 and DM type 2 have common pathogenic pathways, that lead to increased bone fragility. For example, non-enzymatic glycation of bone matrix collagen and increase in concentration of sclerostin, which blocks the Wnt signaling pathway. In this review, we will analyze current data about epidemiology and pathogenesis of osteoporosis in DM and discuss the practical issues of the clinic, diagnosis, stratification of fracture risk and treatment. Special attention will be paid to the effects of glucose-lowering and anti-osteoporotic drugs on bone tissue.

Keywords: diabetes mellitus, osteoporosis, bone health, FRAX, epidemiology, pathogenesis

For citation: Demidova T.Y., Plakhotnyaya V.M. Diabetes mellitus and osteoporosis: pathogenetic relationship and current principles of treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):96–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-96-107.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – это системное заболевание, при котором за счет уменьшения костной массы и нарушения микроархитектоники снижается прочность костей и повышается риск переломов при минимальной травме [1, 2]. Патологические переломы на фоне ОП могут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, поворотах, кашле, чихании и даже без видимого травматического вмешательства [2].

ОП является полиэтиологическим заболеванием. Его развитие и скорость прогрессирования зависят от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, возраста пациента, приема некоторых лекарственных средств (ЛС) и наличия сопутствующих заболеваний [1, 2]. Среди таких заболеваний, негативно влияющих на прочность костей, особенно выделяется сахарный диабет (СД) [1]. И хотя СД 1-го и СД 2-го типа влияют на минеральную плотность кости (МПК) по-разному, они имеют общие патогенетические пути, которые приводят к ломкости костей и значительно повышают риск переломов [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОП – одно из наиболее распространенных заболеваний костей, которым болеют около 200 млн человек во всем мире [3]. В России ОП страдают примерно 14 млн человек и еще 20 млн имеют остеопению [2], а у 40% пациентов с ОП в течение жизни развивается патологический перелом [3]. Наиболее типичные переломы в данной группе пациентов – это переломы проксимального отдела бедренной кости, лучевой кости и переломы тел позвонков. Кроме того, при ОП распространены переломы других крупных костей скелета, например костей таза, ребер, грудины, голени и плечевой кости [2].

Установлено, что СД 1-го и СД 2-го типа достоверно увеличивают относительный риск развития переломов в 1,51 и 1,22 раза соответственно по сравнению с людьми без диабета [3, 4].

Пациенты с СД 1-го типа часто имеют низкую МПК и больший риск развития остеопоротических переломов всех локализаций, особенно проксимального отдела бедренной кости [5]. Согласно данным недавних мета-анализов, наличие СД 1-го типа связано с увеличением риска перелома шейки бедра в 4,5–5,5 раза, а по результатам некоторых исследований – даже в 6–7 раз по сравнению с контрольной группой без СД [3, 4]. Риск остеопоротических переломов закономерно увеличивается с возрастом пациента и длительностью течения СД [3]. Но интересно, что по результатам когортного исследования Health Improvement Network ($n = 334\,266$, возраст пациентов от 0 до 89 лет, медиана наблюдения 4,7 лет) риск случайного перелома любой локализации у пациентов с СД 1-го типа увеличивался во всех возрастных группах независимо от пола пациента по сравнению с лицами без диабета. Было установлено, что женщины с СД 1-го типа в возрасте 40–49 лет имеют самый высокий риск любых переломов – на 82% выше, чем у женщин без диабета в этом возрасте.

Мужчины в возрасте 60–69 лет с СД 1-го типа также имеют вдвое больший риск перелома любой локализации по сравнению с мужчинами без диабета в той же возрастной группе. Авторы исследования пришли к выводу, что риск переломов при СД 1-го типа увеличивается уже на ранних этапах и сохраняется высоким на протяжении всей жизни [1].

В отличие от лиц с СД 1-го типа, многие пациенты с СД 2-го типа имеют нормальную или даже высокую МПК, однако риск переломов любой локализации у них в 3 раза выше, чем в общей популяции [5]. Результаты исследований подтверждают, что СД 2-го типа является фактором повышенного риска переломов и у пациентов с низкой МПК [4]. Учитывая высокую распространенность СД 2-го типа именно в старшей возрастной группе, следует обратить внимание на результаты исследования A.V. Schwartz et al. ($n = 9\,654$) [6]. Было обнаружено, что у женщин с СД 2-го типа старше 40 лет риск переломов позвоночника и шейки бедра выше, чем у женщин без диабета – на 30% и 82% соответственно [1]. А в исследовании японских авторов ($n = 1\,951$) также было показано, что пожилые мужчины с СД 2-го типа имеют больший риск остеопоротических переломов по сравнению с мужчинами с нормогликемией (HR = 2,76; 95% ДИ: 1,17–6,50 при глюкозе плазмы натощак ≥ 126 мг/дл (≥ 7 ммоль/л); HR = 2,49; 95% ДИ: 1,07–5,77 при HbA1c $\geq 6,5\%$) [7].

За последние годы были получены данные многих крупных хорошо спланированных исследований, включающих разные популяции людей, которые подтверждают, что пациенты с СД как 1-го, так и 2-го типа имеют повышенный риск переломов [1]. Эта ситуация усугубляется нарушением заживления переломов. Изменения в метаболизме костей и развитие микрососудистых осложнений могут продлить время заживления на 87%. Кроме того, пациенты с СД предрасположены к повышенному риску инфекционных осложнений, отсроченного закрытия операционных ран и периоперационных сердечно-сосудистых событий [8]. Все эти факторы следует учитывать при ведении пациентов с СД.

ПАТОГЕНЕЗ

Сахарный диабет 1-го типа, остеопороз и повышенный риск переломов

Хорошо известно, что ремоделирование кости зависит от точного баланса между процессами образования, выполняемой остеобластами, и процессами резорбции, вызванной остеокластами. У пациентов с СД 1-го типа можно обнаружить множественные изменения клеточных и гуморальных факторов, которые участвуют в ремоделировании кости. В итоге этот баланс нарушается [3].

Центральным звеном патогенеза развития повышенной ломкости костей у пациентов с СД 1-го типа считается нарушение активности и дифференцировки остеобластов. Об этом свидетельствует снижение маркера костеобразования N- и C-терминальных пропептидов проколлагена I типа (PINP и PICP), остеокальцина (ОС) у пациентов с СД 1-го типа [3, 4]. В исследованиях на животных моделях были получены данные о том, что СД 1-го типа влияет не только на функцию, но и на самые ранние этапы дифференцировки остеобластов.

Дефект формирования специализированных клеток можно выявить уже на уровне мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и клеток – предшественников остеобластов в виде снижения их общего количества за счет усиления апоптоза [3]. Кроме того, в своем исследовании A. Dienelt et al. продемонстрировали, что гипергликемия снижает способность эмбриональных стволовых клеток к самообновлению и нарушает дифференцировку остеобластов и остеокластов [9]. В основе же этих нарушений при СД 1-го типа могут лежать нарушения экспрессии транскрипционных факторов Runx2 и Dlx5. Важно отметить, что назначение инсулинотерапии способствует повышению уровней этих факторов до референсных значений, а также увеличению концентрации ОС в крови [3].

Абсолютная недостаточность инсулина у пациентов с СД 1-го типа сочетается с низким уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Недостаток инсулина и других анаболических гормонов поджелудочной железы, а также низкий уровень IGF-1 подавляют терминальную дифференцировку МСК в остеобласты и способствуют снижению активности последних. Это приводит к чрезмерному накоплению пиковой массы кости у людей с СД 1-го типа, а при отсутствии адекватной заместительной терапии тормозит рост костей скелета в молодом возрасте [8].

Еще одним фактором, влияющим на дифференцировку остеобластов, является белок склеростин. Этот пептид секретируется остеоцитами и ингибирует активность остеобластов, блокируя сигнальный путь Wnt. Склеростин также активирует остеокласты, стимулируя высвобождение лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANKL) [3, 4]. Повышенные уровни склеростина в сыворотке крови пациентов с СД 1-го типа, по-видимому, связаны с гипергликемией [4]. Предполагается, что склеростин играет ключевую роль в формировании качества кости у пациентов с СД 1-го типа [3].

Несмотря на то что склеростин оказывает стимулирующее действие на остеокласты и их повышенная активность была отмечена в некоторых экспериментальных исследованиях, в целом у пациентов с СД 1-го типа отмечается не увеличение, а снижение костной резорбции [3, 4]. Об этом свидетельствуют низкие уровни сывороточных маркеров разрушения костной ткани, например С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ) [3]. Поэтому ключевую роль в развитии повышенной ломкости костей у пациентов с СД 1-го типа играет именно нарушение костеобразования, а не повышение резорбции кости.

Качество кости кроме ее клеточных элементов также определяет ее матрикс. Конечные продукты гликирования (AGEs) включаются в состав костей путем неферментативного гликирования коллагена. Накапливаясь в костном матриксе, AGEs (например, пентозидин) образуют неферментные поперечные связи между фибриллами коллагена и препятствуют образованию полезных ферментативных поперечных швов. Результаты исследования T. Neumann (n = 128) демонстрируют, что высокие сывороточные уровни пентозидина у пациентов с СД 1-го типа связаны с увеличенным риском переломов, и в первую очередь с переломами шейки бедра, вне зависимости от МПК или наличия

других факторов риска [10]. AGEs способны оказывать влияние на дифференцировку и функции остеокластов и остеобластов, а также вызывать апоптоз последних [3, 4].

C. Sanches et al. считают, что основными факторами, способствующими усиленному образованию и накоплению AGEs в костной ткани, являются гипергликемия, увеличение окислительного стресса, процессы старения и снижение костного метаболизма. AGEs, в свою очередь, вызывают развитие воспалительного процесса, который приводит к активации остеокластогенеза, дисфункции остеобластов и ускоренному развитию ОП (рис. 1) [8].

Все вышеописанные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития повышенной хрупкости кости при СД 1-го типа, суммированы С.Е. Murray и С.М. Coleman и отражены на схеме (рис. 2) [7].

Кроме того, не стоит забывать и об осложнениях СД. Существенные изменения минерально-костного обмена могут быть обнаружены у пациентов с диабетической нефропатией, у которых нарушен метаболизм витамина D, и может развиваться вторичный гиперпаратиреоз. А ухудшение зрения из-за диабетической ретинопатии, сердечно-сосудистые и неврологические осложнения, а также гипогликемические эпизоды повышают риск переломов за счет увеличения риска падений [3].

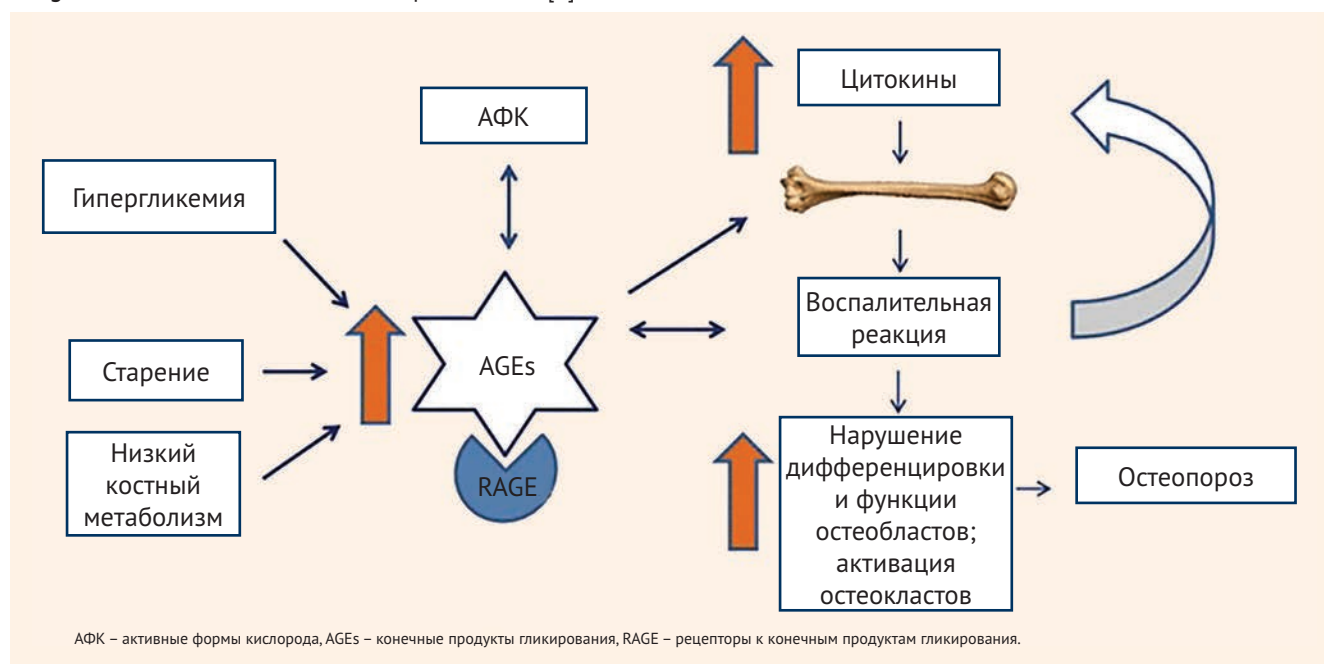
Патофизиологические механизмы, перечисленные выше, обуславливают более высокий риск переломов в первую очередь за счет изменения МПК. Также опубликовано несколько исследований, которые свидетельствуют о том, что СД 1-го типа может влиять как на геометрию костной ткани, так и на саму биомеханику кости [3].

Большинство опубликованных на сегодняшний день исследований подтверждают, что МПК у пациентов с СД 1-го типа значительно снижена по сравнению с контрольной группой без диабета. По данным метаанализа результатов 5 клинических исследований, у лиц с СД 1-го типа отмечается более выраженное снижение показателей Z-критерия в шейке бедра ($-0,37 \pm 0,16$; $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой [3]. Аналогичные результаты были получены и при исследовании МПК в поясничном отделе позвоночника: у пациентов с СД 1-го типа Z-критерий ниже по сравнению с людьми без диабета ($-1,01 \pm 1,19$ против $0,57 \pm 1,04$, $p < 0,01$ в исследовании E.J. Hamilton et al.; $-0,55 \pm 1,3$ против $0,35 \pm 1,0$, $p < 0,0001$ в работе V.V. Zhukouskaya et al.) [11, 12]. Однако данные о МПК лучевой кости у пациентов с СД 1-го типа не так однозначны: часть исследователей не обнаружили снижения МПК в данной группе пациентов, тогда как другие подтвердили, что пациенты с длительным анамнезом диабета чаще имеют показатели Z-критерия в костях предплечья ≤ 1 по сравнению с контролем (48% и 28% соответственно, $p < 0,05$) [3]. Многие авторы отмечают, что выраженность снижения МПК связана как с возрастом манифеста СД 1-го типа, так и с продолжительностью течения заболевания [3].

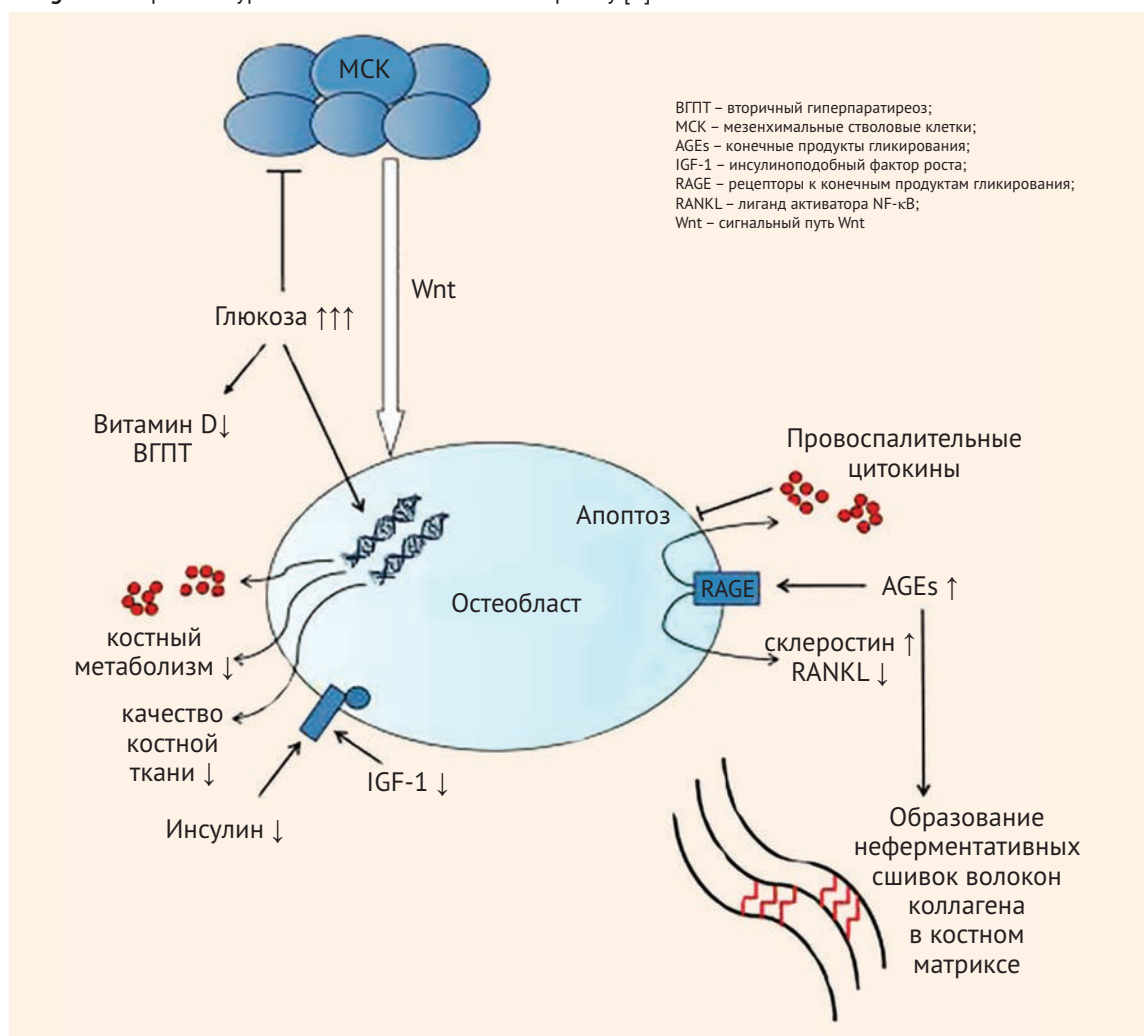
Сахарный диабет 2-го типа, остеопороз и риск переломов

Патогенетические механизмы развития хрупкости костей и повышения риска переломов у пациентов с СД 2-го типа очень разнообразны и пока не до конца

- **Рисунок 1.** Влияние конечных продуктов гликирования (AGEs) на развитие остеопороза [8]
- **Figure 1.** Effect of AGEs on the development of OP [8]



- **Рисунок 2.** Влияние сахарного диабета 1-го типа на качество костной ткани [7]
- **Figure 2.** Impact of type 1 diabetes on bone tissue quality [7]



изучены [5]. Некоторые из них аналогичны изменениям, которые происходят в костной ткани у пациентов с СД 1-го типа, и обусловлены влиянием гипергликемии. Например, было показано, что уровни склеростина значительно повышаются у пациентов с нарушением гликемии натошак или СД 2-го типа и коррелируют с периферической резистентностью к инсулину. E. Canalis et al. считают, что увеличение продукции склеростина связано с дисфункцией остеоцитов (рис. 3), развивающейся на фоне постоянной гипергликемии, гиподинамии и, возможно, других дополнительных факторов [13].

При СД 2-го типа, так же как и при СД 1-го типа, происходит накопление AGEs в костном матриксе, что изменяет структуру коллагена и ухудшает качество костной ткани [5]. Свой вклад в нарушение костно-минерального обмена и повышение риска падений также вносят и осложнения СД [5].

Однако во влиянии СД 1-го и СД 2-го типа на здоровье костной ткани есть некоторые различия. Так, при проведении денситометрии у пациентов с СД 2-го типа чаще обнаруживают повышенную МПК, а у пациентов с СД 1-го типа – сниженную, что подтверждают данные последних метаанализов [15].

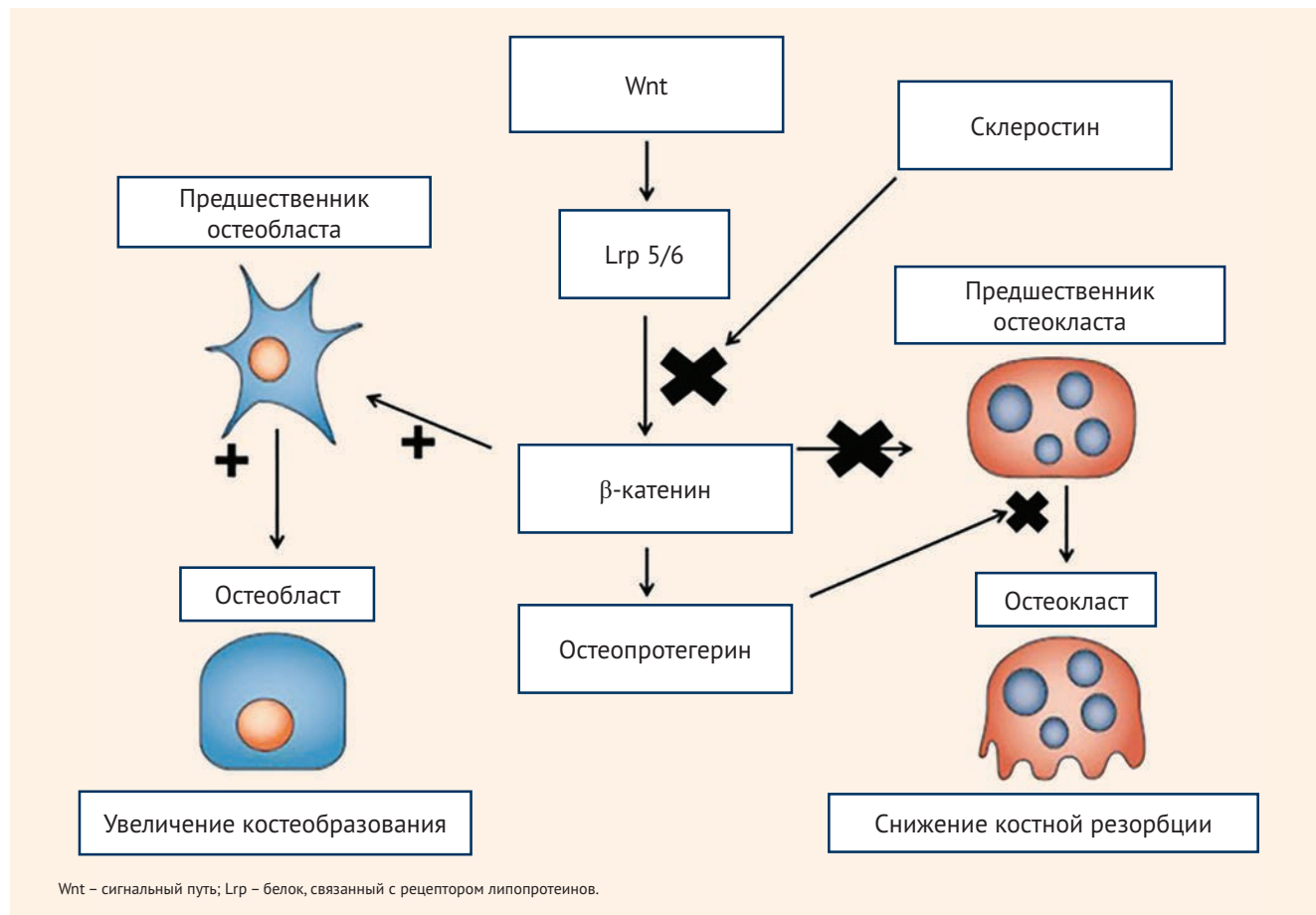
Увеличение МПК может быть обусловлено гиперинсулинемией. Инсулин может взаимодействовать с рецептором IGF-1 на остеобластах и оказывать аналогичные эффекты –

способствовать делению и дифференцировке остеобластов [15]. И хотя на первый взгляд эти изменения у пациентов с СД 2-го типа могут показаться положительными, на самом деле более высокие показатели МПК сочетаются у них с замедлением костного метаболизма. Такие выводы были сделаны на основании результатов нескольких клинических исследований, которые показали снижение экспрессии маркеров метаболизма кости: ОС, СТХ-1, NTX и s-тарtrate-резистентной кислой фосфатазы [4, 15]. У пациентов с СД 2-го типа не происходит качественного ремоделирования кости, и прочность костей уменьшается, несмотря на высокую МПК [15]. Исследования, проведенные с использованием периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения или магниторезонансной томографии, показали, что снижение прочности костей при СД 2-го типа связано с изменениями в их кортикальном слое. У пациентов с СД 2-го типа наблюдается увеличение как количества, так и размера пор в кортикальной пластинке. При этом трабекулярная объемная МПК у этих пациентов остается высокой. Кортикальные дефекты связаны с нарушением механических свойств кости – неправильным распределением нагрузки по оси и снижением прочности кости на изгиб, что приводит к увеличению риска переломов у пациентов с СД 2-го типа [15].

Еще одним фактором, влияющим на костную ткань, является ожирение. Было выявлено, что ожирение имеет поло-

● **Рисунок 3.** Сигнальный путь Wnt и ремоделирование костной ткани у пациентов с сахарным диабетом [14]

● **Figure 3.** Wnt signalling pathway and bone remodelling in patients with diabetes mellitus [14]



жительную корреляцию с МПК. Точные механизмы развития этого явления пока не определены, но все же существует несколько гипотез. Известно, что у пациентов с ожирением жировая ткань секретирует большое количество лептина. И недавно было показано, что лептин способен ингибировать остеокластогенез посредством снижения продукции RANKL и одновременно стимулировать остеобластогенез, вызывая тем самым образование кости [15]. Существует также мнение, что ожирение и связанная с ним дислипидемия могут маскировать остеопению, связанную с СД 2-го типа и изменениями микроархитектоники кости [16].

Кроме гиперлипидемии усилению адипогенеза и накоплению избыточного количества адипоцитов в костном мозге может способствовать и гиперинсулинемия. Адипоциты, в свою очередь, вырабатывая продукты перекисного окисления липидов и большое количество цитокинов и хемокинов, поддерживают хроническое воспаление и подавляют дифференцировку и функцию остеобластов, что негативно влияет на качество костной ткани [5].

Для иллюстрации механизмов, которые лежат в основе развития хрупкости костей и повышенного риска переломов у пациентов с СД 2-го типа, приводим схемы, составленные A. Picke et al. (рис. 4) [5].

В своем литературном обзоре V. Sundararaghavan et al. также достаточно подробно описали механизмы, лежащие в основе увеличения риска переломов при СД как 1-го, так и 2-го типа (рис. 5) [15]. Авторы отдельно отметили, какие звенья патогенеза развития хрупкости костей являются общими при СД 1-го и СД 2-го типа, а какие более характерны для пациентов с СД 2-го типа. В будущем с увеличением количества информации о влиянии СД на здоровье костей эта схема, несомненно, может быть дополнена новыми, пока не известными нам факторами. Это позволит не только лучше понять взаимосвязь между СД и качеством костной ткани, но и, вероятно, определит новые возможности терапии ОП в данной группе пациентов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Длительное время ОП протекает абсолютно бессимптомно. Развитие характерной клинической картины и появление у пациента жалоб связаны с развитием осложнений ОП – патологических переломов [2, 17].

При обследовании пациентов следует обращать внимание на симптомы и признаки, свидетельствующие о компрессионных переломах тел позвонков. На приеме пациенты могут жаловаться на хроническую боль или чувство усталости в спине [2]. Также первой жалобой может быть снижение роста: на 2 см и более в течение последних 1–3 лет или на 4 см и более за всю жизнь (по сравнению с максимальным ростом в 20–25 лет) необходимо заподозрить наличие компрессионного перелома тела позвонка. Также может измениться форма позвоночника в виде увеличения грудного кифоза (вдовий горб) [17]. В этом случае пациент не способен полностью распрямиться, а при физикальном осмотре можно обнаружить появление расстояния от стены

до затылка обследуемого [2, 17]. Множественные переломы грудного отдела позвоночника могут привести к развитию рестриктивной дыхательной недостаточности и вторичным проблемам с сердечно-сосудистой системой, а переломы в поясничном отделе могут оказывать влияние на органы брюшной полости. В связи с этим пациенты начинают предъявлять жалобы на снижение аппетита, преждевременное насыщение, боли в животе различной локализации, запоры и вздутие живота [17]. При осмотре пациентов следует обращать внимание на наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев. Эти признаки также будут свидетельствовать в пользу наличия компрессионного перелома позвоночника [2]. Стоит обращать внимание на эти жалобы, так как компрессионный перелом позвоночника в анамнезе повышает риск развития последующих переломов позвонков в 5 раз, а переломов других локализаций – в 2–3 раза. Компрессионные переломы позвонков влекут за собой целый ряд проблем: хронические боли в спине, длительную нетрудоспособность, социальную изоляцию, ограничение движений и депрессию, которые дополнительно снижают качество жизни и увеличивают показатели смертности у этих пациентов [17].

Перелом шейки бедра у пациентов с ОП также развивается при минимальной травме, сопровождается острым болевым синдромом, длительной иммобилизацией пациента и зачастую становится инвалидизирующим осложнением. От 20 до 50% пациентов с переломом проксимального отдела бедра нуждаются в длительном уходе на дому. Наличие перелома шейки бедра увеличивает риск последующих переломов в 2,5 раза, а также повышает уровень смертности в течение первого года на 15–20% [17]. С целью профилактики серьезных осложнений и улучшения качества жизни пациентов важны ранняя диагностика ОП и своевременное назначение соответствующего лечения.

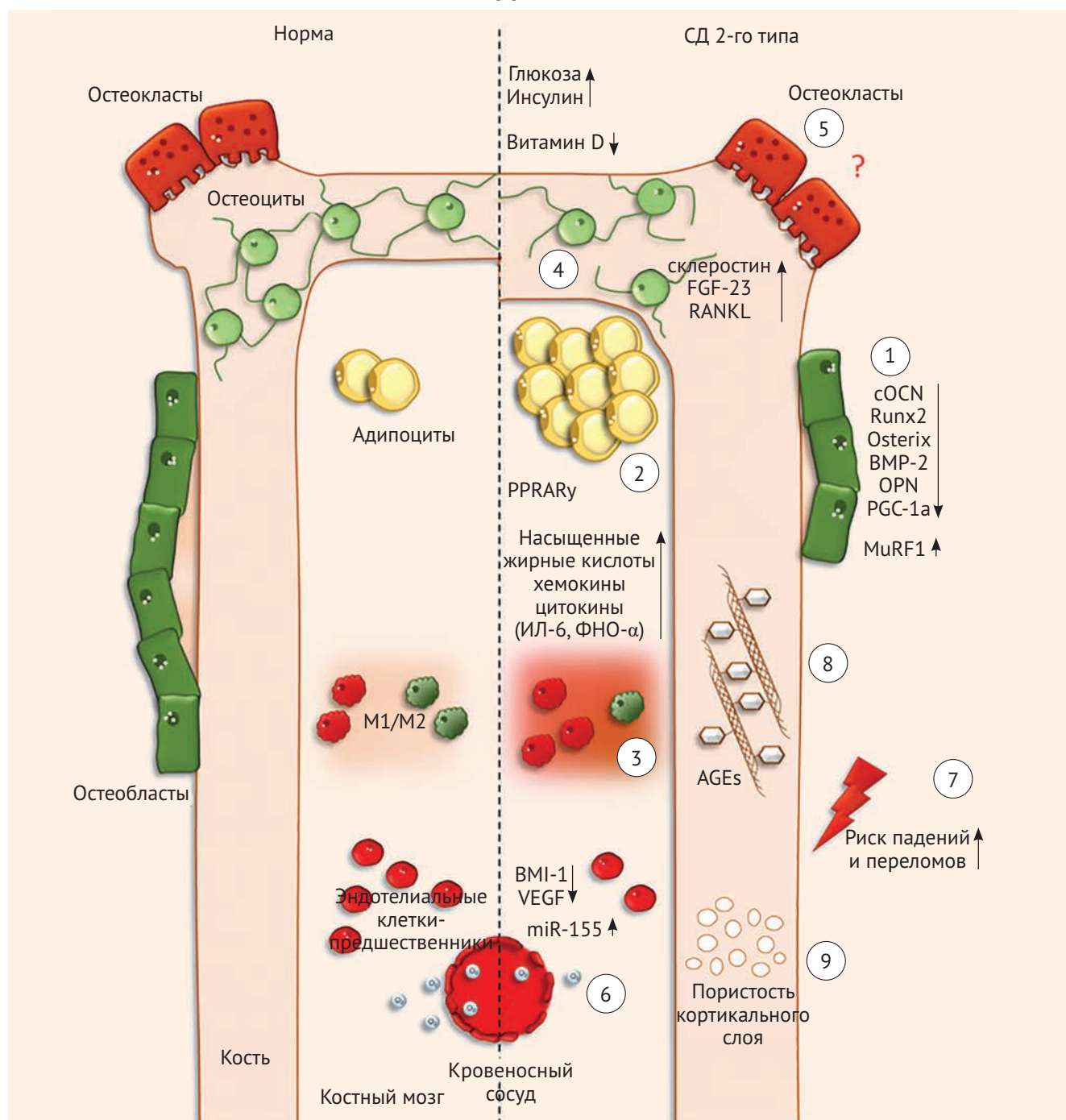
ДИАГНОСТИКА

Диагностика ОП, в том числе и у пациентов с СД, начинается со сбора жалоб и анамнеза. До развития патологических переломов ОП течет бессимптомно, в связи с чем было предложено оценивать индивидуальную 10-летнюю вероятность патологического перелома с использованием алгоритма FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [2].

При оценке риска переломов по FRAX у пациентов с СД следует учитывать следующие моменты. СД 1-го типа относится к вторичным причинам ОП и должен быть отмечен в соответствующей графе при выполнении расчетов. А для того чтобы получить более точную оценку индивидуальной 10-летней вероятности FRAX у пациентов с СД 2-го типа, современными алгоритмами рекомендовано отмечать «да» в графе для ревматоидного артрита (РА). Такая поправка в использовании алгоритма FRAX основана на результатах ретроспективного исследова-

● **Рисунок 4.** Влияние сахарного диабета 2-го типа на костный гомеостаз [5]

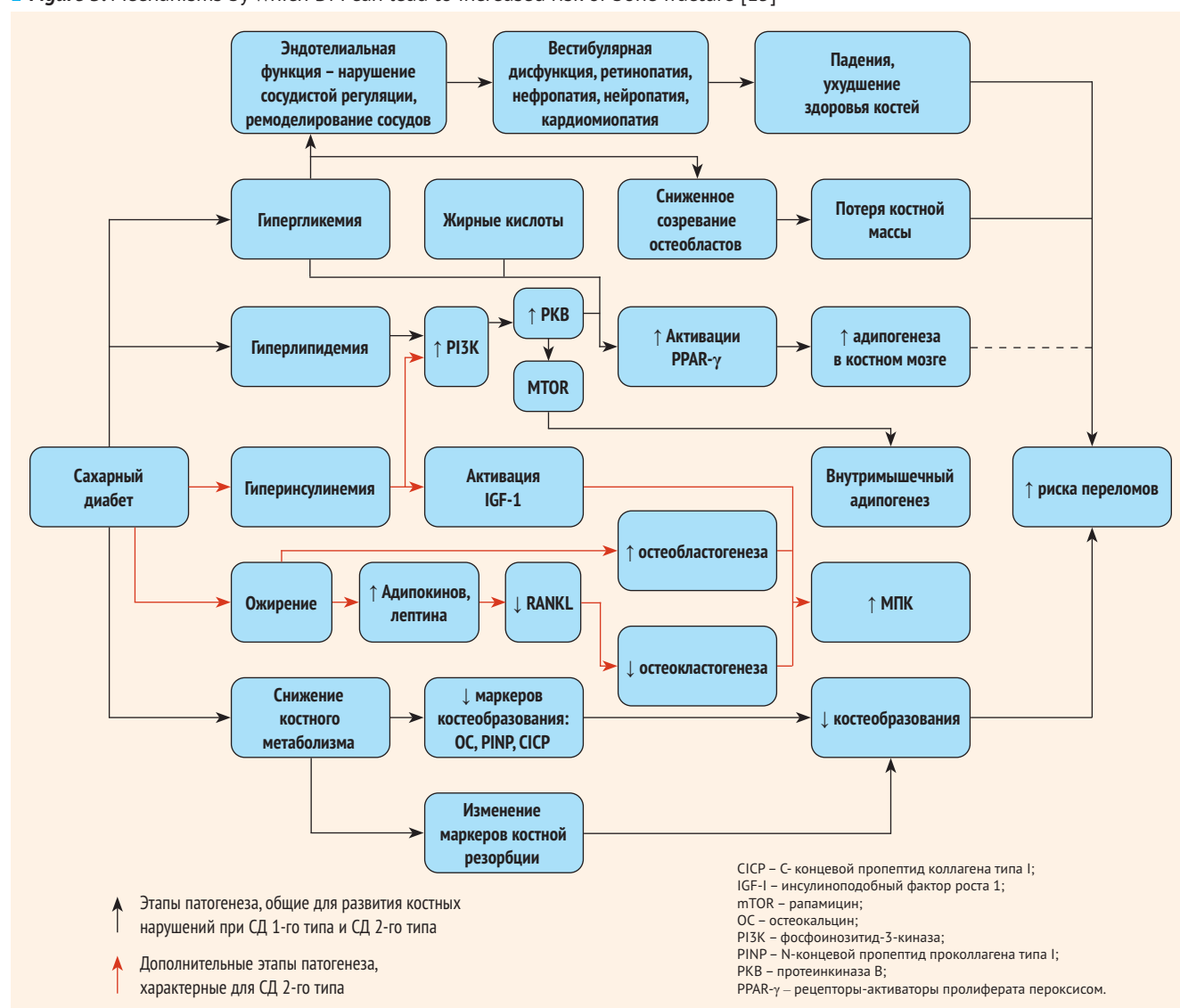
● **Figure 4.** Impact of type 2 diabetes on bone homeostasis [5]



ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО-α – фактор некроза опухолей-α; AGEs – конечные продукты гликирования; PPAR-γ – гамма-рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; RANKL – лиганд активатора NF-κB; cOCN – карбоксилированный остеокальцин; транскрипционные факторы, контролирующие остеосинтез: Runx2, Osterix; BMP-2 – костный морфогенетический белок-2; OPN – остеопонтин; PGC-1α – коактиватор-1α гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором; MuRF1 – мышечный RING-finger белок; BMI-1 – белок семейства Polycomb; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; miR-155 – микроРНК miR-155; M1 – провоспалительные макрофаги; M2 – противовоспалительные макрофаги

- ↓ количества и функциональной активности остеобластов: нарушается ремоделирование кости (↓ маркеров костеобразования и костной резорбции). Нарушения также обусловлены изменениями фосфорно-кальциевого обмена на фоне снижения уровня витамина D.
- Остеобласты образуются из мезенхимальных стволовых клеток, которые при СД 2-го типа также могут дифференцироваться в адипоциты, которые, накапливаясь в костном мозге, вырабатывают большое количество цитокинов и хемокинов. Происходит ↑ количества свободных насыщенных жирных кислот.
- Воспалительная реакция усиливается, и происходит ↑ провоспалительных макрофагов M1 и ↓ их перехода в противовоспалительные макрофаги M2.
- Количество остеоцитов ↓ из-за ↑ скорости апоптоза. Остеоциты секретируют склеростин, который ингибирует функции остеобластов, а также выделяют RANKL, промотор остеокластогенеза. ↑ уровней факторов роста фибробластов FGF-23.
- Нет однозначного мнения о влиянии СД 2-го типа на остеокласты. Но данные о снижении костного метаболизма в целом позволяют предположить, что функция остеокластов также снижается.
- Количество эндотелиальных клеток-предшественников ↓, что приводит к ↑ проницаемости сосудов. В эндотелиальных нишах развиваются гипоксические процессы. Все это ведет к дальнейшему усилению воспалительной реакции.
- Пациенты с СД 2-го типа имеют повышенный риск падений и переломов из-за снижения качества костей из-за накопления AGEs в костном матриксе (8) и ↑ пористости кортикального слоя кости (9).

- **Рисунок 5.** Механизмы, с помощью которых СД может привести к увеличению риска переломов костей [15]
 ● **Figure 5.** Mechanisms by which DM can lead to increased risk of bone fracture [15]



ния, которое показало, что пациенты с СД 2-го типа имеют практически такой же риск переломов, как и пациенты с РА, и введение этого дополнительного фактора повышает прогностическую точность FRAX. Также рекомендуется вводить значение трабекулярного костного индекса (ТКИ), который лучше, чем МПК отражает снижение качества костной ткани при СД [2].

Применение алгоритма FRAX позволяет выделить группы пациентов, которым необходимо проведение денситометрии и/или назначение терапии ОП. Согласно современным критериям, диагноз ОП может быть поставлен независимо от результатов денситометрии при наличии высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов по FRAX, которая соответствует порогу вмешательства и/или превышает его [2]. Этим пациентам абсолютно показано назначение противоостеопоретических ЛС [2, 18].

Во время консультирования пациентов следует проводить тщательное физикальное обследование, которое должно включать измерение роста, оценку формы груд-

ной клетки и осанки, наличие складок кожи на задней поверхности спины. Это поможет выявить клинические признаки, характерные для компрессионных переломов тел позвонков [2]. При наличии подозрительных в отношении компрессионного перелома признаков, переломов другой локализации в анамнезе или жалоб на боли в спине рекомендовано проведение стандартной рентгенографии (Rg) позвоночника грудного и поясничного отделов (Th4–L5) в боковой проекции. Следует обратить внимание, что пациентам с длительным анамнезом некомпенсированного СД 2-го типа и пациентам на инсулинотерапии также показано проведение Rg позвоночника [2].

Наличие патологических переломов бедренной кости, тел позвонков, множественных переломов другой локализации в анамнезе или выявленных при обследовании является поводом для постановки диагноза «тяжелый ОП» и незамедлительного начала терапии [2, 16].

И наконец, третьим критерием, по которому может быть установлен диагноз ОП, является показатель МПК,

определенный методом двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA). Диагностическое значение имеет снижение МПК на 2,5 и более стандартных отклонений по Т-критерию в шейке бедра и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости и/или в поясничных позвонках. Этот критерий может быть использован для выявления ОП у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет с индивидуальной 10-летней вероятностью основных патологических переломов по FRAX в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов. Полученные результаты DXA позволят определить показания для назначения терапии ОП и оценить ее эффективность [2].

Кроме того, согласно обновленным рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов / Американского колледжа эндокринологии (AACE/ACE)¹ по диагностике и лечению постменопаузального ОП от 2020 г., диагноз ОП может и должен быть поставлен пациентам с результатом DXA, соответствующим остеопении (Т-критерий от -1,0 до -2,5), в случае наличия в анамнезе низкотравматического перелома проксимального отдела плечевой кости, костей таза или дистального отдела костей предплечья или имеющим высокую индивидуальную 10-летнюю вероятность основных патологических переломов по FRAX (выше порогового значения вмешательства). Этим пациентам лечение ОП должно быть назначено вне зависимости от результатов DXA [19].

Среди лабораторных методов исследования всем пациентам с впервые диагностированным ОП рекомендовано проведение клинического анализа крови, а также исследование уровня общего кальция и неорганического фосфора, креатинина (с подсчетом СКФ), определение активности щелочной фосфатазы в крови, глюкозы плазмы натощак [2]. Лабораторные методы исследования направлены на определение возможных противопоказаний к назначению ЛС для лечения ОП, а также помогают провести дифференциальную диагностику с другими причинами повышенной хрупкости скелета при неэффективности ранее назначенной терапии [2].

При назначении препаратов для лечения ОП рекомендуется измерить маркеры резорбции и костеобразования (табл. 1) исходно и через 3 месяца от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии. Положительной динамикой считается изменение показателей костного обмена через 3 месяца терапии минимум на 30%. Если маркеры костного ремоделирования изменяются недостаточно, необходимо провести дополнительное обучение пациента или изменить терапию [2].

Необходимость проведения дополнительных методов лабораторной диагностики (например, HbA1c или определение микроальбумина в суточной моче) и их периодичность у пациентов с СД определяется алгоритмами специализированной медицинской помощи [20].

● **Таблица 1.** Биохимические маркеры костного ремоделирования [2]

● **Table 1.** Biochemical markers of bone remodelling [2]

Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции
Костно-специфическая щелочная фосфатаза в крови	Пиридинолин и дезоксипиридинолин в моче
Остеокальцин в крови	N-концевой телопептид коллагена I в моче
N-концевой пропептид коллагена I в крови	C-концевой телопептид коллагена I в крови

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ОП у пациентов с СД должно быть комплексным и направленным, с одной стороны, на лечение самого ОП, а с другой – на поддержание целевых значений гликемии и коррекцию и предотвращение прогрессирования осложнений диабета [2]. Гипогликемия является фактором риска падений, поэтому при выборе терапии у пациентов с СД 2-го типа следует отдавать предпочтение пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП) с низким риском гипогликемии – агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), ингибиторам дипептидилпептидазы-4 (идПП4) или тиазолидиндионам (ТЗД) [21]. Кроме того, нужно учитывать, что некоторые ПССП могут увеличивать риск переломов (препараты из группы ТЗД, канаглифлозин) [21]. От их назначения пациентам с ОП лучше воздержаться.

Кроме того, пациентам с высоким индивидуальным риском переломов или с переломами в анамнезе рекомендовано назначение фармакологической терапии ОП [2, 18].

Для лечения ОП на сегодняшний день рекомендованы 2 группы препаратов: антирезорбтивные (бисфосфонаты (БФ) и деносумаб) и анаболические (терипаратид, абалопаратид (зарегистрирован только в США), ромосозумаб (одобрен в США, Европе, Канаде и ряде других стран)). Первые преимущественно подавляют костную резорбцию, действуя на остеокласты, а вторые усиливают костеобразование [2, 18, 19].

Согласно обновленным рекомендациям AACE/ACE 2020 г., выбор препаратов первой линии лечения ОП зависит от того, к какой группе риска относится конкретный пациент. В группу очень высокого риска переломов относят лиц с недавним переломом (в течение последних 12 месяцев), переломами, которые произошли на фоне терапии ОП, множественными переломами, переломами на фоне приема препаратов, оказывающим негативное влияние на здоровье костной ткани (например, длительное применение глюкокортикоидов), с очень низким Т-показателем (менее -3,0), высоким риском падений или падением с получением травмы в анамнезе и очень высокой вероятностью перелома по FRAX (например, общий риск > 30%, риск перелома шейки бедра > 4,5%). Все остальные пациенты с диагностированным ОП, но не имеющие вышеперечисленных факторов риска, относятся к группе высокого риска [19].

¹ Clinical Practice Guidelines. AACE. Available at: <https://pro.aace.com/disease-state-resources/diabetes/guidelines>.

Пациентам с постменопаузальным ОП из группы высокого риска в качестве терапии первой линии может быть назначен один из препаратов из группы БФ (алендронат, ризедронат или золедронат) или деносумаб. А пациентам с очень высоким риском переломов в качестве стартовой терапии рекомендуется назначение абалопаратида, деносуаба, ромозосуаба, терипаратида или золедроната [19].

В соответствии с отечественными рекомендациями по лечению ОП терапия БФ рекомендована пациентам с постменопаузальным ОП, ОП у мужчин и глюкокортикоидным ОП (ГКО). Этой группе пациентов может быть назначен деносумаб, который также показан при неэффективности терапии БФ или нарушении почечной функции. Деносумаб является препаратом первой линии для предупреждения потери МПК и переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию. Назначение анаболической терапии (терипаратида), в свою очередь, рекомендовано для лечения ОП у женщин в постменопаузе с компрессионными переломами тел позвонков, у мужчин с ОП, а также для ведения пациентов с ГКО [2].

Отметим, что терапия терипаратидом и абалопаратидом должна быть ограничена 2 годами, после чего рекомендуются их отмена и последующий прием антирезорбтивных препаратов. Аналогичная рекомендация существует и для ромозосуаба: его прием следует ограничить 12 месяцами с последующим переходом на терапию БФ или деносумабом. При длительном приеме пероральных форм БФ можно рассмотреть возможность лекарственных каникул через 5 лет терапии, если риск перелома невысокий (Т-критерий больше $-2,5$ и/или за этот период времени не было переломов). Если через 5 лет лечения пероральными БФ риск перелома остается высоким, рекомендуется продолжить проводимую терапию и рассмотреть возможность лекарственных каникул через 6–10 лет при наличии стабильных показателей DXA. Для золендроновой кислоты эти сроки равны 3 и до 6 лет соответственно. При терапии деносумабом или анаболическими препаратами проведение лекарственных каникул не рекомендуется, прием этих ЛС следует продолжать до тех пор, пока это является клинически целесообразным. При прекращении терапии деносумабом пациенты должны быть переведены на прием БФ с целью профилактики резкого снижения МПК, который наблюдается при отмене деносуаба [19].

За последние годы были получены доказательства высокой эффективности противоостеопоротических препаратов, в том числе и у пациентов с СД 1-го и 2-го типа [4]. В исследовании T. Keegan et al. ($n = 6458$) прием алендроновой кислоты в течение 3 лет способствовал повышению МПК у женщин в постменопаузе с СД 2-го типа во всех отделах, в т. ч. поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, в то время как в группе плацебо было зарегистрировано снижение МПК. Полученные результаты были сопоставимы у пациенток с СД 2-го типа

и без него [22]. В двух других крупных исследованиях было показано, что адендронат одинаково эффективно снижает риск развития остеопоротических переломов, в т. ч. перелома шейки бедра, как у лиц без диабета, так и у пациентов с СД 2-го типа [4]. Положительное влияние ризедроновой кислоты на костный метаболизм и МПК у пациентов с СД 2-го типа было подтверждено в исследовании III фазы D. Inoue et al. ($n = 885$) [23].

В настоящее время нет данных о влиянии терапии деносумабом на МПК и риск переломов у пациентов с СД. Однако на лето 2021 г. запланировано завершение РКИ по исследованию влияния деносуаба на прочность костной ткани у пациентов с СД 2-го типа. M. Rubin et al. собираются определить, как применение антител к RANKL в течение 1 года повлияет на МПК, микроархитектуру, качество костного матрикса и количество AGEs в его составе [24]. Некоторые исследователи также отмечают положительное влияние деносуаба на гликемический контроль у пациентов с СД 2-го типа и ОП [25, 26]. Точные механизмы этого эффекта пока не выяснены, но предполагается, что антитела к RANKL способны снижать печеночную инсулинорезистентность [26]. Влияние деносуаба на гликемию и другие метаболические параметры у пациентов с СД 2-го типа на сегодняшний день остаются спорным вопросом, который требует проведения дальнейших исследований.

В исследовании A.V. Schwartz et al. ($n = 4042$) было показано, что прием терипаратида в течение до 24 месяцев увеличивает МПК в костях позвоночника и шейки бедра одинаково эффективно как у лиц без диабета, так и у пациентов с СД 2-го типа. В обеих группах пациенты также отметили уменьшение тяжести болевого синдрома в спине на фоне приема терипаратида [27].

Интересными являются данные недавно проведенного метаанализа эффектов ромозосуаба у пациентов с ОП. Ромозосуаб – это моноклональное антитело к склеростину, которое снижает его ингибирующее действие на остеобласты и одновременно блокирует активацию остеокластов. Было показано, что ромозосуаб более эффективно увеличивает МПК в разных участках скелета и снижает риск переломов по сравнению с плацебо или другими антиостеопоротическими препаратами. А поскольку при СД 1-го и 2-го типа определяются повышенные уровни склеростина, исследование эффективности ромозосуаба у пациентов с ОП и СД кажется достаточно перспективным [4]. Стоит обратить внимание, что данный препарат пока не входит в стандарты лечения пациентов с ОП в России, однако уже одобрен для лечения ОП у женщин в постменопаузе в ряде стран, и более того – в 2020 г. официально рекомендован AACE/ACE в качестве терапии постменопаузального ОП.

A. Piske et al. на основании экспериментальных и клинических исследований составили таблицу, в которой отражены эффекты, оказывающие основные ПССП и противоостеопоротических ЛС на костную ткань (табл. 2) [5].

Эти данные, несомненно, очень интересны, но требуют дальнейшей проверки в хорошо спланированных клинических исследованиях.

● **Таблица 2.** Влияние пероральных сахароснижающих препаратов и лекарственных средств для лечения остеопороза на костную ткань

● **Table 2.** Effect of OGLDs and OP medications on the bone tissue

Лекарственное средство	Результаты исследований на животных				Результаты исследований на человеке			
	Костеобразование	Резорбция кости	Минеральная плотность кости	Заживление переломов	Костеобразование	Резорбция кости	Минеральная плотность кости	Риск переломов
Пероральные сахароснижающие препараты								
Метформин	↑	↓	↑*	↑	↓/=	↓/=	↑/=	↓/=
Тиазолидиндионы	↓	↑	↓/=	?	/=/↑	↑/= / ↑	↓/=	↑/=
Препараты сульфаниламидов	↑	↓	↑	?	↑/=	↓/=	=	↑
Инсулин	↑	=	↑/=	↑	=	=	=	↑/=
Агонисты рецепторов глюконогоподобного пептида-1	↓	↓	↑/=	?	↓/=	↓/=	↑/=	↓/=
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	=	↑/=	=	?	=	↑/=	=	↑/=
Препараты для лечения остеопороза								
Бисфосфонаты	↓*	↓*	=	↑*1	↓	↓	↑/=	↓
Антитела к RANKL (деносумаб)	↓*	↓*	↑	↑*1	↓*1	↓*1	↑*1	↓*1
Паратиреоидный гормон (терипаратид)	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↓
Антитела к склеростину	↑	↓	↑	↑	↑*1	↓*1	↑*1	↓*1

Основные обозначения: * – проверен только в отношении СД 1-го типа; *1 – проверен только на лицах без диабета; ↓ – уменьшение; ↑ – увеличение; ? – еще не исследован; = – без изменений.

Также следует упомянуть, что достижение целевых значений гликемии играет важную роль в ведении пациентов с СД и ОП. Адекватная и своевременно назначенная терапия СД позволяет снизить риск переломов за счет снижения как токсического действия гипергликемии на костную ткань, так и риска развития и прогрессирования осложнений диабета.

МОНИТОРИНГ

Согласно отечественным рекомендациям, пациентам с СД и хронической болезнью почек (ХБП) С3–С5 А1–3 рекомендовано определять МПК 1 раз в год, особенно при наличии дополнительных факторов риска развития ОП [14]. Такой ежегодный мониторинг направлен на выявление ОП до развития его осложнений и для принятия решения о назначении терапии. У пациентов с уже диагностированным ОП рекомендовано измерение МПК методом DXA 1–2 раза в год с целью оценки эффективности проводимой терапии [2, 19].

Согласно данным некоторых исследований, прием ЛС для лечения ОП может снижать риск переломов даже без регистрируемого увеличения МПК. Однако также существуют данные, доказывающие, что те пациенты, у которых на фоне терапии отмечается повышение МПК, имеют гораздо меньший риск переломов по сравнению с лицами, у которых показатели МПК снижаются несмотря на проводимое лечение. Существует прямая связь между увеличением МПК и снижением риска переломов. Поэтому эксперты Национального фонда остеопороза

США, Американской ассоциации клинических эндокринологов, а также Российской ассоциации эндокринологов во время лечения рекомендуют проводить мониторинг с помощью DXA. Оценка МПК методом DXA является доступным и наиболее проверенным клиническим инструментом не только для диагностики ОП и оценки риска переломов, но и мониторинга действия противоостеопоретических ЛС [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день собрано достаточно большое количество данных, подтверждающих влияние СД на здоровье костей. Очевидно, что некоторые патогенетические звенья процессов, приводящих к повышенной ломкости кости, нам пока неизвестны или остаются спорными. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, которые помогут определить ключевые этапы развития ОП у пациентов с СД 1-го и 2-го типа, что позволит в будущем разработать для них подходящее лечение. Также особый интерес представляют данные о влиянии ПССП на качество костной ткани. И как отрицательные, так и положительные эффекты лекарственной терапии на процессы образования и резорбции кости должны быть подтверждены в хорошо спланированных клинических исследованиях. Эти сведения помогут нам определить индивидуальный подход к ведению пациентов с СД и ОП.



Поступила / Received 28.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021
Принята в печать / Accepted 20.03.2021

Список литературы / References

- Valderrábano R.J., Linares M.I. Diabetes Mellitus and Bone Health: Epidemiology, Etiology and Implications for Fracture Risk Stratification. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4:9. doi: 10.1186/s40842-018-0060-9.
- 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.
- Melnichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseyeva L.I., Biryukova Ye.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.
- Khan T.S., Fraser L.A. Type 1 Diabetes and Osteoporosis: From Molecular Pathways to Bone Phenotype. *J Osteoporos.* 2015;2015:174186. doi: 10.1155/2015/174186.
- Hygum K., Starup-Linde J., Langdahl B.L. Diabetes and Bone. *Osteoporos Sarcopenia.* 2019;5(2):29–37. doi: 10.1016/j.afos.2019.05.001.
- Picke A.K., Campbell G., Napoli N., Hofbauer L.C., Rauner M. Update on the Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Bone Metabolism and Material Properties. *Endocr Connect.* 2019;8(3):R55–R70. doi: 10.1530/EC-18-0456.
- Schwartz A.V., Vittinghoff E., Bauer D.C., Hillier T.A., Strotmeyer E.S., Ensrud K.E., et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *J Am Med Assoc.* 2011;305:2184e92. doi: 10.1001/jama.2011.715.
- Iki M., Fujita Y., Kouda K., Yura A., Tachiki T., Tamaki J. et al. Hyperglycemic Status Is Associated with an Elevated Risk of Osteoporotic Fracture in Community-Dwelling Elderly Japanese Men: The Fujiwara-Kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Bone.* 2019;121:100–106. doi: 10.1016/j.bone.2019.01.005.
- Murray C.E., Coleman C.M. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4873. doi: 10.3390/ijms20194873.
- Dienelt A., Nieden N. I. Z. Hyperglycemia impairs skeletogenesis from embryonic stem cells by affecting osteoblast and osteoclast differentiation. *Stem Cells and Development.* 2011;20(3):465–474. doi: 10.1089/scd.2010.0205.
- Neumann T., Lodes S., Kästner B., Franke S., Kiehnopf M., Lehmann T. et al. High serum pentosidine but not esRAGE is associated with prevalent fractures in type 1 diabetes independent of bone mineral density and glycaemic control. *Osteoporos Int.* 2014;25:1527–1533. doi: 10.1007/s00198-014-2631-7.
- Hamilton E.J., Rakic V., Davis W.A., Paul Chubb S.A., Kamber N., Prince R.L. et al. A five-year prospective study of bone mineral density in men and women with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Acta Diabetologica.* 2012;49(2): 153–158. doi: 10.1007/s00592-011-0324-7.
- Zhukouskaya V.V., Eller-Vainicher C., Vazdianava V.V., Shepelkevich A.P., Zhurava I.V., Korolenko G.G. et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1635–1640. doi: 10.2337/dc12-1355.
- Canalis E. Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(10):575–583. doi: 10.1038/nrendo.2013.154.
- Sanchez C.P., Vianna A.G.D., Barreto F.C. The Impact of Type 2 Diabetes on Bone Metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:85. doi: 10.1186/s13098-017-0278-1.
- Sundararaghavan V., Mazur M.M., Evans B., Liu J., Ebraheim N.A. Diabetes and Bone Health: Latest Evidence and Clinical Implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(3):67–74. doi: 10.1177/1759720X16687480.
- Wongdee K., Charoenphandhu N. Update on Type 2 Diabetes-Related Osteoporosis. *World J Diabetes.* 2015;6(5):673–678. doi: 10.4239/wjd.v6.i5.673.
- Sözen T., Özışık L., Başaran N.Ç. An Overview and Management of Osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):46–56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
- Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595–1622. doi: 10.1210/je.2019-00221.
- Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Diab D.L., Eldeiry L.S., Farooki A. et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26(1 Suppl): 1–46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019;22(151):1–144. doi: 10.14341/DM22151.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th edition. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22 (1 Suppl):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
- 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.
- Keegan T.H., Schwartz A.V., Bauer D.C., Sellmeyer D.E., Kelsey J.L. Fracture intervention t. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1547-1553. doi: 10.2337/diacare.27.7.1547.
- Inoue D., Muraoka R., Okazaki R., Nishizawa Y., Sugimoto T. Efficacy and safety of riserodronate in osteoporosis subjects with comorbid diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia: a post hoc analysis of phase III trials conducted in Japan. *Calcif Tissue Int.* 2016;98:114–122. doi: 10.1007/s00223-015-0071-9.
- Rubin M. Therapy of the Skeletal Disease of Type 2 Diabetes with Denosumab. *U.S. National Library of Medicine.* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03457818>.
- Napoli N., Pannacchiulli N., Vittinghoff E., Crittenden D., Yun J., Wang A. et al. Effect of Denosumab on Fasting Glucose in Women with Diabetes or Prediabetes from the FREEDOM Trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(4):e2991. doi: 10.1002/dmrr.2991.
- Abe I., Ochi K., Takashi Y., Yamao Y., Ohishi H., Fujii H. et al. Effect of Denosumab, A Human Monoclonal Antibody of Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL), upon Glycemic and Metabolic Parameters: Effect of Denosumab on Glycemic Parameters. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e18067. doi: 10.1097/MD.00000000000018067.
- Schwartz A.V., Pavo I., Alam J., Disch D.P., Schuster D., Harris J.M., Kregg J.H. Teriparatide in Patients with Osteoporosis and Type 2 Diabetes. *Bone.* 2016;91:152–158. doi: 10.1016/j.bone.2016.06.017.
- Rothman M.S., Lewiecki E.M., Miller P.D. Bone Density Testing Is the Best Way to Monitor Osteoporosis Treatment. *Am J Med.* 2017;130(10):1133–1134. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.05.044.

Вклад авторов

Концепция статьи – Демидова Т.Ю.
Написание текста – Плахотня В.М.
Обзор литературы – Плахотня В.М.

Contribution of authors

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova
Text development – Viktoria M. Plakhotnyaya
Literature review – Viktoria M. Plakhotnyaya

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Плахотня Виктория Михайловна, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vplakhotnyaya@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
Viktoria M. Plakhotnyaya, Clinical Resident of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vplakhotnyaya@gmail.com

Анализ факторов риска дефицита витамина D по результатам первого этапа российского неинтервенционного регистрового исследования

Л.А. Суплотова¹, ORCID: 0000-0001-9253-8075, suplotova@mail.ru

В.А. Авдеева^{1✉}, ORCID: 0000-0002-8642-9435, dr.avdeeva@yahoo.com

Л.Я. Рожинская², ORCID: 0000-0001-7041-0732, lrozhinskaya@gmail.com

Е.А. Пигарова², ORCID: 0000-0001-6539-466X, kpigarova@gmail.com

Е.А. Трошина², ORCID: 0000-0002-8520-8702, troshina@inbox.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Ведение. В Российской Федерации отсутствуют комплексные исследования, оценивающие качество жизни и факторы риска дефицита и недостаточности витамина D с учетом его статуса в различных географических широтах.

Цель. Оценить качество жизни и факторы риска дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в регионах Российской Федерации, расположенных в широтах от 45 до 70°.

Материалы и методы. Проведен первый этап российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования по методу поперечных срезов с марта по май 2020 г.

Результаты и обсуждение. По итогам корреляционного анализа были выявлены качественные и количественные факторы, предположительно являющиеся факторами риска дефицита и недостаточности витамина D. К качественным факторам риска можно отнести: образование, употребление алкоголя, нахождение под прямыми солнечными лучами более 30 мин/сут, посещение солярия, использование солнцезащитного крема, употребление кофе, прием препаратов (не витаминно-минеральных комплексов). Количественные факторы включают: посещение специалистов (суммарно в год); курение (продолжительность в годах); физические упражнения более 30 мин. в день, раз в неделю; нахождение под прямыми солнечными лучами более 30 мин/сут.

Заключение. Широкий спектр факторов риска дефицита витамина D диктует необходимость их дальнейшего изучения для уточнения категории лиц, которым показан прицельный биохимический скрининг с последующей медикаментозной коррекцией.

Ключевые слова: витамин D, факторы риска, дефицит и недостаточность витамина D, население, исследование

Благодарности. Исследование выполнено при финансовом обеспечении компании АО «АКРИХИН» № AQ-01/20, версия 2.0 от 25 февраля 2020 г. Авторы выражают глубокую признательность и искреннюю благодарность исследователям, способствовавшим проведению данной работы в регионах Российской Федерации: к.м.н. Бова Елене Викторовне; Даржаа Аржаан Борисовне; д.м.н., профессору Догадину Сергею Анатольевичу; д.м.н., профессору Кароновой Татьяне Леонидовне; д.м.н. Кияеву Алексею Васильевичу; д.м.н. Руюткиной Людмиле Александровне; Цыганковой Ольге Григорьевне; Чистяковой Елене Петровне.

Для цитирования: Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Трошина Е.А. Анализ факторов риска дефицита витамина D по результатам первого этапа российского неинтервенционного регистрового исследования. *Медицинский совет.* 2021;(7):109–118. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-109-118.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of risk factors for vitamin D deficiency by results of the first stage of Russian non-interventional register study

Lyudmila A. Suplotova¹, ORCID: 0000-0001-9253-8075, suplotova@mail.ru

Valeria A. Avdeeva^{1✉}, ORCID: 0000-0002-8642-9435, dr.avdeeva@yahoo.com

Liudmila Y. Rozhinskaya², ORCID: 0000-0001-7041-0732, lrozhinskaya@gmail.com

Ekaterina A. Pigarova², ORCID: 0000-0001-6539-466X, kpigarova@gmail.com

Ekaterina A. Troshina², ORCID: 0000-0002-8520-8702, troshina@inbox.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Introduction. In Russian Federation, there are no comprehensive studies assessing the quality of life and risk factors for vitamin D deficiency and insufficiency, taking into account its status in different geographic latitudes.

Aim. To assess the quality of life and risk factors for vitamin D deficiency and insufficiency among the population living in the regions of the Russian Federation located at latitudes from 45 ° to 70 °.

Materials and methods. The first stage of the Russian multicenter non-interventional registry study using the “cross-sectional” method was carried out from March 2020 to May 2020.

Results and discussion. According to the results of the correlation analysis, qualitative and quantitative factors were identified, presumably being risk factors for vitamin D deficiency and deficiency. Qualitative risk factors include: education; alcohol consumption; being in direct sunlight for more than 30 minutes a day; visit to the solarium; using sunscreen; drinking coffee; taking medications (not vitamin-mineral complexes). Quantitative factors include: visits to specialists (total per year); smoking (duration, years); exercise for more than 30 minutes a day, once a week; being in direct sunlight for more than 30 minutes a day.

Conclusion. A wide range of risk factors for vitamin D deficiency dictates the need for their further study to clarify the category of persons who are shown targeted biochemical screening with subsequent drug correction.

Keywords: vitamin D, risk factors, vitamin D deficiency and insufficiency, prevalence of vitamin D deficiency, population, research

Acknowledgments. The study was conducted with the financial support from AKRIKHIN JSC No AQ-01/20, version 2.0 of February 25, 2020. The authors express their profound acknowledgement and sincere gratitude to the researchers, who contributed to this work in the regions of the Russian Federation: Cand. Sci. (Med.) Elena V. Bova; Arzhaana B. Darzhaa; Dr. Sci. (Med.), Professor Sergei A. Dogadin; Dr. Sci. (Med.), Professor Tatyana L. Karanova; Dr. Sci. (Med.), Alexey V. Kiyaev; Dr. Sci. (Med.) Lyudmila A. Ruyatkina; Olga G. Tsygankova; Elena P. Chistyakova

For citation: Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Rozhinskaya L.Y., Pigarova E.A., Troshina E.A. Analysis of risk factors for vitamin D deficiency by results of the first stage of Russian non-interventional register study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):109–118. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-109-118.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно уставу, принятому Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) еще в 1946 г., под здоровьем понимается состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов¹. Позднее, в 1980-е гг., ведущие эксперты ВОЗ уточнили ориентировочное соотношение различных факторов, определяющих состояние здоровья современного человека, выделив в качестве основных четыре производные: условия и образ жизни людей (50–55%), состояние окружающей среды (20–25%), генетические факторы (15–20%), медицинское обеспечение (10–15%). К таким ключевым предикторам, влияющим на образ жизни человека и зависящим от окружающей среды, можно в полной мере отнести дефицит витамина D. Вековая история медицины напрямую сопряжена с прогрессивным исследованием витаминов D и D-эндокринной системы [1].

Экспоненциальная эволюция научных знаний о витамине D формировалась на его влиянии на кальциево-фосфорный обмен до открытия новых рецепторно-опосредованных механизмов действия, участвующих

в широчайшем спектре биологических процессов [2–9]. Однако несмотря на непрерывное накопление медицинских фактов об отрицательном воздействии дефицита витамина D на организм человека и возрастающий клинический опыт его применения в практической медицине, чрезвычайно острой остается проблема высокой частоты встречаемости его недостаточности во всем мире. Обширные данные российских и международных эпидемиологических исследований демонстрируют, что 50–92% взрослого населения в мире вне зависимости от времени года имеют низкую концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови [1, 10–14].

Безусловно, ключевую роль в развитии низкого уровня витамина D играет регион проживания со своими особенностями географического положения и климатических условий. Но не только месторасположение определяет статус витамина D. Известно, что он зависит и от большого количества внешних и внутренних факторов. Однако к настоящему моменту отсутствуют комплексные исследования, оценивающие совокупный вклад этих причин в дефицит и недостаточность витамина D, а их влияние на качество жизни остается малоизученными.

Цель – оценить качество жизни и факторы риска дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в регионах Российской Федерации, расположенных в широтах от 45° до 70°.

¹ Всемирная организация здравоохранения. Основные документы. 48-е изд. 2014. С. 1. Режим доступа: <https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd48/basic-documents-48th-edition-ru.pdf?ua=1#page=9>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- Добровольцы мужского и женского пола в возрасте от 18 до 50 лет включительно.
- Индекс массы тела (ИМТ) в пределах 18,5–30,0 кг/м² включительно при массе тела свыше 45 кг и не более 100 кг включительно.
- Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Доброволец в настоящее время участвует в каком-либо другом клиническом исследовании.
- Прием добровольцем лекарственных средств или биологически активных добавок, содержащих витамин D в форме монопрепаратов или комбинаций витамина D с кальцием.
- Клинические признаки синдрома мальабсорбции на момент скрининга (например, диарея, боли в животе, астеновегетативный синдром и т. д.).
- Беременность или период грудного вскармливания.
- Неспособность добровольца, по мнению сотрудника исследовательского центра, выполнить условия данного исследования.
- Прочие условия, которые, по мнению сотрудника исследовательского центра, препятствуют включению добровольца в исследование.

Условия проведения

Набор добровольцев (сообщивших при заполнении добровольного информированного согласия об отсутствии сопутствующих заболеваний в стадии обострения, тяжелых, декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний, а также острых воспалительных или хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения на момент скрининга, инвалидности, операций на органах ЖКТ) проводился в центрах ООО «ИНВИТРО» – компаний, оказывающих медицинские услуги населению под товарными знаками ИНВИТРО® и INVITRO® на основании лицензионных, сублицензионных договоров / договоров коммерческой концессии или привлеченных ООО «ИНВИТРО» к исследованию, расположенных в различных регионах страны. Участников включали последовательно на протяжении ограниченного периода времени. Исследование проведено во всех исследовательских центрах по единому протоколу № AQ-01/20, версия 2.0 от 25 февраля 2020 г.

Продолжительность исследования. Первый этап исследования включал весенний период с 1 марта по 31 мая 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

1. Определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Анализ крови производился методом хемилюминесцентно-

го иммуноанализа на микрочастицах в центрах ООО «ИНВИТРО». Согласно интерпретации Российской ассоциации эндокринологов 2015 г., уровень 25(OH)D расценивался как адекватный при показателе ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л), недостаточность – ≥ 20 и < 30 нг/мл (≥ 50 и < 75 нмоль/л), дефицит – < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), выраженный дефицит витамина D < 10 нг/мл (< 25 нмоль/л). Референсный интервал определения: 3,4–155,9 нг/мл.

2. Австрийский опросник AQoL-8D. Содержит 8 доменов: «Независимость» (Independent Living), «Боль» (Pain), «Чувства» (Senses), «Психическое здоровье» (Mental Health), «Благополучие» (Happiness), «Психологическая адаптация» (Coping), «Взаимоотношения» (Relationships) и «Самооценка» (Self Worth). Первые три домена объединяются в супердомен «Физические показатели» (Physical), последующие пять – в супердомен «Психические и социальные показатели». Ответы включенных в исследование субъектов на вопросы анкеты AQoL-8D для оценки качества жизни участников исследования в зависимости от наличия или отсутствия недостаточности и дефицита витамина D были обработаны в соответствии с алгоритмом AQoL-8D, описанном на официальной странице ресурса².

3. Модифицированная анкета по выявлению факторов риска дефицита витамина D. Анкета разработана ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России и направлена на сбор антропометрических, демографических данных, сведений о приеме витаминно-минеральных комплексов, лекарственных препаратов, выявление фактора риска дефицита и недостаточности витамина D.

Этическая экспертиза

Настоящее исследование проведено строго в соответствии с этическими принципами, провозглашенными в Хельсинкской декларации, ICH GCP (МКГ ККП) и действующим законодательством РФ. Протокол исследования № AQ-01/20, версия 2.0 от 25 февраля 2020 г. был одобрен Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований.

Статистический анализ

Размер выборки вычислялся с целью обеспечения достаточной точности при оценке качественных критериев. В зависимости от региона включалось от 42 до 47 участников. Статистический анализ проводился с помощью специализированного программного обеспечения StatSoft STATISTICA. Для сравнения групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Спирмена. С целью выявления основных факторов недостаточности витамина D был проведен обобщенный дискриминантный анализ. В качестве зависимой переменной использовалась дихотомическая переменная «Наличие или отсутствие недостаточности витамина D». В качестве предикторов

² AQoL-8D. Available at: <http://www.aqol.com.au/choice-of-aqol-instrument/58.html>.

использовались все ранее выявленные категориальные факторы. Применялись два метода обобщенного дискриминантного анализа: пошаговый метод с включением (при котором факторы последовательно включаются в модель; на каждом шаге в модель включается один фактор, вносящий наибольший вклад в различия между совокупностями) и общий метод, учитывающий все факторы без взаимодействия. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался за равный 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Полученные данные 445 субъектов от 18 до 50 лет из 10 регионов РФ (Москва, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Мурманск, Екатеринбург, Тюмень, Кызыл, Владивосток, Норильск, Новосибирск) вошли в промежуточный анализ первого этапа исследования (весна 2020 г.). Наибольшее число добровольцев было набрано в Тюмени и Санкт-Петербурге (по 47 человек), наименьшее – в Ростове-на-Дону и Екатеринбурге (по 42 человека). В *табл. 1* представлены исходные характеристики участников исследования по регионам.

Основные результаты исследования

В проведенном исследовании уровень дефицита 25(ОН)D был зарегистрирован у 56,40%, недостаточности – у 27,87%, адекватный уровень диагностирован у 15,73% добровольцев. В целом 84,27% обследованных участников имели низкий статус обеспеченности витамином D, средний показатель 25(ОН)D в сыворотке крови участников исследования составил 20,87 нг/мл, что соответствует уровню недостаточности. Оценка факторов риска дефицита и недостаточности витамина D проводилась между двумя противоположными по уровню

● **Таблица 1.** Распределение субъектов исследования по географическим регионам

● **Table 1.** Study subject distribution by geographic region

Географический регион	Мужчины	Женщины	Всего
Владивосток	12	32	44
Екатеринбург	11	31	42
Западное Заполярье	10	36	46
Кызыл	14	31	45
Москва	8	37	45
Новосибирск	6	38	44
Норильск	13	30	43
Ростов-на-Дону	8	34	42
Санкт-Петербург	8	39	47
Тюмень	15	32	47
Всего в исследовании	105	340	445

25(ОН)D группами: с отсутствием и наличием низкого уровня 25(ОН)D.

Социальные факторы

Была обнаружена статистически значимая ассоциация образования участников с уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови. Так, у участников с высшим и средним специальным образованием медианы концентраций 25(ОН)D были выше (49,55% и 45,72% соответственно), чем у участников, закончивших школу (4,73%) и не имеющих специального образования (критерий χ^2 Пирсона = 0,037).

Антропометрические показатели

Статистически значимых различий между группами с отсутствием и наличием низкого уровня 25(ОН)D в сыворотке крови по таким антропометрическим показателям, как рост, масса тела и ИМТ выявлено не было ($p > 0,05$, критерий Манна – Уитни). Однако можно отметить, что в среднем масса тела и ИМТ участников в группе с дефицитом и недостаточностью витамина D были выше (медианы показателей веса и ИМТ составили 63,50 кг и 23,32 против 65,00 кг и 23,54 соответственно).

Клиническая симптоматика и образ жизни

В группе субъектов с дефицитом и недостаточностью витамина D отмечена более высокая частота курения сигарет в день (медианы показателя составили 10 сигарет в день против 7 в группе субъектов с адекватным уровнем витамина D), однако различия между группами с наличием и отсутствием дефицита и недостаточности витамина D по указанному показателю не были статистически значимыми. Среди курящих лиц медиана продолжительности курения совпала в обеих группах и составила 10 лет.

Также между участниками исследования с низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и без него отсутствовали статистически значимые различия по употреблению алкоголя (медианы показателя составили 1 дозу в неделю).

Значимые различия были отмечены по показателю «Физические упражнения, длящиеся более 30 мин. в день» ($p = 0,021$, критерий Манна – Уитни). При этом в группе с дефицитом и недостаточностью витамина D частота физических упражнений была выше (медиана показателя составила 3 р/нед против 2 в подгруппе с адекватным уровнем витамина D).

Пребывание под прямыми солнечными лучами, посещение солярия, использование солнцезащитного крема

Различия между группами с низким уровнем 25(ОН)D и без него в сыворотке крови по частоте посещения солярия и использованию солнцезащитного крема статистически значимо ($p = 0,004$ и $p = 0,028$, критерий χ^2 Пирсона) (*табл. 2*).

Питание

Статистически значимые различия между группами с отсутствием и наличием дефицита и недостаточности витамина D по объему употребления молочных и мясных

● **Таблица 2.** Результаты описательной статистики качественных показателей нахождения под прямыми солнечными лучами
 ● **Table 2.** Descriptive statistics results for qualitative indicators of direct sunlight exposure

		Наличие недостаточности витамина D	Отсутствие недостаточности витамина D	В целом по исследованию
Находитесь ли Вы под прямыми солнечными лучами более 30 мин/сут?				
Да	Абс.	223	49	272
	%	60,43	70,00	61,96
Нет	Абс.	146	21	167
	%	39,57	30,00	38,04
Различия между группами (критерий χ^2 Пирсона)				0,131
Посещаете ли Вы солярий?				
Нет	Абс.	325	60	385
	%	87,84	86,96	87,70
Иногда	Абс.	45	7	52
	%	12,16	10,14	11,85
Регулярно	Абс.	0	2	2
	%	0,00	2,90	0,46
Различия между группами (критерий χ^2 Пирсона)				0,004
Используете ли Вы солнцезащитный крем?				
Нет	Абс.	217	30	247
	%	58,65	42,86	56,14
Иногда	Абс.	122	29	151
	%	32,97	41,43	34,32
Регулярно	Абс.	31	11	42
	%	8,38	15,71	9,55
Различия между группами (критерий χ^2 Пирсона)				0,028

● **Таблица 3.** Результаты корреляционного анализа по употреблению кофе
 ● **Table 3.** Correlation analysis results for coffee consumption

Показатели	N	Spearman's R	T (N – 2)	p-уровень	Наличие корреляции
Особенности питания					
Употребление кофе	445	0,123	2,607	0,009	да

продуктов не были выявлены. Статистически значимых корреляций уровня 25(OH)D с особенностями питания выявлено не было. Исключение составил фактор употребления кофе: в популяции участников, употребляющих кофе, медиана концентраций 25(OH)D была выше (табл. 3).

Прием препаратов (не витаминно-минеральных комплексов)

Была обнаружена корреляция уровня 25(OH)D в сыворотке крови с приемом препаратов (не витаминно-минеральных комплексов), при этом медиана концентраций была выше в популяции участников, принимающих лекарства (табл. 4).

● **Таблица 4.** Результаты корреляционного анализа по приему препаратов (не витаминно-минеральных комплексов)
 ● **Table 4.** Correlation analysis results for administration of drugs (not vitamin-mineral complexes)

Показатели	N	Spearman's R	T (N – 2)	p-уровень	Наличие корреляции
Прием препаратов, наличие хронических заболеваний					
Прием препаратов (не витаминно-минеральных комплексов)	442	0,161	3,430	0,001	да

Потребление медицинских ресурсов

Статистически значимых различий между двумя исследуемыми группами по таким показателям потребления медицинских ресурсов, как количество дней нетрудоспособности, количество посещений врачей общей практики и специалистов в год, количество госпитализаций не было отмечено.

Опросник AQoL-8D

Корреляция результатов по доменам опросника AQoL-8D, а также в целом по опроснику с концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови участников не была обнаружена.

По результатам корреляционного анализа были выявлены качественные и количественные факторы, предположительно являющиеся факторами риска дефицита и недостаточности витамина D. К качественным можно отнести: образование, употребление алкоголя, нахождение под прямыми солнечными лучами более 30 мин/сут, посещение солярия, использование солнцезащитного крема, употребление кофе, прием препаратов (не витаминно-минеральных комплексов). Количественные факторы включают: посещение специалистов (суммарно в год); курение (продолжительность, лет); физические упражнения более 30 мин в день, раз в неделю; нахождение под прямыми солнечными лучами более 30 мин/сут.

В соответствии с результатами пошагового метода обобщенного дискриминантного анализа с включением наибольший вклад в различия между совокупностями наличия/отсутствия недостаточности витамина D вносят следующие факторы: посещение солярия и прием лекарственных препаратов (не витаминно-минеральных комплексов).

Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательных явлений отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анализа данных первого этапа российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования впервые дана комплексная оценка факторам риска дефицита и недостаточности витамина D среди жителей, проживающих в различных географических широтах страны.

По данным Всемирной организации здравоохранения, неинфекционные заболевания, в т. ч. болезни сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, сахарный диабет и хронические заболевания легких, в совокупности служат причиной почти 70% всех смертей в мире³. Важным предиктором метаболических, онкологических и кардиоваскулярных рас-

стройств и заболеваний является недостаточная обеспеченность витамином D. Мировая статистика свидетельствует о широкой распространенности дефицита витамина D, принимающей масштаб «глобальной, немой, неинфекционной пандемии». Как зарубежные, так и российские исследовательские данные свидетельствуют о том, что около 1 млрд чел. во всем мире имеют низкий уровень витамина D [1, 10–14]. Дефицит или недостаточность 25(OH)D могут возникнуть вследствие либо снижения поступления, либо нарушения действия витамина D в организме человека. Напрямую с уменьшением синтеза 25(OH)D из-за особенностей географического положения, климатических и погодных условий ведущей причиной широкого распространения дефицита витамина D является интенсивность солнечной инсоляции – длительность пребывания под прямыми солнечными лучами. Эндогенный синтез витамина D происходит в кожных покровах под воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения спектра В (длина волны 290–315 нм). При этом облучение всего тела солнечным светом в дозе, соответствующей 1 минимальной эритематозной дозе (МЭД), т. е. минимальной дозе, вызывающей покраснение кожи через 24 ч после воздействия, у человека молодого возраста эквивалентно 20 000 МЕ витамина D₂, принятого с пищей [15]. Факт низкой приверженности к загару можно расценивать как фактор, способствующий снижению 25(OH)D в плазме крови, поскольку первый этап метаболизма витамина D происходит в коже под воздействием солнечных лучей. Однако в силу ряда причин указанный источник поступления витамина D имеет несколько ограничений. Сравнительно небольшое количество солнечных дней в большинстве регионов страны связано с низкой среднегодовой температурой [16] и, соответственно, кратковременным пребыванием на открытом воздухе. К тому же уменьшение угла падения прямых солнечных лучей и их рассеивание в верхних слоях атмосферы в осеннее-зимний и ранневесенний периоды не позволяют достаточно обеспечить облучение поверхности кожи для синтеза необходимого количества витамина D. Количество УФ-излучения, доступного для синтеза витамина D, зависит от толщины слоя облаков и загрязненности атмосферы, в результате чего может увеличиваться время, необходимое для синтеза адекватного количества витамина D. Так, плотный слой облаков может снижать интенсивность солнечного излучения до 1% от уровня, наблюдаемого при ясном небе, и даже рассеянные облака могут значительно снизить уровень УФ-излучения [17]. К отягощающим факторам риска дефицита витамина D относятся также использование солнцезащитных средств и ношение закрытой одежды, которые могут уменьшать образование эндогенного витамина D (крем с SPF 8 снижает способность кожи к выработке витамина D более чем на 95%, а крем с SPF 15 – более чем на 98% [18]). Таким образом, несомненным является вклад указанных факторов в статус витамина D, а их сочетание может значительно

³ Всемирная организация здравоохранения. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. С. 7. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789244506233_rus.pdf;jsessionid=85D40352648EB4DD0749219274E18C07?sequence=5.

снизить количество 25(OH)D, синтезируемого в коже под действием солнечного излучения.

Рост неинфекционных заболеваний вызван преимущественно четырьмя основными факторами: нездоровым питанием, курением, чрезмерным употреблением алкоголя и недостаточной физической активностью. Аналогичные причины дефицита витамина D оценены и в проведенном исследовании. К значимым факторам риска дефицита витамина D относится питание. Вклад экзогенного пути обеспечения витамином D невелик и составляет всего 20–30%. Это связано с тем, что естественным образом витамин D присутствует лишь в ограниченном количестве продуктов питания. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [12], суточная норма потребления витамина D составляет не менее 600–800 МЕ для взрослых в возрасте 18–50 лет и не менее 800–1 000 МЕ для лиц старше 50 лет. В свою очередь, для поддержания оптимального уровня витамина D в сыворотке крови (более 30 нг/мл) может требоваться ежедневный прием более 1 500–2 000 МЕ/сут, а при состояниях, сопровождающихся нарушением метаболизма витамина D, – более 6 000–8 000 МЕ/сут. Наибольшее количество витамина D содержится в жирной морской рыбе (консервированный тунец – 236 МЕ, дикий лосось – 600–1 000 МЕ, лосось, выращенный на ферме 100–250 МЕ, консервированные сардины – 300–600 МЕ, консервированная макрель – 250 МЕ на 100 г), рыбьем жире (400–1 000 МЕ на 1 столовую ложку), некоторых грибах (шиитаке – 100 МЕ на 100 г свежих, 1 600 МЕ на 100 г сушеных), яичных желтках (20 МЕ в 1 шт.), молоке (2 МЕ на 100 г), сметане (50 МЕ на 100 г) и сыре [19]. В РФ не получила широкого распространения фортификационная программа обогащения продуктов питания витамином D в противовес многим странам Европы и США, где практикуется добавление витамина D в молочную продукцию, кулинарные жиры, сухие зерновые завтраки и соки. Учитывая данные о содержании витамина D в продуктах питания, а также результаты исследования, можно с уверенностью утверждать, что даже при регулярном потреблении рыбных и молочных продуктов невозможно обеспечить суточную потребность в данном витамине и тем более ликвидировать его дефицит.

Вопрос об употреблении кофе и его связи с витамином D остается спорным и требует дальнейших исследований. Так, например, по данным национального корейского исследования, анализирующего образ жизни и концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от частоты употребления кофе, отмечено, что дефицит витамина D зарегистрирован во всех группах мужчин по сравнению с мужчинами, которые кофеин не употребляли вообще [20]. Тем не менее можно предположить, что изменение структуры питания в пользу регулярного потребления продуктов, содержащих колекальциферол, вероятнее всего будет полезным и приведет к улучшению в обеспеченности витамином D [21].

Курение – бич современного общества. Исследователи B.U. Nwosu и P. Kum-Nji [22], изучая влияние курения на концентрацию витамина D в педиатрической популяции США, установили, что табачный дым является независимым предиктором дефицита витамина D. Различные исследования на взрослых показали, что воздействие табачного дыма снижает сывороточные концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) и 25(OH)D, что приводит к снижению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте и ускорению потери костной массы [23–28]. Учитывая, что описанные литературные данные не соотносятся с полученными результатами, необходимо проведение дополнительных исследований.

Несмотря на то что между группами с низким и адекватным статусом витамина D отсутствовали статистически значимые различия по употреблению алкоголя, стоит отметить, что употребление алкогольных напитков истощает резервы кальция в организме и препятствует его усвоению из продуктов питания. Это, в свою очередь, снижает активность ферментов, участвующих в этапах гидроксирования форм-предшественников, конвертирующих витамин D в активную форму, а также повышает уровень ПТГ и ускоряет работу остеокластов, разрушающих костную ткань [29].

В исследовании получены значимые различия по показателю «Физические упражнения, длящиеся более 30 мин. в день», при этом в группе с дефицитом и недостаточностью витамина D частота физических упражнений была выше. Однако известно, что дефицит витамина D достоверно чаще встречается у людей, склонным к падениям и наличию переломов, с низкой физической активностью и наихудшими показателями мышечной силы и мышечной функции [30], что противоречит полученным результатам проведенного исследования.

В списке указанных факторов риска, составленных ВОЗ, не хватает еще одного пункта – социального статуса. В представленном материале получена статистически значимая ассоциация низкого уровня 25(OH)D в сыворотке крови с образованием. Значительно более высокие концентрации 25(OH)D у участников с высшим и средним специальным образованием можно объяснить их большей осведомленностью о широте распространения проблемы дефицита витамина D.

Статистически значимых различий между группами с отсутствием и наличием низкого уровня витамина D по антропометрическим показателям выявлено не было. При этом полученные результаты исследования не соответствуют опубликованным в литературе данным и требуют дополнительного изучения описанной ассоциации. Так, в научной литературе продолжается дискуссия об ассоциации дефицита витамина D с ожирением [31, 32]. В исследовании 2009 г. Z. Lagunova et al. при обследовании 2 126 пациентов в Осло в разных возрастных группах по мере увеличения ИМТ было отмечено статистически значимое снижение уровня 25(OH)D и 1,25(OH)₂D₃ в сыворотке крови.

Дефицит витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ нг/мл}$) чаще всего отмечался у лиц с ИМТ $> 40 \text{ кг/м}^2$ и был диагностирован у 32% и 46% мужчин [33]. В 2018 г. при изучении взаимосвязи антропометрических данных с концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови у 440 участников из Тюмени описана отчетливая ассоциация между $25(\text{OH})\text{D}$, ИМТ, окружностью талии (ОТ) и массой тела ($p < 0,05$). Более низкие значения $25(\text{OH})\text{D}$ зафиксированы у обследованных с учетом ИМТ ($r = -0,104$, $p < 0,05$) и ОТ ($r = -0,239$, $p < 0,05$), а также массой тела обследованных ($r = -0,130$, $p < 0,05$). Также подсчитано, что с увеличением ИМТ на 1 кг/м^2 уровень витамина D в среднем снижается на $0,148 \text{ нг/мл}$, ОТ на 1 см – $0,119 \text{ нг/мл}$, массы тела на 1 кг – $0,060 \text{ нг/мл}$ [13].

В настоящем исследовании обнаружена корреляция уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови с приемом препаратов (не витаминно-минеральных комплексов), при этом медиана концентраций была выше в популяции участников, принимающих лекарства. Однако эти данные носят противоречивый характер, так как применение некоторых лекарственных препаратов оказывает значимое влияние на метаболизм витамина D, что связано с повышенной деградацией витамина D в неактивные формы (глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, противоэpileптические препараты) [34].

Ограничение исследования

Следует отметить, что данное исследование имеет ряд ограничений: небольшая выборка в целом и в пересчете на регион, верхняя возрастная граница в 50 лет, а также диспропорция участников, включенных в исследование, по половому признаку. Результаты анализа первого этапа российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования диктуют необходимость дальнейшего изучения факторов риска дефицита и недостаточности витамина D. Расширение количества участников, включенных в исследование, а также увеличение масштаба результирующих данных позволят скорректировать окончательные выводы и дополнить действующие национальные клинические рекомендации.

Выводы

Пандемия дефицита витамина D захватила население всего мира с начала XXI в. Глобальное лидерство метаболических, онкологических и кардиоваскулярных расстройств в пирамиде неинфекционных заболеваний напрямую ассоциировано с дефицитом витамина D. С учетом последних данных становится понятным, что прием витамина D должен быть постоянным, длительным. Встает закономерный вопрос о выборе препарата для коррекции недостаточности, дальнейшего поддержания его уровня в норме. Выбор препаратов, содержащих колекальциферол, сегодня довольно разнообразный, но большинство из зарегистрированных на отечественном рынке – биологически активные добавки, курс приема которых ограничен (от 1 до 6 мес.), а максимально разрешенные суточные дозировки как минимум в три раза ниже необходимой профилактической суточной дозы. Нельзя забывать и о том, что только лекарственное средство имеет зарегистрированные показания «лечение недостатка и дефицита витамина D». Поскольку витамин D относится к жирорастворимым витаминам, основной механизм его всасывания в желудочно-кишечном тракте, как и других жирорастворимых витаминов, – это мицеллирование. Использование препарата Аквдетрим®, созданного на основе мицеллированного раствора колекальциферола, обуславливает хорошую степень всасывания независимо от состава пищи, приема лекарств или состояния желудочно-кишечного тракта. Аквдетрим® в виде растворимых таблеток – удобная форма витамина D, которую можно растворить как во рту, так и в небольшом количестве воды.

Широкий спектр факторов риска дефицита витамина D диктует необходимость их дальнейшего изучения для уточнения категории лиц, которым показан прицельный биохимический скрининг с последующим уточнением современных схем медикаментозной коррекции. 

Поступила / Received 15.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.03.2021

Список литературы

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – Смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 576 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
2. Hossein-nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58725. doi: 10.1371/journal.pone.0058725.
3. Лесняк О.М. *Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 96 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436790.html>.
4. Gaksch M., Jorde R., Grimnes G., Joakimsen R., Schirmer H., Wilsaard T. et al. Vitamin D and Mortality: Individual Participant Data Meta-Analysis of Standardized 25-Hydroxyvitamin D in 26916 Individuals from a European Consortium. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0170791. doi: 10.1371/journal.pone.0170791.
5. Tagliaiue E., Raimondi S., Gandini S. Vitamin D, Cancer Risk, and Mortality. *Adv Food Nutr Res*. 2015;75:1–52. doi: 10.1016/bs.afnr.2015.06.003.
6. Al Mheid I., Quyyumi A.A. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:89–100. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.031.
7. Berridge M.J. Vitamin D Deficiency and Diabetes. *Biochem J*. 2017;474(8):1321–1332. doi: 10.1042/bcj20170042.
8. Altieri B., Muscogiuri G., Barrea L., Mathieu C., Vallone C.V., Mascitelli L. et al. Does Vitamin D Play a Role in Autoimmune Endocrine Disorders? A Proof of Concept. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):335–346. doi: 10.1007/s11154-016-9405-9.
9. Fung J.L., Hartman T.J., Schleicher R.L., Goldman M.B. Association of Vitamin D Intake and Serum Levels with Fertility: Results from the Lifestyle and Fertility Study. *Fertil Steril*. 2017;108(2):302–311. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.037.
10. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита: Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;86(2):47–62. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00033.
11. Зазерская И.Е., Дорофейков В.В., Кузнецова Л.В., Хазова Е.Л., Новикова Т.В., Беляева Е.Н. и др. *Витамин D и репродуктивное здоровье женщины*. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 151 с.

12. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;(3):15–20. doi: 10.14341/osteo10038.
13. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона. *Ожирение и метаболизм*. 2019;(2):69–74. doi: 10.14341/omet10162.
14. Каронова Т.Л., Глоба П.Ю., Андреева А.Т., Шишкин С.А., Буданова М.Б., Байрамов А.А. Уровень обеспеченности витамином D и композиционный состав тела у спортсменов. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;(2):43. doi: 10.14341/osteo2016243-43.
15. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A Global Perspective for Health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):51–108. doi: 10.4161/derm.24494.
16. Diehl J.W., Chiu M.W. Effects of Ambient Sunlight and Photoprotection on Vitamin D Status. *Dermatol Ther.* 2010;23(1):48–60. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01290.x.
17. Engelsen O., Brustad M., Aksnes L., Lund E. Daily Duration of Vitamin D Synthesis in Human Skin with Relation to Latitude, Total Ozone, Altitude, Ground Cover, Aerosols and Cloud Thickness. *Photochem Photobiol.* 2005;81(6):1287–1290. doi: 10.1562/2004-11-19-rn-375.
18. Matsuoka L.Y., Ide L., Wortsman J., MacLaughlin J.A., Holick M.F. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D3 Synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1165–1168. doi: 10.1210/jcem-64-6-1165.
19. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
20. Lim H.S., Lee H.H., Byun D.W., Lee B., Enkhbold T., Kim T.H. Serum Vitamin D Level Related to Coffee Consumption in Korean Young Adults Using the 5th Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Metab.* 2017;24(4):229–233. doi: 10.11005/jbm.2017.24.4.229.
21. Malesa-Ciećwierz M., Usydus Z. Vitamin D: Can Fish Food-Based Solutions Be Used for Reduction of Vitamin D Deficiency in Poland? *Nutrition.* 2015;31(1):187–192. doi: 10.1016/j.nut.2014.07.003.
22. Nwosu B.U., Kum-Nji P. Tobacco Smoke Exposure Is an Independent Predictor of Vitamin D Deficiency in US Children. *PLoS ONE.* 2018;13(10):e0205342. doi: 10.1371/journal.pone.0205342.
23. Banihosseini S.Z., Baheiraei A., Shirzad N., Heshmat R., Mohsenifar A. The Effect of Cigarette Smoke Exposure on Vitamin D Level and Biochemical Parameters of Mothers and Neonates. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1):19. doi: 10.1186/2251-6581-12-19.
24. Hermann A.P., Brot C., Gram J., Kolthoff N., Mosekilde L. Premenopausal Smoking and Bone Density in 2015 Perimenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):780–787. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.780.
25. Díaz-Gómez N.M., Mendoza C., González-González N.L., Barroso F., Jiménez-Sosa A., Domenech E. et al. Maternal Smoking and the Vitamin D-Parathyroid Hormone System During the Perinatal Period. *J Pediatr.* 2007;151(6):618–623. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.05.003.
26. Cutillas-Marco E., Fuertes-Prosper A., Grant W.B., Morales-Suárez-Varela M. Vitamin D Deficiency in South Europe: Effect of Smoking and Aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012;28(3):159–161. doi: 10.1111/j.1600-0781.2012.00649.x.
27. Manavi K.R., Alston-Mills B.P., Thompson M.P., Allen J.C. Effect of Serum Cotinine on Vitamin D Serum Concentrations among American Females with Different Ethnic Backgrounds. *Anticancer Res.* 2015;35(2):1211–1218. Available at: <https://ar.iiajournals.org/content/35/2/1211.long>.
28. Moon J.H., Kong M.H., Kim H.J. Effect of Secondhand Smoking, Determined by Urinary Cotinine Level on Bone Health. *Int J Prev Med.* 2018;9:14. doi: 10.4103/ijpvm.ijpvm_280_16.
29. Московский С.Н., Дмитриев В.В., Конев В.П., Голошутина В.В. Изменения костной ткани при хронической алкогольной интоксикации. В: *Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики*. Барнаул, Новосибирск; 2011. Вып. 17. Режим доступа: <http://journal.forens-lit.ru/node/448>.
30. Сафонова Ю.А. Влияние уровня обеспеченности витамином D на состояние костно-мышечной ткани у людей старше 65 лет. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;(2):47–48. doi: 10.14341/osteo2016247-48.
31. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
32. Pereira-Santos M., Costa P.R.F., Assis A.M.O., Santos C.A.S.T., Santos D.B. Obesity and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):341–349. doi: 10.1111/obr.12239.
33. Lagunova Z., Porojnicu A.C., Lindberg F., Hexeberg S., Moan J. The Dependency of Vitamin D Status on Body Mass Index, Gender, Age and Season. *Anticancer Res.* 2009;29(9):3713–3720. Available at: <https://ar.iiajournals.org/content/29/9/3713.long>.
34. Hosseinpour F., Ellfolk M., Norlin M., Wikvall K. Phenobarbital Suppresses Vitamin D3 25-Hydroxylase Expression: A Potential New Mechanism for Drug-Induced Osteomalacia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;357(3):603–607. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.03.177.

References

1. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D – A Paradigm Shift*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 576 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
2. Hossein-nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e58725. doi: 10.1371/journal.pone.0058725.
3. Lesnyak O.M. *Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D and Calcium Deficiencies in Adults and in Patients with Osteoporosis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436790.html>.
4. Gaksch M., Jorde R., Grimnes G., Joakimsen R., Schirmer H., Wilsgaard T. et al. Vitamin D and Mortality: Individual Participant Data Meta-Analysis of Standardized 25-Hydroxyvitamin D in 26916 Individuals from a European Consortium. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0170791. doi: 10.1371/journal.pone.0170791.
5. Tagliabue E., Raimondi S., Gandini S. Vitamin D, Cancer Risk, and Mortality. *Adv Food Nutr Res.* 2015;75:1–52. doi: 10.1016/bs.afnr.2015.06.003.
6. Al Mheid I., Quyyumi A.A. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:89–100. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.031.
7. Berridge M.J. Vitamin D Deficiency and Diabetes. *Biochem J.* 2017;474(8):1321–1332. doi: 10.1042/bcj20170042.
8. Altieri B., Muscogiuri G., Barrea L., Mathieu C., Vallone C.V., Mascitelli L. et al. Does Vitamin D Play a Role in Autoimmune Endocrine Disorders? A Proof of Concept. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(3):335–346. doi: 10.1007/s11154-016-9405-9.
9. Fung J.L., Hartman T.J., Schleicher R.L., Goldman M.B. Association of Vitamin D Intake and Serum Levels with Fertility: Results from the Lifestyle and Fertility Study. *Fertil Steril.* 2017;108(2):302–311. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.037.
10. Kodentsova V.M., Mendel O.I., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Physiological Need and Effective Doses of Vitamin D to Correct Its Deficiency: Current State of the Problem. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2017;86(2):47–62. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8835-2017-00033.
11. Zazerskaya I.E., Dorofeykov V.V., Kuznetsova L.V., Khazova E.L., Novikova T.V., Belyaeva E.N. et al. *Vitamin D and Reproductive Health of Women*. St Petersburg: Eko-Vector; 2017. 151 p. (In Russ.).
12. Petrushkina A.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y. The Prevalence of Vitamin D Deficiency in Russian Federation. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;(3):15–20. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo10038.
13. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Vitamin D Status in Residents of Tyumen Region. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2019;(2):69–74. (In Russ.) doi: 10.14341/omet10162.
14. Karonova T.L., Globa P.Yu., Andreeva A.T., Shishkin S.A., Budanova M.V., Bayramov A.A. Vitamin D Supply and Body Composition in Athletes. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2016;(2):43. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo2016243-43.
15. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A Global Perspective for Health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):51–108. doi: 10.4161/derm.24494.
16. Diehl J.W., Chiu M.W. Effects of Ambient Sunlight and Photoprotection on Vitamin D Status. *Dermatol Ther.* 2010;23(1):48–60. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01290.x.
17. Engelsen O., Brustad M., Aksnes L., Lund E. Daily Duration of Vitamin D Synthesis in Human Skin with Relation to Latitude, Total Ozone, Altitude, Ground Cover, Aerosols and Cloud Thickness. *Photochem Photobiol.* 2005;81(6):1287–1290. doi: 10.1562/2004-11-19-rn-375.
18. Matsuoka L.Y., Ide L., Wortsman J., MacLaughlin J.A., Holick M.F. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D3 Synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1165–1168. doi: 10.1210/jcem-64-6-1165.
19. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'in A.V., Mel'nichenko G.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists Recommendations for Diagnosis, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency in Adults. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662460-84.
20. Lim H.S., Lee H.H., Byun D.W., Lee B., Enkhbold T., Kim T.H. Serum Vitamin D Level Related to Coffee Consumption in Korean Young Adults Using the 5th Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Metab.* 2017;24(4):229–233. doi: 10.11005/jbm.2017.24.4.229.

21. Malesa-Ciećwierz M., Usydzus Z. Vitamin D: Can Fish Food-Based Solutions Be Used for Reduction of Vitamin D Deficiency in Poland? *Nutrition*. 2015;31(1):187–192. doi: 10.1016/j.nut.2014.07.003.
22. Nwosu B.U., Kum-Nji P. Tobacco Smoke Exposure Is an Independent Predictor of Vitamin D Deficiency in US Children. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0205342. doi: 10.1371/journal.pone.0205342.
23. Banihosseini S.Z., Baheiraei A., Shirzad N., Heshmat R., Mohsenifar A. The Effect of Cigarette Smoke Exposure on Vitamin D Level and Biochemical Parameters of Mothers and Neonates. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):19. doi: 10.1186/2251-6581-12-19.
24. Hermann A.P., Brot C., Gram J., Kolthoff N., Mosekilde L. Premenopausal Smoking and Bone Density in 2015 Perimenopausal Women. *J Bone Miner Res*. 2000;15(4):780–787. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.780.
25. Díaz-Gómez N.M., Mendoza C., González-González N.L., Barroso F., Jiménez-Sosa A., Domenech E. et al. Maternal Smoking and the Vitamin D-Parathyroid Hormone System During the Perinatal Period. *J Pediatr*. 2007;151(6):618–623. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.05.003.
26. Cutillas-Marco E., Fuertes-Prosper A., Grant W.B., Morales-Suárez-Varela M. Vitamin D Deficiency in South Europe: Effect of Smoking and Aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(3):159–161. doi: 10.1111/j.1600-0781.2012.00649.x.
27. Manavi K.R., Alston-Mills B.P., Thompson M.P., Allen J.C. Effect of Serum Cotinine on Vitamin D Serum Concentrations among American Females with Different Ethnic Backgrounds. *Anticancer Res*. 2015;35(2):1211–1218. Available at: <https://ar.iiarjournals.org/content/35/2/1211.long>.
28. Moon J.H., Kong M.H., Kim H.J. Effect of Secondhand Smoking, Determined by Urinary Cotinine Level on Bone Health. *Int J Prev Med*. 2018;9:14. doi: 10.4103/ijpvm.ijpvm_280_16.
29. Moskovskiy S.N., Dmitriev V.V., Konev V.P., Goloshubina V.V. Changes in Bone Tissue in Chronic Alcohol Intoxication. In: Actual Issues of Forensic Medicine and Expert Practice. Barnaul, Novosibirsk; 2011. Iss. 17. (In Russ.) Available at: <http://journal.forens-lit.ru/node/448>.
30. Safonova Yu.A. Influence of the Level of Vitamin D Supply on the State of Musculoskeletal Tissue in People over 65 Years Old. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;(2):47–48. (In Russ.) doi: 10.14341/osteop2016247-48.
31. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
32. Pereira-Santos M., Costa P.R.F., Assis A.M.O., Santos C.A.S.T., Santos D.B. Obesity and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341–349. doi: 10.1111/obr.12239.
33. Lagunova Z., Porjnicu A.C., Lindberg F., Hexeberg S., Moan J. The Dependency of Vitamin D Status on Body Mass Index, Gender, Age and Season. *Anticancer Res*. 2009;29(9):3713–3720. Available at: <https://ar.iiarjournals.org/content/29/9/3713.long>.
34. Hosseinpour F., Ellfolk M., Norlin M., Wikvall K. Phenobarbital Suppresses Vitamin D3 25-Hydroxylase Expression: A Potential New Mechanism for Drug-Induced Osteomalacia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357(3):603–607. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.03.177.

Вклад авторов

Концепция статьи – Суплотова Л.А.

Написание текста – Авдеева В.А.

Анализ материала – Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Трошина Е.А.

Редактирование – Суплотова Л.А., Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Трошина Е.А.

Contribution of authors

Concept of the article – Lyudmila A. Suplotova

Text development – Valeria A. Avdeeva

Material analysis – Liudmila Y. Rozhinskaya, Ekaterina A. Pigarova, Ekaterina A. Troshina

Editing – Lyudmila A. Suplotova, Liudmila Y. Rozhinskaya, Ekaterina A. Pigarova, Ekaterina A. Troshina

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Авдеева Валерия Александровна, врач-эндокринолог, Тюменский государственный медицинский университет; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.avdeeva@yahoo.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; lrozhinskaya@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, директор института высшего и дополнительного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; kpigarova@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора центра – директор института клинической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; troshina@inbox.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Course, Therapy Department, Institute of Continuing Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Valeria A. Avdeeva, Endocrinologist, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.avdeeva@yahoo.com

Liudmila Y. Rozhinskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lead Research Associate, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; lrozhinskaya@gmail.com

Ekaterina A. Pigarova, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, Director of Institute of Higher and Continuing Professional Education, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; kpigarova@gmail.com

Ekaterina A. Troshina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Center – Director of Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; troshina@inbox.ru

Маркеры костного ремоделирования и их значение при онкологических заболеваниях

О.О. Голоунина¹✉, ORCID: 0000-0003-2320-1051, olga.golounina@mail.ru

Ж.Е. Белая², ORCID: 0000-0002-6674-6441, jannabelaya@gmail.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Метастатическое поражение скелета – часто возникающее осложнение онкологических заболеваний. Костные метастазы существенно влияют на выживаемость, качество жизни и состояние больных, увеличивая риск развития скелетных событий, включающих гиперкальциемию, патологические переломы костей, болевой синдром различной интенсивности, компрессию спинного мозга. Современные инструментальные методы исследования выявления костных метастазов имеют некоторые ограничения, такие как высокая стоимость и ограниченная доступность в локальных онкологических учреждениях, а также определенный процент сомнительных результатов. В этом аспекте поиск дополнительных неинвазивных чувствительных маркеров костного метаболизма, отражающих интенсивность процессов резорбции и костеобразования, представляет теоретический и практический интерес. Маркеры костного ремоделирования (N-концевой пропептид коллагена 1-го типа, остеокальцин, C-концевой телопептид коллагена 1-го типа и др.) достаточно давно используются для прогнозирования эффективности патогенетической терапии остеопороза, как дополнительный фактор риска при принятии решения о начале терапии остеопороза, в диагностическом поиске при вторичных формах остеопороза, а также как предикторы переломов в популяционных исследованиях. Целью настоящего обзора стало обобщение имеющейся информации и доказательств эффективности использования маркеров костного ремоделирования у онкологических больных. Представлены современные исследования по возможностям применения костных маркеров в диагностике и прогнозе риска развития метастазов в кости и скелетных осложнений, прогнозировании клинических исходов прогрессирования заболевания и выживаемости пациентов. Показано, что снижение или нормализация биохимических маркеров костного ремоделирования на фоне терапии бисфосфонатами ассоциирована с улучшением выживаемости и снижением риска осложнений со стороны скелета у пациентов с метастазами в кости. Новые данные могут стать рациональной основой для более широкого использования маркеров костного метаболизма в онкологической практике. Однако необходима стандартизация и валидизация определения биохимических маркеров костного метаболизма и верификация отрезных диагностических точек для их внедрения в рутинную клиническую практику обследования онкологических больных.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, костные метастазы, скелетные события, маркеры костного ремоделирования, щелочная фосфатаза, N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа, C-концевой телопептид коллагена 1-го типа, золедроновая кислота, общая выживаемость, прогрессирование заболевания

Для цитирования: Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Маркеры костного ремоделирования и их значение при онкологических заболеваниях. *Медицинский совет.* 2021;(7):120–132. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-120-132.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bone remodeling markers and their role in oncology

Olga O. Golounina¹✉, ORCID: 0000-0003-2320-1051, olga.golounina@mail.ru

Zhanna E. Belaya², ORCID: 0000-0002-6674-6441, jannabelaya@gmail.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Bone metastases are a common complication of cancer. Patients with bone metastases may have experienced skeletal-related events, such as hypercalcemia, pathological fractures, pain syndrome of varying intensity, spinal cord compression with negative effects on the quality of life. Current diagnostic tools have some limitations, such as high cost and limited availability in the distant areas, as well as false negative and false positive results. In this aspect, non-invasive sensitive markers of bone metabolism might give additional valuable information. Bone remodeling markers (N-terminal propeptide of type 1 collagen, osteocalcin, C-terminal telopeptide of type 1 collagen, etc.) have been used for a long time to predict the effectiveness of osteoporosis treatment; as additional risk factors for treatment initiation in patients with osteoporosis, in diagnostic search for secondary forms of osteoporosis; and as predictors of fracture in population studies. This review summarizes the clinically relevant biochemical markers of bone remodeling and the available evidence for their use in the metastatic bone disease in particularly in the diagnosis and prognosis of bone metastases risk and skeletal complications, predicting clinical outcomes, bone disease progression and overall survival. It has been shown that a sufficient suppression of bone remodeling biochemical markers while on treatment with bisphosphonates is associated with an improvement in survival and a decrease in the risk of skeletal complications.

in patients with bone metastases. New data may become a rational basis for wider use of bone metabolism markers in oncological practice. However, it is necessary to standardize and validate the determination of bone markers and verification of cut-off diagnostic values for their introduction into the routine clinical practice of patients with malignancy.

Keywords: malignant tumors, bone metastasis, skeletal-related events (SRE), bone remodeling markers, alkaline phosphatase, N-terminal propeptide of type 1 collagen (P1NP), C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX), zoledronic acid, overall survival, disease progression

For citation: Golounina O.O., Belaya Zh.E. Bone remodeling markers and their role in oncology. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):120–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-120-132.

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

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования нередко сопровождаются метастатическим поражением костей, что приводит к значительному снижению продолжительности и ухудшению качества жизни пациентов. Примерно у 70% больных раком молочной железы или раком предстательной железы на поздней стадии происходит метастатическое поражение скелета^{1,2}, в 30–40% случаев костные метастазы выявляются при раке легкого [1]. Поздняя диагностика костных метастазов увеличивает риск развития т. н. скелетных событий (Skeletal Related Event, SRE), включающих гиперкальцемию, индуцированную опухолью, патологические переломы костей, болевой синдром различной интенсивности, компрессию спинного мозга [2]. Возникновение одного скелетного события увеличивает риск последующих событий, связанных со скелетом, и значительно ухудшает качество жизни и общую выживаемость.

Несмотря на внедрение инновационных методов визуализации, используемых для выявления метастатического поражения скелета, некоторые из них имеют низкую диагностическую чувствительность или низкую специфичность, что приводит к ложноположительным или ложноотрицательным результатам. Кроме того, в большинстве случаев требуется крайне дорогостоящее оборудование, недоступное в регионах. В связи с этим особенно актуальным является внедрение в клиническую практику неинвазивных методов диагностики поражения скелета у онкологических больных, позволяющих своевременно выявить пациентов, имеющих высокий риск развития скелетных осложнений, с последующим направлением на более дорогостоящее обследование только пациентов с высоким риском обнаружения костных метастазов и/или назначением специфической терапии, направленной на профилактику скелетных событий.

Известно, что метастазирование в кости сопровождается усилением интенсивности процессов резорбции и костеобразования в результате стимуляции активности и дифференцировки остеокластов и остеобластов под действием различных факторов, продуцируемых опухолевыми клетками. Определение костных маркеров в био-

логических жидкостях позволяет оценить скорость протекания костного обмена, сбалансированность процессов резорбции и костеобразования, является дополнительным диагностическим методом, широко применяемым в клинической практике при ведении пациентов с метаболитическими заболеваниями скелета. Однако, несмотря на существование сравнительно большого количества исследований, их клиническое использование в онкологической практике до сих пор не реализовано.

В настоящем обзоре обобщены последние данные литературы, посвященные наиболее изученным маркерам костного метаболизма и имеющимся доказательствам их использования у онкологических больных.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

Костная ткань на протяжении всей жизни подвергается процессам перестройки, включающей в себя моделирование и ремоделирование. Моделирование, или образование костной ткани, в большей степени определяет внутреннюю архитектуру кости в процессе ее роста, восстановления после повреждения, при адаптации к повышенным нагрузкам. Основной процесс моделирования минимизируется с закрытием зон роста в пубертатном периоде, хотя минимальное моделирование костной ткани сохраняется в течение всей жизни. Ремоделирование, или обновление кости, – это физиологический процесс, заключающийся в локальной резорбции костной ткани остеокластами, формировании остеоида остеобластами с последующей его минерализацией. Достижения последних лет способствовали поиску чувствительных и специфичных маркеров, отражающих интенсивность процессов ремоделирования кости. Наиболее информативные из них, получившие внедрение в клиническую практику в качестве маркеров костного ремоделирования, представлены в табл. 1. Условно маркеры костного ремоделирования можно разделить на маркеры костеобразования (продукты жизнедеятельности остеобластов) и маркеры костного разрушения (продукты деградации коллагена или активности остеокластов).

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ

Маркеры костеобразования являются продуктами активности остеобластов и включают костно-специфическую щелочную фосфатазу (КЩФ), остеокальцин и N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP).

¹ Cancer Research UK (CRUK) and National Cancer Intelligence Network (NCIN). CRUK BC statistics. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer#KSe8ZK5GxliqGX75.99>. (Accessed February 8, 2021).

² CRUK. Cancer statistics. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/incidence#heading-One>. Published 2013. (Accessed 8 February 2021).

Проколлагеновые пропептиды

Коллаген 1-го типа – основной компонент органического матрикса костной ткани, синтезируемый фибробластами и остеобластами в виде проколлагена. Это жесткая стержневидная нерастворимая молекула, состоящая из двух цепей α_1 и одной цепи α_2 , образующих тройную спираль, которая стабилизируется гидроксилированием остатков пролина и лизина. Молекула проколлагена содержит два концевых пропептида – аминотерминальный пропептид (P1NP) и карбокситерминальный пропептид (С-концевой пропептид проколлагена 1-го типа, P1CP). После секреции во внеклеточное пространство пептидные концы проколлагена отщепляются специфическими Zn^{2+} -зависимыми эндопептидазами с последующим поступлением их в кровоток. Уровень каждого из пропептидов в крови отражает количество вновь синтезированного коллагена 1-го типа [3, 4].

В клинической практике наибольшей диагностической значимостью обладает P1NP. В настоящее время существует четыре коммерчески доступных набора, позволяющих измерить как мономерную, так и трехмерную фракцию (общий P1NP) или только трехмерную (интактный P1NP) [5]. В настоящее время в Российской

Федерации зарегистрирована для целей диагностики тест-система для автоматического определения общего P1NP компании Roche Diagnostics GmbH (Германия).

Остеокальцин

Остеокальцин – основной неколлагеновый белок межклеточного матрикса, секретируемый остеобластами и отражающий минерализацию синтезированного коллагена 1-го типа. Молекула остеокальцина состоит из 49 аминокислот и 3 остатков глутаминовой кислоты, которые посредством витамин-К-зависимого γ -карбоксилирования приобретают высокое сродство к гидроксиапатиту [4].

Остеокальцин имеет короткий период полураспада, быстро подвергается протеолизу в почечных канальцах, в связи с чем определение его сывороточного уровня имеет ограниченную ценность у пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации. Преимущество использования остеокальцина как маркера костеобразования заключается в его тканевой специфичности и относительно низкой вариабельности у людей [6]. Кроме того, определение данного маркера может быть использовано в качестве диагностического критерия эндогенного гиперкортицизма [7]. Сниженный уровень остеокальци-

● **Таблица 1.** Маркеры костного ремоделирования, используемые в клинической практике

● **Table 1.** Bone turnover markers used in clinical practice

Маркер	Происхождение	Характеристика	Примечания	Образец
Маркеры костеобразования				
Костная фракция щелочной фосфатазы	Гликопротеин, связанный с цитоплазматической мембраной остеобластов	Проявляет активность только на стадии минерализации (оптимальный pH 9,6)	Период полужизни в крови 1–2 дня, не метаболизируется в печени, выводится почками; суточная вариабельность с пиком активности в 14 и 23 ч	Сыворотка крови
Остеокальцин	Основной неколлагеновый протеин костного матрикса, специфический продукт остеобластов	Принимает участие в процессах минерализации, синтезируется остеобластами, но также поступает в кровоток в процессе костной резорбции	Короткий период полужизни в крови, быстрое выведение почками	Сыворотка крови
С-концевой пропептид проколлагена 1-го типа (P1CP)	Специфический продукт ферментативного расщепления коллагена 1-го типа	Отщепляется Zn^{2+} -зависимыми эндопептидазами от проколлагена в процессе формирования коллагена 1-го типа	Короткий период полураспада (6–8 мин); не зависит от почечной фильтрации. Высокая физиологическая вариабельность	Сыворотка крови
Н-концевой пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP)	Специфический продукт ферментативного расщепления коллагена 1-го типа	Выходит в интрацеллюлярное пространство и затем в кровоток в процессе формирования коллагена 1-го типа	Низкая индивидуальная вариабельность; устойчивость при комнатной температуре. Рекомендован IOF в качестве ключевого маркера костеобразования	Сыворотка крови
Маркеры костной резорбции				
С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (CTX)	Продукт деградации коллагена 1-го типа	Отщепляется от коллагена 1-го типа катепсином К во время костной резорбции	Концентрация имеет циркадный характер. Рекомендован IOF в качестве ключевого маркера костной резорбции	Сыворотка крови Моча
Н-концевой телопептид коллагена 1-го типа (NTX)	Продукт деградации коллагена 1-го типа	Отщепляется от коллагена 1-го типа катепсином К во время костной резорбции	Уровень маркера в моче зависит от функционального состояния почек; концентрация имеет циркадный характер	Сыворотка крови Моча
Пиридинолин (PYD)	Специфический продукт костной резорбции	Выходит в сосудистое русло в процессе резорбции кости	Концентрация маркера подвержена суточным колебаниям	Моча
Дезоксипиридинолин (DPD)	Специфический продукт костной резорбции	Выходит в сосудистое русло в процессе резорбции кости	Концентрация маркера подвержена суточным колебаниям	Моча

на (<8,3 нг/мл) может помочь в установлении диагноза гиперкортицизма у пациентов с остеопорозом в старшей возрастной группе, не получавших ранее антирезорбтивной терапии³.

Костно-специфическая щелочная фосфатаза

ЩФ представляет собой мембраносвязанный фермент, катализирующий реакции метаболизма пирофосфата, необходимые для нормальной минерализации костной ткани. В различных концентрациях ЩФ присутствует в гепатоцитах, проксимальных почечных канальцах, слизистой оболочке кишечника, костной ткани и плаценте. В норме у здоровых взрослых людей костная и печеночная фракции являются доминирующими, составляя 95% от общего количества ЩФ. КЩФ синтезируется остеобластами, и ее активность в сыворотке крови отражает интенсивность костеобразования [3]. Генетические дефекты КЩФ могут быть несовместимы с жизнью или приводить к тяжелым нарушениям минерализации скелета – гипофосфатазии [8].

Лабораторное определение КЩФ имеет от 3 до 15% перекрестной реакции с печеночной фракцией, в связи с чем у пациентов с заболеваниями печени измерение КЩФ ограничено из-за ложно завышенных результатов исследования [6, 9]. Активность КЩФ также повышается при болезни Педжета [10], у больных онкологическими заболеваниями, например при раке молочной железы и раке легкого с метастатическим поражением скелета [11, 12].

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Основными маркерами костной резорбции, используемыми в клинической практике, являются продукты деградации коллагена 1-го типа – C- и N-концевые телопептиды коллагена 1-го типа (CTX, NTX), пиридинолин (PYD) и дезоксипиридинолин (DPD).

Пиридиновые связи коллагена

При исследовании структуры коллагена 1-го типа было показано, что стабильность коллагенового матрикса обеспечивается внутри- и межмолекулярными поперечными связями между лизином и гидроксизизином, входящими в полипептидную цепь. Наибольшую роль в его стабилизации играют PYD и DPD. Выход PYD и DPD в сосудистое русло из кости происходит в процессе ее резорбции остеокластами. Определение данных маркеров позволяет оценить темпы деградации относительно старой костной ткани и имеет принципиальное преимущество – они полностью выводятся и не подвергаются катаболизму, а их экскреция минимально связана с функцией почек. DPD более специфичен для костной ткани, поскольку обнаруживается практически исключительно в костях, однако обладает значительной суточной вариабельностью [3, 4].

Коллагеновые телопептиды

C-концевой телопептид (β-CrossLaps, CTX) и N-концевой телопептид коллагена 1-го типа (NTX) являются наиболее значимыми продуктами деградации коллагена в сыворотке крови и в моче. В процессе резорбции остеокластами телопептиды высвобождаются в кровоток и выводятся почками. На сегодняшний день к обоим типам телопептидов выделены поли- и моноклональные антитела, на основе которых разработаны тест-системы, позволяющие определять концентрации CTX в сыворотке крови и в моче и NTX в моче [5].

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ КОСТНЫХ МАРКЕРОВ

Существует ряд потенциальных вариантов клинического применения маркеров костного ремоделирования, однако во всех случаях необходимо учитывать высокую преаналитическую и аналитическую изменчивости, как межиндивидуальную, включающую циркадные ритмы, прием пищи, физические упражнения, недавно произошедшие переломы и другие факторы, так и межаналитическую и межлабораторную. Ввиду выраженной биологической вариабельности оптимально исследовать маркеры костного ремоделирования в одно и то же время на одинаковом анализаторе, используя наборы одного и того же производителя.

Доступные аналитические методы определения костных маркеров включают твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунный анализ (РИА) и автоматизированную оценку уровней маркеров методом электрохемилюминесценции (ЭХЛА). Использование различных методов вносит существенную погрешность. Например, применение полуавтоматических методов определения (ИФА) может уступать автоматическому ЭХЛА в точности и скорости получения результата.

Международный фонд остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) и Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) опубликовали рекомендации по минимизации вариабельности в определении маркеров ремоделирования кости, в которых рекомендовали использовать один маркер костеобразования P1NP и один маркер костной резорбции CTX в качестве основных маркеров костного обмена [13]. Оба маркера имеют эталонные значения и стандартизированные методики определения. Однако по-прежнему существуют определенные ограничения для каждого маркера костного ремоделирования, которые необходимо учитывать при их количественной оценке (табл. 2) [14].

ПРИМЕНЕНИЕ МАРКЕРОВ КОСТНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Определение маркеров костного ремоделирования в клинической практике позволяет прогнозировать риск переломов в популяции, отследить приверженность паци-

³ Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический WNT сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.02. М., 2013. 49 с.

ента к лечению, оценить длительность лекарственных каникул, проводить наблюдение в период окончания лечения [4]. Оценку биохимических маркеров костного метаболизма рекомендовано проводить исходно и далее через 3 мес. от начала терапии. Снижение СТХ на 30% и более от исходного уровня на фоне антирезорбтивной терапии либо увеличение P1NP на фоне анаболической терапии терипаратидом свидетельствует об эффективности лечения и приверженности пациента к терапии [15]. В случае отсутствия возможности проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии маркеры костного обмена могут служить суррогатным критерием эффективности терапии.

Снижение маркеров костной резорбции у пациентов, получающих бисфосфонаты (БФ), коррелирует с прибавкой минеральной плотности кости (МПК) и в ряде случаев независимо определяет риск переломов [16, 17]. По результатам метаанализа М.С. Hochberg et al. [18], обобщившего результаты 18 крупных рандомизированных клинических исследований, снижение маркеров костеобразования на 50% уменьшает риск внепозвоночных переломов на 44%, тогда как снижение маркеров костной резорбции на 70% снижает риск всех переломов на 40%. По данным этого метаанализа было показано, что изменение маркеров костного ремоделирования на фоне антирезорбтивной терапии в большей степени отражает эффективность лечения и вероятность снижения риска переломов, чем изменение показателей МПК [18].

Необходимо отметить, что все исследования по прогностическим возможностям маркеров костного обмена по предсказанию переломов носят эпидемиологический характер и не разработаны для индивидуального пациента ввиду различных методов определения маркеров метаболизма костной ткани и сложностей стандартизации, в связи с чем костные маркеры не могут быть использованы с целью прогнозирования риска переломов у индивидуального пациента. Кроме того, не следует

использовать определение костных маркеров при выборе типа терапии по механизму действия.

Несмотря на то что проведенные исследования не выявили зависимости между повышением маркеров костного ремоделирования и увеличением риска переломов после отмены терапии БФ, целесообразно определение уровня СТХ в сыворотке крови в период «лекарственных каникул» для мониторинга состояния пациента и степени выведения БФ из костной ткани [15]. Повышение данного маркера происходит намного раньше, чем снижение МПК, в связи с чем возможно рассмотрение вопроса о возобновлении терапии остеопороза.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Костные маркеры в диагностике и прогнозировании риска развития метастазов в кости

В нескольких исследованиях была изучена возможность использования маркеров костного ремоделирования в диагностике костных метастазов (табл. 3). Метаанализ с участием 3 268 пациентов с солидными опухолями показал, что при наличии метастатического поражения костей сывороточные уровни КЩФ значительно выше по сравнению с пациентами без признаков поражения скелета ($41,50 \pm 26,61$ мкг/л против $14,49 \pm 5,52$ мкг/л, $p < 0,05$). Чувствительность и специфичность использования КЩФ в диагностике костных метастазов составила 0,74 (95% ДИ 0,62–0,83) и 0,80 (95% ДИ 0,67–0,89) соответственно [19]. Кроме того, сообщалось, что уровень КЩФ коррелирует со степенью поражения костей и может дополнять простат-специфический антиген (ПСА) во время определения стадии заболевания у мужчин с раком предстательной железы [20].

В другом метаанализе, обобщившем результаты 14 исследований (1 279 пациентов, из них 668 – с мета-

● **Таблица 2.** Ограничения определения костных маркеров [14]

● **Table 2.** Limitations of bone marker identification [14]

Преаналитические		Аналитические	Постаналитические
Биологические причины		Вариации лабораторных результатов (референсный интервал; случайные погрешности при проведении аналитических процедур)	Интерпретация результатов без учета преаналитических и аналитических особенностей
Эндогенные	Экзогенные		
• Возраст • Пол • Беременность, лактация • Переломы • Длительная иммобилизация • Сопутствующие заболевания: заболевания печени, почек, щитовидной железы, системные воспалительные заболевания, сахарный диабет	• Циркадный ритм • Сезонные колебания • Менструальный цикл • Физическая активность • Характер питания • Лекарственные средства: глюкокортикоиды, менопаузальная гормональная терапия, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, антиконвульсанты, антирезорбтивные препараты, анаболические препараты		
Технические причины			
• Исследуемый биоматериал (сыворотка/моча) • Сбор и транспортировка биоматериала • Условия хранения образцов в лаборатории			
Изменения в структуре и свойствах биоматериала			

стазами в кости), отмечена значительная корреляция между сывороточным NTX и метастатическим поражением скелета (ОР 1,39, 95% ДИ 1,26–1,51; $p < 0,001$). Уровень NTX отражал распространенность костного поражения и был прогностическим маркером риска развития скелетных событий у пациентов с метастазами в кости. Повышенные концентрации NTX могут также указывать на худший прогноз для пациентов с солидными опухолями [21]. Кроме того, в различных видах злокачественных новообразований NTX был связан с общей выживаемостью пациентов и коррелировал с риском летального исхода [22].

Проведенные исследования доказали связь между высоким уровнем P1NP в сыворотке крови и метастатическим поражением костей, особенно при раке молочной железы и раке предстательной железы [23–25]. Повышенные концентрации P1NP наблюдались у 70% женщин с раком молочной железы с подтвержденными метастазами в кости [26]. Чувствительность и специфичность P1NP в диагностике ранних метастазов рака молочной железы в кости несколько лучше в сравнении с визуализирующими методами исследования (64,05% против 50,32%, 81,99% против 61,17% соответственно) [27]. Кроме того, P1NP и P1CP являются независимыми прогностическими маркерами для пациентов с гормонорезистентным раком предстательной железы и метастазами в кости. Повышенные исходные уровни каждого из маркеров связаны с худшей выживаемостью ($p < 0,001$) [28]. Примечательно, что повышение P1NP было первым маркером поражения скелета, опережавшим результаты остеосцинтиграфии на 8 мес. [29].

В исследовании C. de la Piedra et al. [30] проведено сравнение концентраций нескольких маркеров метаболизма костной ткани у мужчин с раком предстательной железы. Уровни костных маркеров оказались значительно выше у пациентов с метастазами в кости. Почти 100%, чувствительность и специфичность была показана для P1NP и СТХ. Подобные результаты объясняются тем, что это одна из немногих работ в литературе, в которой все пациенты с раком предстательной железы изучались до начала какого-либо лечения.

N. Zulauf et al. [11] оценили сывороточные уровни СТХ у женщин с раком молочной железы без ($n = 28$) и с костными метастазами ($n = 50$) и обнаружили, что уровень СТХ у пациенток с метастатическим поражением скелета был значительно выше в сравнении с женщинами без метастазов. Полученные данные позволяют также использовать маркер костной резорбции СТХ как дополнительный диагностический критерий костных метастазов.

Аналогичным образом в крупном клиническом исследовании фазы III (испытание AZURE) J. Brown et al. [31] изучили взаимосвязь между маркерами костного метаболизма (P1NP, СТХ) и развитием костных метастазов, а также возможностью использования данных маркеров в оценке ответа на лечение золедроновой кислотой у пациенток с раком молочной железы на ранней стадии заболевания. Высокие исходные уровни P1NP (>70 нг/мл) и СТХ ($>0,299$ нг/мл) были ассоциированы со статистиче-

ски значимым повышением риска развития метастазов в кости ($p = 0,03$ для P1NP; $p = 0,03$ для СТХ), но не были прогностически значимы для отдаленных метастазов. Однако ни один из этих маркеров не позволял прогнозировать эффективность лечения скелетных метастазов золедроновой кислотой.

В более поздних работах была изучена возможность использования маркера костеобразования P1NP в сыворотке крови в качестве маркера для оценки степени распространенности поражения скелета и выявления метастазов в кости у пациенток с раком молочной железы [24, 32].

Согласно исследованию A. Clouth et al. [24], у женщин с раком молочной железы и метастазами в кости наблюдались более высокие концентрации P1NP в сыворотке крови по сравнению с группой без поражения костей (125,75 нг/мл против 73,61 нг/мл). Более высокие концентрации P1NP были также обнаружены у женщин с диссеминированным характером поражения, имевших > 5 метастазов в кости, в сравнении с женщинами только с одним метастазом (183,7 нг/мл против 37,1 нг/мл). Примечательно, что женщины без поражения костей, но с метастазами в лимфатические узлы и другие органы также имели высокие концентрации P1NP (медиана 73,61 нг/мл). Авторы пришли к выводу, что маркер костеобразования P1NP может рассматриваться в качестве полезного диагностического критерия для оценки степени распространенности поражения скелета и выявления пациентов с метастазами в кости.

Корреляция уровня P1NP со временем до развития метастазов в кости и с общей выживаемостью была изучена в исследовании W. Dean Colomb et al. [33]. Исходные уровни P1NP в сыворотке крови варьировали от 12,8 до 212,0 нг/мл при среднем значении 44,3 нг/мл. Отрезная точка (cut-off point) 75 нг/мл позволяла идентифицировать женщин с коротким периодом времени до развития метастазов в кости (ОР 2,7, 95% ДИ 1,2–6,0; $p = 0,031$). Вероятность отсутствия метастазов в кости через 1, 2, 3 и 4 года составила 100, 89, 79 и 73% соответственно у пациенток с исходными уровнями P1NP ≤ 75 нг/мл и 98, 61, 51 и 41% у женщин с уровнями P1NP > 75 нг/мл (ОР 2,9, 95% ДИ 1,2–7,2; $p = 0,019$). Таким образом, уровень P1NP >75 нг/мл на момент постановки диагноза был связан с повышенным риском развития метастазов в кости и худшей общей выживаемостью женщин с раком молочной железы I–III стадии (ОР 3,3, 95% ДИ 1,5–7,3; $p = 0,0036$).

Для сравнения клинической ценности маркеров костеобразования и маркеров костной резорбции была предпринята попытка их одновременного изучения. В ретроспективном исследовании C.T. Zuo et al. [34] изучена прогностическая ценность маркера костеобразования P1NP и маркера костной резорбции СТХ у 73 женщин с раком молочной железы, 40 из которых имели метастазы в кости, и 40 здоровых людей из группы контроля. Установлены статистически достоверные различия в концентрациях P1NP и СТХ между тремя группами ($p < 0,05$). Уровни P1NP и СТХ в контрольной группе и группе паци-

енток без метастазов в кости были значительно ниже в сравнении с группой женщин с костными метастазами ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод, что определение P1NP и СТХ в сыворотке крови представляет высокую клиническую ценность в ранней диагностике больных раком молочной железы с костными метастазами и последующем мониторинге заболевания.

Аналогичные результаты были получены и в более раннем исследовании F. Lumachi et al. [25], которое также показало достоверное увеличение обоих маркеров (P1NP и СТХ) в группе женщин с костными метастазами по сравнению с онкологическими больными без метастазов в кости и здоровым контролем, что также позволяет рассматривать данные маркеры как диагностические критерии костных метастазов при раке молочной железы.

В другом ретроспективном исследовании, обобщившем данные 414 пациентов с раком легкого, 221 из которых имели метастазы в кости, и 179 здоровых добровольцев, составивших группу контроля, были получены сходные результаты. Уровни КЩФ, P1NP и СТХ в сыворотке крови коррелировали со степенью метастатического поражения скелета и были значительно выше в группе пациентов с диссеминированным (>3 очагов) характером поражения ($p < 0,05$). Высокие уровни исследованных маркеров также наблюдались среди пациентов, у которых развились скелетные события ($p < 0,05$), несмотря на то, что концентрации маркеров значимо не различались между больными со скелетными осложнениями или без них на момент постановки диагноза ($p > 0,05$). Интересно, что ни маркеры костеобразования, ни маркеры костной резорбции достоверно не различались между пациентами одновременно с метастазами в кости и висцеральными метастазами и больными только с поражением скелета ($p > 0,05$). Более высокие уровни СТХ, КЩФ или P1NP на момент постановки диагноза были связаны с большей частотой скелетных событий ($p < 0,05$). Согласно результатам исследования одновременное использование СТХ и P1NP повышает чувствительность в ранней диагностике костных метастазов. Кроме того, у больных раком легкого были выявлены достоверные различия в зависимости от уровня КЩФ по показателю выживаемости. Медиана выживаемости пациентов в подгруппе с нормальными уровнями КЩФ составила 18 мес., превышая таковую при высоких концентрациях данного маркера (13,8 мес.) (95% ДИ 12,5–15,1; $p < 0,05$) [35].

F. Lumachi et al. [25] провели анализ прогностического значения маркеров костного ремоделирования в ранней диагностике костных метастазов у женщин с инвазивной протоковой карциномой молочной железы, по результатам которого было выявлено, что лучшее прогностическое значение имеет совместное определение КЩФ, P1NP и тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRACP5b) (82%, AUC = 0,889, 95% ДИ 0,798–0,981).

В исследовании D.J. Leeming et al. [20] было также показано, что у онкологических больных раком молочной железы или предстательной железы с метастазами в кости увеличение уровня P1NP имеет выраженную корреляционную взаимосвязь с маркерами костной резорб-

ции СТХ, TRACP5b ($p < 0,001$). Однако в данном исследовании P1NP не смог предсказать наличие костных метастазов у пациентов с раком легкого.

Таким образом, во всех приведенных исследованиях показаны достоверные корреляции между уровнем маркеров костного ремоделирования, наличием и степенью распространения метастатического процесса в костях скелета.

Маркеры костного ремоделирования в прогнозировании клинических исходов онкологических больных

Взаимосвязь между костными маркерами и клиническими исходами среди пациентов с метастазами в кости была изучена в нескольких крупных ретроспективных исследованиях (табл. 3). Повышенные уровни маркеров костного ремоделирования коррелировали с отрицательными клиническими исходами у пациентов с метастатическим раком молочной железы, раком легких, предстательной железы и другими солидными опухолями [36]. В частности, в исследовании R.E. Coleman et al. [37] с участием 1 824 пациентов, получавших лечение бисфосфонатами (золедроновой кислотой ($n = 1\,462$) или памидроновой кислотой ($n = 362$)) по поводу метастатического поражения скелета, риск скелетных событий и прогрессирования заболевания был в два раза выше у пациентов с высоким или средним уровнем NTX в моче по сравнению с пациентами с низким уровнем данного маркера ($p < 0,001$), несмотря на лечение бисфосфонатами. Кроме того, повышенные концентрации NTX в моче были связаны с 4–6-кратным увеличением риска летальности среди пациентов со злокачественными новообразованиями по сравнению с больными с нормальным уровнем NTX.

В нескольких исследованиях также сообщалось, что исходно повышенный NTX в моче и его концентрация через 3 мес. лечения являются независимыми предикторами выживаемости. Так, в исследовании A. Lipton et al. [38] исходно нормальный уровень NTX коррелировал со значительным снижением риска смерти и патологических переломов (40 и 52% соответственно; $p < 0,0001$ в обоих случаях) у пациентов с костными метастазами, получавших лечение золедроновой кислотой. Более того, пациенты, у которых концентрации NTX оставались в пределах референсного интервала на протяжении всего периода исследования (24 мес.), имели снижение риска летальности и скелетных событий на 40–68% ($p \leq 0,0005$) по сравнению с пациентами с высоким уровнем NTX.

В другом исследовании была также установлена корреляция между сывороточными концентрациями P1NP, распространенностью метастатического поражения, ответом на противоопухолевую терапию, прогнозом и выживаемостью пациенток с раком молочной железы. Женщины с высоким уровнем P1NP имели более высокую опухолевую нагрузку ($p = 0,013$), низкую чувствительность к противоопухолевой терапии ($p = 0,0002$), а также более короткое время до прогрессирования заболевания ($p = 0,00001$) и смерти ($p = 0,0006$). Медиана выживаемости в группе пациенток с высоким уровнем P1NP

в сыворотке крови была значительно меньше в сравнении с женщинами с уровнем P1NP в пределах референсного интервала (14,5 против 32 мес.). Самые низкие концентрации маркера наблюдались при распространении метастазов только в лимфатические узлы, тогда как выраженное повышение P1NP было обнаружено в случае наличия отдаленных метастазов в легкие, печень, костную ткань. Выживаемость женщин с высоким уровнем P1NP и преимущественно эстроген-негативными опухолями составляла в среднем всего 6 мес., а через 22 мес. наблюдения никто из них не выжил. Напротив, пациенты с низким уровнем P1NP и эстроген-позитивными опухолями имели медиану выживаемости 37 мес., и 23% женщин были живы через 5 лет наблюдения. Таким образом, уровни P1NP в сыворотке крови могут иметь диагностическую и прогностическую ценность, косвенно указывая на активность заболевания, агрессивность рака молочной железы и исход противоопухолевой терапии, распространение и метастазирование [39].

В работе, опубликованной A. Lipton et al. [40], проведен ретроспективный анализ данных 621 женщины в постменопаузе с гормоночувствительным раком молочной железы, которые получили хирургическое вмешательство, а затем адъювантное лечение тамоксифеном +/-октреотид в международном рандомизированном исследовании III фазы NCIC CTG MA.14. До лечения в сыворотке крови всех больных был определен уровень СТХ. При медиане времени наблюдения 7,9 мес. у 19 (3,1%) женщин было отмечено прогрессирование заболевания со стороны костной системы, 47 (7,5%) больных имели внекостные очаги поражения помимо метастазов в костях. Более высокие исходные (до лечения) уровни СТХ коррелировали с меньшим временем до прогрессирования заболевания со стороны костной системы и короткой безрецидивной выживаемостью (ОР 3,43, 95% ДИ 1,20–9,77; $p = 0,02$).

N.V. Lyubimova et al. [41] провели оценку прогностического значения СТХ с учетом порогового уровня маркера, соответствующего 95% ДИ, рассчитанному по результатам определения показателей в контрольной группе. В соответствии с кривыми выживаемости, при значениях СТХ в сыворотке крови выше порогового уровня (0,74 нг/мл) 3-летняя общая выживаемость женщин с раком молочной железы и метастазами в кости была нулевой, в то время как в подгруппе пациенток с низкими показателями данного маркера выживаемость составила 30%. Медиана 3-летней выживаемости при высоких значениях СТХ была достоверно ниже, чем в группе больных с нормальным уровнем маркера (11,9 и 21,7 мес. соответственно; $p < 0,03$). Анализ 5-летней выживаемости больных раком молочной железы без признаков поражения скелета также выявил ее зависимость от уровня СТХ как при первичном определении, так и в процессе динамического наблюдения. При значениях СТХ выше порогового уровня 5-летняя выживаемость составила 28,5%, тогда как при СТХ $< 0,74$ нг/мл выживаемость была достоверно выше (71,5%; $p = 0,015$). Многофакторный анализ, включавший основные клиничко-морфологические характери-

стики рака молочной железы и уровни биохимических показателей костного метаболизма, доказал, что СТХ является независимым фактором прогноза развития костных метастазов наряду с таким фактором, как степень злокачественности опухоли.

Прогностическое значение маркеров костного ремоделирования P1NP и СТХ было также изучено в большой когорте пациентов с моноклональными гаммапатиями. Медианы сывороточных концентраций P1NP (64,2 нг/мл [26, 8–139,6]) и СТХ (0,38 нг/мл [0,06–1,21]) были достоверно выше у пациентов с множественной миеломой (или плазмноклеточной миеломой в редакции ВОЗ 2017 г.), чем у больных моноклональной гаммапатией неясного генеза (P1NP: 49,1 нг/мл, [24,9–94,70]; СТХ: 0,17 нг/мл [0,05–0,48]; ($p < 0,001$)). Стадия заболевания и степень поражения костей не влияла на уровень обоих маркеров. Более того, концентрации P1NP и СТХ не различались у пациентов с множественной миеломой без литических поражений, с ≤ 3 литическими поражениями или с множественными (> 3 литических очагов) поражениями костей. У 39 из 109 пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза впоследствии развилась множественная миелома (медиана времени до прогрессирования заболевания составила 6,4 года [3,9–7,9]). При этом уровни P1NP и СТХ в сыворотке крови были выше у пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза, прогрессирующей до множественной миеломы, чем у больных со стабильным течением заболевания. В дополнение к значительному увеличению моноклонального иммуноглобулинового белка (М-протеин) от исходного уровня к моменту прогрессирования заболевания наблюдалось также увеличение уровней P1NP (52,4 нг/мл исходно против 61,5 нг/мл при прогрессировании заболевания; $p < 0,05$) и СТХ (0,19 нг/мл против 0,27 нг/мл соответственно; $p < 0,001$). Напротив, среди остальных 70 пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза и стабильным течением заболевания постепенное изменение концентраций М-протеина происходило без существенных изменений уровней P1NP или СТХ [42]. Таким образом, представленные данные указывают на роль костных маркеров СТХ и P1NP в ранней дифференциальной диагностике пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза, прогрессирующей до множественной миеломы, что подтверждает возможность более широкого использования данных маркеров в клинической практике.

Прогностическое значение изменения маркеров метаболизма костной ткани на фоне антирезорбтивной терапии

Внедрение в клиническую практику бисфосфонатов значительно расширило возможности лечения больных с костными метастазами злокачественных опухолей. Применение антирезорбтивной терапии, и в частности золедроновой кислоты, существенно снижает число скелетных событий, уменьшает выраженность болевого синдрома, улучшает качество и, по некоторым данным, продолжительность жизни онкологических больных [43–46]. В свою очередь, нормализация костных маркеров на фоне

терапии бисфосфонатами коррелирует с улучшением выживаемости и снижением риска осложнений со стороны скелета у пациентов с метастатическим поражением костей (табл. 3).

В проспективном многоцентровом исследовании TUGAMO сыровороточные уровни КЩФ, P1NP и СТХ измерялись в начале исследования и затем 1 раз в 3 мес. у 98 пациентов с раком предстательной железы и метастазами в кости, получавших лечение золедроновой кислотой 4 мг в/в каждые 4 нед. в течение 18 мес. Все пациенты имели высокие концентрации маркеров на исходном уровне, однако никакой связи между костными маркерами и прогрессированием заболевания обнаружено не было. Уровни костных маркеров положительно коррелировали со значениями ПСА на исходном уровне ($p < 0,001$ для всех трех маркеров) и на протяжении всего периода исследования ($p < 0,001$ для КЩФ; $p < 0,01$ для P1NP и $p < 0,05$ для СТХ). Анализ общей выживаемости больных выявил ее зависимость от уровня СТХ в течение всего периода динамического наблюдения. Снижение СТХ $< 40\%$ от исходного уровня и/или отсутствие нормализации данного маркера через 3 мес. лечения золедроновой кислотой в 6 раз увеличивало риск летального исхода. Аналогично снижение P1NP $< 44\%$ и/или отсутствие нормализации данного маркера через 3 мес. наблюдения ассоциировалось с 5-кратным увеличением смертности, а отсутствие изменений уровней КЩФ через 3 мес. указывало на 3-кратное увеличение риска летального исхода. Маркеры костеобразования (КЩФ и P1NP) также ассоциировались с развитием скелетных событий. Снижение КЩФ $< 87\%$ от исходного уровня через 3 мес. наблюдения в 4 раза увеличивало риск скелетных событий, тогда как отсутствие нормализации P1NP после 18 мес. лечения увеличивало риск развития скелетных осложнений в 3,8 раза [47].

В другом исследовании 177 пациентов с раком предстательной железы и костными метастазами, получавших аналогичное лечение золедроновой кислотой 4 мг в/в каждые 4 нед., снижение P1NP $< 25\%$ на 12-й нед. лечения являлось предиктором развития скелетных осложнений [48].

В. Aktas et al. [49] проанализировали данные 40 больных раком молочной железы с метастазами в кости, получавших химиотерапию и/или гормонотерапию и золедроновую кислоту 4 мг в/в каждые 4 нед. Оценка эффективности лечения проводилась по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) каждые 12 нед. По результатам данного исследования средний уровень P1NP в группе пациенток, имевших ≤ 3 метастазов в кости, был достоверно ниже, чем в группе женщин с > 3 очагами поражения скелета (50,4 мг/л против 66,6 мг/л; $p < 0,05$). У больных с ответом на лечение наблюдалось снижение медианы P1NP с 50,4 до 17,3 мг/л через 12 мес. наблюдения, в то время как при прогрессировании заболевания, наоборот, произошло повышение P1NP с 221 мг/л исходно до 250 мг/л к 12-му мес. лечения.

В ретроспективном анализе A. Lipton et al. [50] была изучена когорта 2 546 больных раком молочной железы ($n = 578$), раком предстательной железы ($n = 472$), раком легкого и другими солидными опухолями с метастатическим поражением скелета, рандомизированных на две группы, одна из которых получала золедроновую кислоту, вторая (контрольная) – памидроновую кислоту или плацебо. Определение маркера NTX в моче проводилось до лечения и через 3 мес. с последующим анализом риска летальности в зависимости от уровня NTX. В группе пациентов с исходно высоким уровнем NTX и последующей нормализацией маркера в течение первых 3 мес. лечения золедроновой кислотой риск смерти снизился на 59% у пациентов с раком предстательной железы (ОР 0,41; 95% ДИ 0,29–0,59; $p < 0,0001$), на 57% – при немелкоклеточном раке легкого и других солидных опухолях (ОР 0,43; 95% ДИ 0,22–0,83; $p = 0,0116$) и на 48% в группе пациенток с раком молочной железы (ОР 0,52; 95% ДИ 0,34–0,78; $p = 0,0017$). Подобная зависимость была выявлена и в группе больных, получавших памидронат ($p = 0,0554$). Нормализация маркера NTX коррелировала не только с лучшей выживаемостью, но и с меньшим количеством скелетных событий независимо от исходных значений. Риск скелетных событий при раке молочной железы был снижен на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,33–0,78; $p = 0,002$), на 38% – при раке предстательной железы (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39–0,98; $p = 0,0411$) и на 39% – при немелкоклеточном раке легкого и других солидных опухолях (ОР 0,61; 95% ДИ = 0,25–1,49; $p = 0,2803$).

Аналогичные результаты были получены и в более позднем исследовании с участием 5 543 пациентов с солидными опухолями, получавших лечение золедроновой кислотой ($n = 2 768$) или деносумабом ($n = 2 775$) по поводу костных метастазов, где также была установлена корреляция между уровнем NTX в моче через 3 мес. лечения, прогнозом заболевания и выживаемостью. Концентрация NTX $\geq$ медианы 10,0 нмоль/ммоль через 3 мес. лечения была связана со значительным снижением общей выживаемости онкологических больных (ОР летального исхода 1,85; $p < 0,0001$), прогрессированием заболевания (ОР 1,31; $p < 0,0001$) и развитием метастазов в кости (ОР 1,11; $p = 0,0407$) [51].

Несмотря на существование в литературе большого количества исследований, продемонстрировавших диагностическую и прогностическую значимость маркера костной резорбции NTX, измеренного в моче, использование данного маркера в реальной клинической практике имеет ряд существенных ограничений. Влияние преаналитических факторов, разная стабильность *in vitro*, особенно в моче, индивидуальные значения экскреции, варьирующие, по разным данным, от 13,1 до 15,6%, использование различных методов определения маркера может вносить существенную погрешность. Использование одной сыворотки для измерения нескольких маркеров предпочтительно для упрощения преаналитических и аналитических процедур.

● **Таблица 3.** Потенциальные возможности клинического применения костных маркеров в онкологии
 ● **Table 3.** Options for clinical application of bone markers in oncology

Маркер	Исследование	Результаты
Маркеры костеобразования		
Костно-специфическая щелочная фосфатаза (КЩФ)	W.-X. Du et al. [19]	Значительное повышение концентрации КЩФ в сыворотке крови при метастатическом поражении скелета ($41,50 \pm 26,61$ против $14,49 \pm 5,52$ мкг/л, $p < 0,05$). Чувствительность и специфичность использования КЩФ в диагностике костных метастазов – 0,74 (95% ДИ 0,62–0,83) и 0,80 (95% ДИ 0,67–0,89) соответственно
	Z. Wang et al. [35]	Достоверное увеличение КЩФ при множественных метастазах в кости (>3 очагов) в сравнении с единичными метастазами ($p < 0,05$). Более высокие уровни КЩФ на момент постановки диагноза связаны с большей частотой скелетных событий ($p < 0,05$). Медиана выживаемости пациентов с нормальными уровнями КЩФ составила 18 против 13,8 мес. (95% ДИ 12,5–15,1; $p < 0,05$) при высоких концентрациях данного маркера
	C. de la Piedra et al. [47]	Отсутствие изменений концентрации КЩФ через 3 мес. лечения золедроновой кислотой в три раза увеличивает риск летального исхода. Снижение КЩФ < 87% от исходного уровня через 3 мес. лечения золедроновой кислотой в четыре раза увеличивает риск скелетных событий
N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP)	A. Clouth et al. [24] C.T. Zuo et al. [34]	Достоверное увеличение P1NP при раке молочной железы с метастазами в кости по сравнению с женщинами без поражения скелета (125,75 против 73,61 нг/мл)
	Z. Wang et al. [35] B. Aktas et al. [49]	Достоверное увеличение P1NP при диссеминированном характере поражения скелета (>3 очагов) по сравнению с единичными метастазами ($p < 0,05$). Более высокие уровни P1NP на момент постановки диагноза связаны с большей частотой скелетных событий ($p < 0,05$). Одновременное использование CTX и P1NP повышает чувствительность в ранней диагностике костных метастазов
	J. Brown et al. [31]	Исходный уровень P1NP > 70 нг/мл значительно повышает риск развития метастазов в кости ($p = 0,03$)
	W. Dean Colomb et al. [33]	Отрезная точка 75 нг/мл позволяет идентифицировать женщин с коротким периодом времени до развития метастазов в кости (ОР 2,7, 95% ДИ 1,2–6,0; $p = 0,031$). P1NP > 75 нг/мл на момент постановки диагноза ассоциирован с повышенным риском развития метастазов в кости и худшей общей выживаемостью женщин с раком молочной железы
	B. Jensen et al. [39]	Медиана выживаемости в группе пациенток с раком молочной железы и высоким уровнем P1NP в сыворотке крови значительно меньше в сравнении с женщинами с уровнем P1NP в пределах референсного интервала (14,5 против 32 мес.)
	C. de la Piedra et al. [47] M. Lein et al. [48]	Снижение P1NP < 44% и/или отсутствие нормализации данного маркера через 3 мес. лечения золедроновой кислотой ассоциировано с 5-кратным увеличением риска летального исхода. Отсутствие нормализации P1NP после 18 мес. лечения увеличивает риск развития скелетных осложнений в 3,8 раза
Маркеры костной резорбции		
С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (CTX)	J. Brown et al. [31]	Исходный уровень CTX > 0,299 нг/мл значительно повышает риск развития метастазов в кости ($p = 0,03$)
	F. Lumachi et al. [25] C.T. Zuo et al. [34]	Достоверное увеличение CTX в группе женщин с раком молочной железы и метастазами в кости ($p < 0,05$)
	Z. Wang et al. [35]	Достоверное увеличение CTX при диссеминированном характере поражения скелета (>3 очагов) по сравнению с единичными метастазами ($p < 0,05$). Более высокие уровни CTX на момент постановки диагноза связаны с большей частотой скелетных событий ($p < 0,05$). Одновременное использование CTX и P1NP повышает чувствительность в ранней диагностике костных метастазов
	N.V. Lyubimova et al. [41]	Медиана 3-летней выживаемости при уровне CTX выше отрезной точки 0,74 нг/мл достоверно ниже, чем в группе больных с нормальным уровнем данного маркера (11,9 и 21,7 мес. соответственно; $p < 0,03$). При значениях CTX > 0,74 нг/мл 5-летняя выживаемость составляет 28,5%, тогда как при CTX < 0,74 нг/мл выживаемость достоверно выше (71,5%; $p = 0,015$)
	C. de la Piedra et al. [47]	Снижение CTX < 40% от исходного уровня и/или отсутствие нормализации данного маркера через 3 мес. лечения золедроновой кислотой в 6 раз увеличивает риск летального исхода.
N-концевой телопептид коллагена 1-го типа (NTX)	Y. Zhang et al. [21]	Достоверная зависимость между сывороточным NTX и метастатическим поражением скелета (ОР 1,39, 95% ДИ 1,26–1,51; $p < 0,001$). Уровень NTX отражает распространенность костного поражения и является прогностическим маркером риска развития скелетных событий
	R.E. Coleman et al. [37]	Риск скелетных событий и прогрессирования заболевания в 2 раза выше у пациентов с высоким или средним уровнем NTX в моче по сравнению с пациентами с низким уровнем данного маркера ($p < 0,001$). Повышенные концентрации NTX в моче ассоциированы с 4–6-кратным увеличением риска летального исхода среди пациентов со злокачественными новообразованиями по сравнению с больными с нормальным уровнем NTX
	A. Lipton et al. [38]	Исходно нормальный уровень NTX в моче связан со значительным снижением риска летального исхода и патологических переломов (40 и 52% соответственно; $p < 0,0001$ у пациентов с костными метастазами, получавших лечение золедроновой кислотой. Сохранение концентрации NTX в пределах референсного интервала на протяжении 24 мес. лечения золедроновой кислотой ассоциировано со снижением риска летальности и скелетных событий на 40–68% ($p \leq 0,0005$))
	A. Lipton et al. [50]	Исходно высокий NTX и последующая нормализация маркера в течение первых 3 мес. лечения золедроновой кислотой позволяют снизить риск летального исхода на 59% у пациентов с раком предстательной железы (ОР 0,41; 95% ДИ 0,29–0,59; $p < 0,0001$), на 57% – при мелкоклеточном раке легкого и других солидных опухолях (ОР 0,43; 95% ДИ 0,22–0,83; $p = 0,0116$), на 48% – при раке молочной железы (ОР 0,52; 95% ДИ 0,34–0,78; $p = 0,0017$). Риск скелетных событий на фоне нормализации NTX при раке молочной железы уменьшается на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,33–0,78; $p = 0,002$), на 38% – при раке предстательной железы (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39–0,98; $p = 0,0411$) и на 39% – при мелкоклеточном раке легкого и других солидных опухолях (ОР 0,61; 95% ДИ 0,25–1,49; $p = 0,2803$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время в клинической практике рекомендовано использование одного маркера костеобразования P1NP и одного маркера костной резорбции СТХ в качестве основных маркеров костного обмена. Оба маркера имеют эталонные значения и стандартизированные методики определения.

При этом маркеры костного ремоделирования обладают важной прогностической и диагностической значимостью для пациентов с онкологическими заболеваниями.

Вместе с тем требуется проведение крупных многоцентровых проспективных исследований, стандартизации и валидации определения маркеров костного метаболизма и верификации единой отрезной точки для индивидуального пациента, что позволит существенно расширить возможности их широкого использования в онкологической практике.



Поступила / Received 12.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2021

Принята в печать / Accepted 05.03.2021

Список литературы

- Santini D., Barni S., Intagliata S., Falcone A., Falcone A., Ferrai F., Galetta D. et al. Natural History of Non-Small-Cell Lung Cancer with Bone Metastases. *Sci Rep.* 2015;5:18670. doi: 10.1038/srep18670.
- Grávalos C., Rodríguez C., Sabino A., Seguí M.Á., Virizuola J.A., Carmona A. et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1243–1253. doi: 10.1007/s12094-016-1590-1.
- Greenblatt M.B., Tsai J.N., Wein M.N. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem.* 2017;63(2):464–474. doi: 10.1373/clinchem.2016.259085.
- Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Маркеры костного ремоделирования в клинической практике. *Клиническая медицина.* 2018;96(10):876–884.
- Bhattoa H.P., Cavalier E., Eastell R., Heijboer A.C., Jørgensen N.R., Makris K. et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and β -CTX in blood. *Clin Chim Acta.* 2021;515:16–20. doi: 10.1016/j.cca.2020.12.023.
- Bhattoa H.P. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIFCC.* 2018;29(2):117–128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053812/>.
- Belaya Z.E., Iljin A.V., Melnichenko G.A., Solodovnikov A.G., Rozhinskaya L.Y., Dzeranova L.K., Dedov I.I. Diagnostic performance of osteocalcin measurements in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Bonekey Rep.* 2016;5:815. doi: 10.1038/bonekey.2016.42.
- Whyte M.P. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
- Vlot M.C., den Heijer M., de Jongh R.T., Vervloet M.G., Lems W.F., de Jonge R., et al. Clinical utility of bone markers in various diseases. *Bone.* 2018;114:215–225. doi: 10.1016/j.bone.2018.06.011.
- Tuck S.P., Walker J. Adult Paget's disease of bone. *Clin Med (Lond).* 2020;20(6):568–571. doi: 10.7861/clinmed.20.6.page.
- Zulauf N., Brüggmann D., Groneberg D., Oremek G.M. Expressiveness of Bone Markers in Breast Cancer with Bone Metastases. *Oncology.* 2019;97(4):236–244. doi: 10.1159/000500675.
- Meng C., Tang C., Liang J. Progress of Biomarkers in Diagnosis of Bone Metastases of Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(8):615–619. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.07.
- Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A.J., Garnero P., Griesmacher A. et al.; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
- Hlaing T.T., Compston J.E. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt. 2):189–202. doi: 10.1177/0004563213515190.
- Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Цориев Т.Т., Дзеранова Л.К. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатия.* 2020;23(2):4–21. doi: 10.14341/osteo12373.
- Bauer D.C., Black D.M., Garnero P., Hochberg M., Ott S., Orloff J. et al.; Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1250–1258. doi: 10.1359/JBMR.040512.
- Reginster J.-Y., Gieschke R. Clinical Utility of a Pharmacostatistical Model for Ibandronate in Postmenopausal Osteoporosis. *Curr Drug Metab.* 2006;7(7):827–836. doi: 10.2174/138920006778520624.
- Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1586–1592. doi: 10.1210/jcem.87.4.8415.
- Du W.X., Duan S.F., Chen J.J., Huang J.F., Yin L.M., Tong P.J. Serum bone-specific alkaline phosphatase as a biomarker for osseous metastases in patients with malignant carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2014;105:140–143. doi: 10.4103/0973-1482.145842.
- Leeming D.J., Koizumi M., Qvist P., Barkholt V., Zhang C., Henriksen K. et al. Serum N-Terminal Propeptide of Collagen Type I is Associated with the Number of Bone Metastases in Breast and Prostate Cancer and Correlates to Other Bone Related Markers. *Biomark Cancer.* 2011;3:15–23. doi: 10.4137/BIC.S6484.
- Zhang Y., Yi M., Cao J., Hou C., Zhou Y., Zhong Y. Serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen for the diagnosis of bone metastases from solid tumours in the Chinese population: Meta-analysis. *J Int Med Res.* 2016;44(2):192–200. doi: 10.1177/0300060515600187.
- Huang J., Gu T., Ying J. A meta-analysis survey of appropriate bone turnover markers in the detection of bone metastasis in lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(6):1015–1025. doi: 10.1007/s10147-017-1159-1.
- Saxby H., Mikropoulos C., Boussios S. An Update on the Prognostic and Predictive Serum Biomarkers in Metastatic Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):549. doi: 10.3390/diagnostics10080549.
- Clouth A., Oremek G.M. Value of Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide in Women with Breast Cancer with regard to Metastases. *Pathology Res Int.* 2011;2011:853484. doi: 10.4061/2011/853484.
- Lumachi F., Basso S.M., Camozzi V., Tozzoli R., Spaziante R., Ermani M. Bone turnover markers in women with early stage breast cancer who developed bone metastases. A prospective study with multivariate logistic regression analysis of accuracy. *Clin Chim Acta.* 2016;460:227–230. doi: 10.1016/j.cca.2016.07.005.
- Oremek G., Sauer-Eppel H., Klepzig M. Total procollagen type 1 amino-terminal propeptide (total P1NP) as a bone metastasis marker in gynecological carcinomas. *Anticancer Res.* 2007;27(4A):1961–1962. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17649805/>.
- Meng C., Tang C., Liang J. Progress of Biomarkers in Diagnosis of Bone Metastases of Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(8):615–619. (In Chinese). doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.07.
- Lara P.N., Ely B., Quinn D.I., Mack P.C., Tangen C., Gertz E. et al. Serum biomarkers of bone metabolism in castration-resistant prostate cancer patients with skeletal metastases: results from SWOG 0421. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(4):dju013. doi: 10.1093/jnci/dju013.
- Koopmans N., de Jong I.J., Breeuwsma A.J., van der Veer E. Serum bone turnover markers (PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a longitudinal approach. *J Urol.* 2007;178(3 Pt. 1):849–853. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.029.
- de la Piedra C., Castro-Errecaborde N.A., Traba M.L., Méndez-Dávila C., García-Moreno C., Rodríguez de Acuña L., Rodríguez-Molina J. Bone remodeling markers in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Clin Chim Acta.* 2003;331(1–2):45–53. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00081-0.
- Brown J., Rathbone E., Hinsley S., Gregory W., Gossiel F., Marshall H. et al. Associations Between Serum Bone Biomarkers in Early Breast Cancer and Development of Bone Metastasis: Results From the AZURE (BIG01/04) Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(8):871–879. doi: 10.1093/jnci/djx280.
- Koizumi M., Yonese J., Fukui I., Ogata E. The serum level of the amino-terminal propeptide of type I procollagen is a sensitive marker for prostate cancer metastasis to bone. *BJU Int.* 2001;87(4):348–351. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00105.x.
- Dean-Colomb W., Hess K.R., Young E., Gornet T.G., Handy B.C., Moulder S.L. et al. Elevated serum P1NP predicts development of bone metastasis and survival in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):631–636. doi: 10.1007/s10549-012-2374-0.
- Zuo C.T., Yin D.C., Fan H.X., Lin M., Meng Z., Xin G.W. et al. Study on diagnostic value of P1NP and β -CTX in bone metastasis of patients with breast cancer and the correlation between them. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5277–5284. doi: 10.26355/eurrev_201906_18194.

35. Wang Z., Lu Y., Qiao D., Wen X., Zhao H., Yao Y. Diagnostic and prognostic validity of serum bone turnover markers in bone metastatic non-small cell lung cancer patients. *J Bone Oncol.* 2015;4(3):85–91. doi: 10.1016/j.jbo.2015.09.003.
36. Liu F., Ke J., Song Y. Application of Biomarkers for the Prediction and Diagnosis of Bone Metastasis in Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2020;23(6):588–598. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e65.
37. Coleman R.E., Major P., Lipton A., Brown J.E., Lee K.A., Smith M. et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4925–4935. doi: 10.1200/JCO.2005.06.091.
38. Lipton A., Cook R., Brown J., Body J.J., Smith M., Coleman R. Skeletal-related events and clinical outcomes in patients with bone metastases and normal levels of osteolysis: exploratory analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(4):217–226. doi: 10.1016/j.clon.2012.11.004.
39. Jensen B.V., Johansen J.S., Skovsgaard T., Brandt J., Teisner B. Extracellular matrix building marked by the N-terminal propeptide of procollagen type I reflect aggressiveness of recurrent breast cancer. *Int J Cancer.* 2002;98(4):582–589. doi: 10.1002/ijc.10187.
40. Lipton A., Chapman J.A., Demers L., Shepherd L.E., Han L., Wilson C.F. et al. Elevated bone turnover predicts for bone metastasis in postmenopausal breast cancer: results of NCIC CTG MA.14. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3605–3610. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5069.
41. Любимова Н.В., Кожарская Г.В., Тимофеев Ю.С., Портной С.М. С-концевой телопептид коллагена 1-го типа – фактор прогноза поражения скелета у больных раком молочной железы. *Молекулярная медицина.* 2014;(4): 31–35. Режим доступа: <https://molmedjournal.ru/ru/molecmed-2014-04-05>.
42. Vallet S., Hoyle N.R., Kyle R.A., Podar K., Pecherstorfer M. A role for bone turnover markers β -CrossLaps (CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (PINP) as potential indicators for disease progression from MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(10):2431–2438. doi: 10.1080/10428194.2017.1421757.
43. Jeon H.L., Oh I.S., Baek Y.H., Yang H., Park J., Hong S., Shin J.Y. Zoledronic acid and skeletal-related events in patients with bone metastatic cancer or multiple myeloma. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(2):254–263. doi: 10.1007/s00774-019-01052-6.
44. Recine F., Bongiovanni A., Foca F., Mercatali L., Fausti V., Calpona S. et al. BOne HEalth ManagEment in Patients with Early Breast Cancer: A Retrospective Italian Osteoncology Center "Real-Life" Experience (BOHEME Study). *J Clin Med.* 2019;8(11):1894. doi: 10.3390/jcm8111894.
45. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаб). *Остеопороз и остеопатии.* 2011;14(2):23–26. doi: 10.14341/osteo2011223-26.
46. Голоунина О.О., Беляя Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике. *Consilium Medicum.* 2020;22(4):66–73. doi: 10.26442/20751753.2020.4.200102.
47. de la Piedra C., Alcaraz A., Bellmunt J., Meseguer C., Gómez-Caamano A., Ribal M.J. et al. Usefulness of bone turnover markers as predictors of mortality risk, disease progression and skeletal-related events appearance in patients with prostate cancer with bone metastases following treatment with zoledronic acid: TUGAMO study. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2565–2572. doi: 10.1038/bjc.2013.270.
48. Lein M., Miller K., Wirth M., Weissbach L., May C., Schmidt K. et al. Bone turnover markers as predictive tools for skeletal complications in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid. *Prostate.* 2009;69(6):624–632. doi: 10.1002/pros.20917.
49. Aktas B., Kasimir-Bauer S., Lehmann N., Kimmig R., Tewes M. Validity of bone marker measurements for monitoring response to bisphosphonate therapy with zoledronic acid in metastatic breast cancer. *Oncol Rep.* 2013;30(1):441–447. doi: 10.3892/or.2013.2409.
50. Lipton A., Cook R., Saad F., Major P., Garnero P., Terpos E. et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer.* 2008;113(1):193–201. doi: 10.1002/cncr.23529.
51. Lipton A., Smith M.R., Fizazi K., Stopeck A.T., Henry D., Brown J.E. et al. Changes in Bone Turnover Marker Levels and Clinical Outcomes in Patients with Advanced Cancer and Bone Metastases Treated with Bone Antiresorptive Agents. *Clin Cancer Res.* 2016;22(23):5713–5721. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3086.

References

1. Santini D., Barni S., Intagliata S., Falcone A., Falcone A., Ferrai F., Galetta D. et al. Natural History of Non-Small-Cell Lung Cancer with Bone Metastases. *Sci Rep.* 2015;5:18670. doi: 10.1038/srep18670.
2. Grávalos C., Rodríguez C., Sabino A., Seguí M.A., Virizuela J.A., Carmona A. et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1243–1253. doi: 10.1007/s12094-016-1590-1.
3. Greenblatt M.B., Tsai J.N., Wein M.N. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem.* 2017;63(2):464–474. doi: 10.1373/clinchem.2016.259085.
4. Golounina O.O., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A. Markers of bone remodeling in clinical practice. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2018;96(10):876–884. (In Russ.)
5. Bhattoa H.P., Cavalier E., Eastell R., Heijboer A.C., Jørgensen N.R., Makris K. et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and β -CTX in blood. *Clin Chim Acta.* 2021;515:16–20. doi: 10.1016/j.cca.2020.12.023.
6. Bhattoa H.P. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIFCC.* 2018;29(2):117–128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053812/>.
7. Belaya Z.E., Iljin A.V., Melnichenko G.A., Solodovnikov A.G., Rozhinskaya L.Y., Dzeranova L.K., Dedov I.I. Diagnostic performance of osteocalcin measurements in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Bonekey Rep.* 2016;5:815. doi: 10.1038/bonekey.2016.42.
8. Whyte M.P. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
9. Vlot M.C., den Heijer M., de Jongh R.T., Vervloet M.G., Lems W.F., de Jonge R., et al. Clinical utility of bone markers in various diseases. *Bone.* 2018;114:215–225. doi: 10.1016/j.bone.2018.06.011.
10. Tuck S.P., Walker J. Adult Paget's disease of bone. *Clin Med (Lond).* 2020;20(6):568–571. doi: 10.7861/clinmed.20.6.page.
11. Zulauf N., Brüggmann D., Groneberg D., Oremek G.M. Expressiveness of Bone Markers in Breast Cancer with Bone Metastases. *Oncology.* 2019;97(4):236–244. doi: 10.1159/000500675.
12. Meng C., Tang C., Liang J. Progress of Biomarkers in Diagnosis of Bone Metastases of Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(8):615–619. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.07.
13. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foides A.J., Garnero P., Griesmacher A. et al.; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
14. Hlaing T.T., Compston J.E. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt. 2):189–202. doi: 10.1177/0004563213515190.
15. Grebennikova T.A., Belaya Z.E., Melnichenko G.A., Rozhinskaya L.Y., Tsoirev T.T., Dzeranova L.K. et al. Summary of the Draft Federal Clinical Guidelines for Osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(2):4–21. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo12373.
16. Bauer D.C., Black D.M., Garnero P., Hochberg M., Ott S., Orloff J. et al.; Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2014;29(8):1250–1258. doi: 10.1359/JBMR.040512.
17. Reginster J.-Y., Gieschke R. Clinical Utility of a Pharmacostatistical Model for Ibandronate in Postmenopausal Osteoporosis. *Curr Drug Metab.* 2006;7(7):827–836. doi: 10.2174/138920006778520624.
18. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1586–1592. doi: 10.1210/jcem.87.4.8415.
19. Du W.X., Duan S.F., Chen J.J., Huang J.F., Yin L.M., Tong P.J. Serum bone-specific alkaline phosphatase as a biomarker for osseous metastases in patients with malignant carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2014;1(05):140–143. doi: 10.4103/0973-1482.145842.
20. Leeming D.J., Koizumi M., Qvist P., Barkholt V., Zhang C., Henriksen K. et al. Serum N-Terminal Propeptide of Collagen Type I is Associated with the Number of Bone Metastases in Breast and Prostate Cancer and Correlates to Other Bone Related Markers. *Biomark Cancer.* 2011;3:15–23. doi: 10.4137/BIC.56484.
21. Zhang Y., Yi M., Cao J., Hou C., Zhou Y., Zhong Y. Serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen for the diagnosis of bone metastases from solid tumours in the Chinese population: Meta-analysis. *J Int Med Res.* 2016;44(2):192–200. doi: 10.1177/0300060515600187.
22. Huang J., Gu T., Ying J. A meta-analysis survey of appropriate bone turnover markers in the detection of bone metastasis in lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(6):1015–1025. doi: 10.1007/s10147-017-1159-1.
23. Saxby H., Mikropoulos C., Boussios S. An Update on the Prognostic and Predictive Serum Biomarkers in Metastatic Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):549. doi: 10.3390/diagnostics10080549.

24. Clouth A., Oremek G.M. Value of Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide in Women with Breast Cancer with regard to Metastases. *Patholog Res Int.* 2011;2011:853484. doi: 10.4061/2011/853484.
25. Lumachi F., Basso S.M., Camozzi V., Tozzoli R., Spaziant R., Ermani M. Bone turnover markers in women with early stage breast cancer who developed bone metastases. A prospective study with multivariate logistic regression analysis of accuracy. *Clin Chim Acta.* 2016;460:227–230. doi: 10.1016/j.cca.2016.07.005.
26. Oremek G., Sauer-Eppel H., Klepzig M. Total procollagen type 1 amino-terminal propeptide (total P1NP) as a bone metastasis marker in gynecological carcinomas. *Anticancer Res.* 2007;27(4A):1961–1962. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17649805/>.
27. Meng C., Tang C., Liang J. Progress of Biomarkers in Diagnosis of Bone Metastases of Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(8):615–619. (In Chinese). doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.07.
28. Lara P.N., Ely B., Quinn D.I., Mack P.C., Tangen C., Gertz E. et al. Serum biomarkers of bone metabolism in castration-resistant prostate cancer patients with skeletal metastases: results from SWOG 0421. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(4):dju013. doi: 10.1093/jnci/dju013.
29. Koopmans N., de Jong I.J., Breeuwsma A.J., van der Veer E. Serum bone turnover markers (PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a longitudinal approach. *J Urol.* 2007;178(3 Pt. 1):849–853. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.029.
30. de la Piedra C., Castro-Errecaborde N.A., Traba M.L., Méndez-Dávila C., García-Moreno C., Rodríguez de Acuña L., Rodríguez-Molina J. Bone remodeling markers in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Clin Chim Acta.* 2003;331(1–2):45–53. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00081-0.
31. Brown J., Rathbone E., Hinsley S., Gregory W., Gossiel F., Marshall H. et al. Associations Between Serum Bone Biomarkers in Early Breast Cancer and Development of Bone Metastasis: Results From the AZURE (BIG01/04) Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(8):871–879. doi: 10.1093/jnci/djx280.
32. Koizumi M., Yonese J., Fukui I., Ogata E. The serum level of the amino-terminal propeptide of type I procollagen is a sensitive marker for prostate cancer metastasis to bone. *BJU Int.* 2001;87(4):348–351. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00105.x.
33. Dean-Colomb W., Hess K.R., Young E., Gornet T.G., Handy B.C., Moulder S.L. et al. Elevated serum P1NP predicts development of bone metastasis and survival in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):631–636. doi: 10.1007/s10549-012-2374-0.
34. Zuo C.T., Yin D.C., Fan H.X., Lin M., Meng Z., Xin G.W. et al. Study on diagnostic value of P1NP and β -CTX in bone metastasis of patients with breast cancer and the correlation between them. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5277–5284. doi: 10.26355/eurrev_201906_18194.
35. Wang Z., Lu Y., Qiao D., Wen X., Zhao H., Yao Y. Diagnostic and prognostic validity of serum bone turnover markers in bone metastatic non-small cell lung cancer patients. *J Bone Oncol.* 2015;4(3):85–91. doi: 10.1016/j.jbo.2015.09.003.
36. Liu F., Ke J., Song Y. Application of Biomarkers for the Prediction and Diagnosis of Bone Metastasis in Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2020;23(6):588–598. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e65.
37. Coleman R.E., Major P., Lipton A., Brown J.E., Lee K.A., Smith M. et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4925–4935. doi: 10.1200/JCO.2005.06.091.
38. Lipton A., Cook R., Brown J., Body J.J., Smith M., Coleman R. Skeletal-related events and clinical outcomes in patients with bone metastases and normal levels of osteolysis: exploratory analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(4):217–226. doi: 10.1016/j.clon.2012.11.004.
39. Jensen B.V., Johansen J.S., Skovsgaard T., Brandt J., Teisner B. Extracellular matrix building marked by the N-terminal propeptide of procollagen type I reflect aggressiveness of recurrent breast cancer. *Int J Cancer.* 2002;98(4):582–589. doi: 10.1002/ijc.10187.
40. Lipton A., Chapman J.A., Demers L., Shepherd L.E., Han L., Wilson C.F. et al. Elevated bone turnover predicts for bone metastasis in postmenopausal breast cancer: results of NCIC CTG MA.14. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3605–3610. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5069.
41. Lyubimova N.V., Kozharskaya G.V., Timofeev Yu.S., Portnoy S.M. C-terminal telopeptide of type I collagen – prognostic factor of skeletal metastases in breast cancer patients. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine.* 2014;4(4):31–35. (In Russ.) Available at: <https://molmedjournal.ru/molmed-2014-04-05>.
42. Vallet S., Hoyle N.R., Kyle R.A., Podar K., Pecherstorfer M. A role for bone turnover markers β -CrossLaps (CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (PINP) as potential indicators for disease progression from MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(10):2431–2438. doi: 10.1080/10428194.2017.1421757.
43. Jeon H.L., Oh I.S., Baek Y.H., Yang H., Park J., Hong S., Shin J.Y. Zoledronic acid and skeletal-related events in patients with bone metastatic cancer or multiple myeloma. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(2):254–263. doi: 10.1007/s00774-019-01052-6.
44. Recine F., Bongiovanni A., Foca F., Mercatali L., Fausti V., Calpona S. et al. BOne HEalth ManagEment in Patients with Early Breast Cancer: A Retrospective Italian Osteoncology Center “Real-Life” Experience (BOHEME Study). *J Clin Med.* 2019;8(11):1894. doi: 10.3390/jcm8111894.
45. Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y. New directions in the therapy of osteoporosis: anti-RANKL human monoclonal antibodies (denosumab). *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2011;14(2):23–26. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo2011223-26.
46. Golounina O.O., Belaya Z.E. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2020;22(4):66–73. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2020.4.200102.
47. de la Piedra C., Alcaraz A., Bellmunt J., Meseguer C., Gómez-Caamano A., Ribal M.J. et al. Usefulness of bone turnover markers as predictors of mortality risk, disease progression and skeletal-related events appearance in patients with prostate cancer with bone metastases following treatment with zoledronic acid: TUGAMO study. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2565–2572. doi: 10.1038/bjc.2013.270.
48. Lein M., Miller K., Wirth M., Weissbach L., May C., Schmidt K. et al. Bone turnover markers as predictive tools for skeletal complications in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid. *Prostate.* 2009;69(6):624–632. doi: 10.1002/pros.20917.
49. Aktas B., Kasimir-Bauer S., Lehmann N., Kimmig R., Tewes M. Validity of bone marker measurements for monitoring response to bisphosphonate therapy with zoledronic acid in metastatic breast cancer. *Oncol Rep.* 2013;30(1):441–447. doi: 10.3892/or.2013.2409.
50. Lipton A., Cook R., Saad F., Major P., Garner P., Terpos E. et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer.* 2008;113(1):193–201. doi: 10.1002/cncr.23529.
51. Lipton A., Smith M.R., Fizazi K., Stopeck A.T., Henry D., Brown J.E. et al. Changes in Bone Turnover Marker Levels and Clinical Outcomes in Patients with Advanced Cancer and Bone Metastases Treated with Bone Antiresorptive Agents. *Clin Cancer Res.* 2016;22(23):5713–5721. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3086.

Информация об авторах:

Голоунина Ольга Олеговна, студент 4-го курса Центра инновационных образовательных программ «Международная школа «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 7793-2123; olga.golounina@mail.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий, профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; SPIN-код: 4746-7173; jannabelaya@gmail.com

Information about the authors:

Olga O. Golounina, 4-year Medical Student, International School «Medicine of the Future» Center for Innovative Educational Programs Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; olga.golounina@mail.ru
Zhanna E. Belaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Neuroendocrinology and Bone Disease, Professor of Department of Endocrinology, Institute of Further Professional Education, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; jannabelaya@gmail.com

Ориентированность в вопросах лечения остеопороза у врачей, работающих в области физической и реабилитационной медицины

Л.А. Марченкова, ORCID: 0000-0003-1886-124X, MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

Резюме

Введение. Для пациентов с остеопорозом (ОП) часто требуется назначение реабилитационных мероприятий, поэтому врачи, работающие в области физической и реабилитационной медицины, должны хорошо ориентироваться в этой проблеме.

Цель. Изучить информированность врачей реабилитационной медицины в области диагностики и лечения остеопороза и их активности в оказании медицинской помощи пациентам с ОП.

Материалы и методы. Проведен анкетный опрос 157 врачей (мужчины – 34, женщины – 123) 8 медицинских специальностей, работающих в 27 специализированных медицинских учреждениях по профилю «медицинская реабилитация». Анкета для врачей состояла из 21 пункта специальных вопросов.

Результаты и обсуждение. В выборке врачей-реабилитологов 90,45% опрошенных отметили, что проблема ОП актуальна для их клинической деятельности, 100% врачей указали, что наличие ОП значительно влияет на реабилитационный прогноз и 95,54% – на степень эффективности медицинской реабилитации. По оценке респондентов, пациенты с ОП составляют в среднем 30,0% [20,0; 50,0] (0–90) от общего потока пациентов. Лечение ОП занимаются преимущественно эндокринологи (все опрошенные врачи – 100%), акушеры-гинекологи (66,67%) и терапевты (60%). Наиболее часто специалистами реабилитационных учреждений рекомендуются золедроновая кислота (на это указали 23,57% врачей), препараты витамина D (23,57%) и кальция (14,65%), различные методы лечебной физкультуры (14,65%) и парентеральная форма ибандроновой кислоты (12,74%).

Выводы. Наличие ОП значительно влияет на реабилитационный прогноз и эффективность медицинской реабилитации. 23,57% специалистов в области реабилитационной медицины назначают пациентам лечение ОП, отдавая предпочтение парентеральным бисфосфонатам, препаратам витамина D и кальция и лечебной физкультуре.

Ключевые слова: остеопороз, медицинская реабилитация, лечение остеопороза, золедроновая кислота, ибандроновая кислота, анкетный опрос

Для цитирования: Марченкова Л.А. Ориентированность в вопросах лечения остеопороза у врачей, работающих в области физической и реабилитационной медицины. *Медицинский совет.* 2021;(7):134–141. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-134-141.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Qualification in the field of osteoporosis treatment in doctors working in the field of physical and rehabilitation medicine

Larisa A. Marchenkova, ORCID: 0000-0003-1886-124X, MarchenkovaLA@nmicrk.ru

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novyi Arbat St., Moscow, 121099, Russia

Abstract

Introduction. The special rehabilitation programs are often required for patients with osteoporosis (OP). So physicians working in the field of physical and rehabilitation medicine should be well-versed in this problem.

Aims. To study the awareness of doctors of rehabilitation medicine in the field of diagnosis and treatment of osteoporosis and their activity in providing medical care to patients with OP.

Materials and methods. A questionnaire survey of 157 doctors (M-34, F-123) of 8 medical specialties working in 27 specialized medical institutions on the profile of “medical rehabilitation” was carried out. The questionnaire for doctors consisted of 21 items of special questions.

Results and discussion. In the sample of rehabilitation doctors, 90.45% of the interviewed doctors believed that the problem of OP is relevant for their clinical activities, 100% of the respondents indicated that the presence of OP significantly affects the rehabilitation prognosis and 95.54% - on the degree of effectiveness of medical rehabilitation. According to the respondents, patients with OP make up on average 30.0% [20.0; 50.0] (0–90) of the total flow of patients. Endocrinologists (all surveyed doctors – 100%), obstetricians – gynecologists (66.67%) and therapists (60%) are mainly involved in the treatment of OP. Most often, specialists from rehabilitation institutions recommend zoledronic acid (23.57% of doctors indicated in this aspect), preparations of vitamin D (23.57%) and calcium (14.65%), various methods of physical therapy (14.65%) and parenteral form of ibandronic acid (12.74%).

Conclusions. The presence of OP significantly affects the rehabilitation prognosis and the effectiveness of medical rehabilitation. 23.57% of specialists in the field of rehabilitation medicine prescribe treatment for OP to patients, giving preference to parenteral bisphosphonates, vitamin D, calcium and physical exercises.

Keywords: osteoporosis, medical rehabilitation, osteoporosis treatment, zoledronic acid, ibandronic acid, questionnaire survey

For citation: Marchenkova L.A. Qualification in the field of osteoporosis treatment in doctors working in the field of physical and rehabilitation medicine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):134–141. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-134-141.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – актуальная междисциплинарная проблема, значение которой повышается с каждым годом. В Российской Федерации это заболевание выявляется у каждой третьей женщины в периоде постменопаузы и у каждого четвертого мужчины в возрасте старше 50 лет [1]. Переломы на фоне ОП, наиболее значимыми из которых считаются переломы позвонков и бедренной кости, ассоциируются со значимым снижением всех аспектов качества жизни, повышением вероятности развития инвалидности и риска смерти [1].

Функциональные ограничения, возникающие на фоне остеопорозных переломов, – болевой синдром, двигательные нарушения, костные деформации, потеря способности к самообслуживанию [2, 3] – являются основанием для лечения пациентов с ОП в специализированных реабилитационных отделениях. Результаты анкетного опроса 600 мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше, проходящих второй этап лечения в условиях реабилитационного стационара, показали, что 34,1% пациентов реабилитационных отделений имеет установленный с помощью костной денситометрии диагноз ОП, 45,8% перенесли переломы при минимальной травме, 38% имеют высокую вероятность развития новых остеопорозных переломов, а 41,8% – факторы риска ОП [4].

Учитывая многообразие структурных и функциональных нарушений на фоне патологической хрупкости кости и высокого риска развития переломов при ОП, для этих пациентов требуются специальные реабилитационные программы и нередко назначение базовой терапии ОП, и поэтому врачи, работающие в области физической и реабилитационной медицины, должны быть ориентированы в этой проблеме [5, 6].

Целью исследования было изучение информированности врачей реабилитационной медицины в области диагностики и лечения остеопороза и их активности в оказании медицинской помощи пациентам с ОП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проведено исследование поперечного типа в форме анкетного опроса.

Критерии соответствия: участие в анкетном опросе предлагалось врачам клинических или реабилитационных специальностей (физиотерапия, лечебная физкультура

и спортивная медицина), работающим не менее одного года непосредственно в специализированной медицинской организации (или ее подразделении) по профилю «медицинская реабилитация».

Условия проведения: исследование проведено в 27 медицинских организациях в 13 субъектах РФ, включая ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования: исследование проведено с июля 2018 г. по апрель 2020 г.

Описание вмешательства

Использован специальный опросник, разработанный в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России. Анкета состояла из общей части, включавшей общую информацию о респонденте (Ф.И.О., место работы, пол, возраст, врачебную специальность, стаж работы по специальности), и из 21 пункта специальных вопросов, из которых 13 имели предложенные варианты ответов и 8 были представлены простыми вопросами без предложенных вариантов ответов или наводящих вопросов и требовали заполнения в свободной форме.

Анкеты предоставлялись врачам в распечатанном виде и заполнялись ими собственноручно без участия исследователей. Все инструкции по заполнению были даны в анкете. Респонденты отмечали в письменном виде свое согласие на использование данных анкеты для научной работы.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России (на момент одобрения – ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России) № 3 от 5 июля 2016 г.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в компьютерной программе Microsoft Statistica 10.0 с использованием методов вариационной и непараметрической статистики, частотной табуляции и ANOVA (нефакториальный и однофакторный дисперсионный анализ). Значения показателей в выборке приведены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей: Me [Q1; Q3]. При проверке статистических гипотез уровень значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование вошли 157 врачей (34 мужчины и 123 женщины) 8 медицинских специальностей, работающих в области реабилитационной медицины в 27 медицинских учреждениях Москвы и регионов России. Выборку составили 33 врача по лечебной физкультуре и спортивной медицине (21,02%), по 26 неврологов и физиотерапевтов (16,56% в каждом случае), 22 травматолога-ортопеда (14,02%), 14 кардиологов (8,92%), по 12 терапевтов, эндокринологов и акушеров-гинекологов (7,64% в каждом случае). Средний возраст респондентов составил 38,0 [30,0; 48,0] (26–70) лет, стаж работы по специальности –13,0 [6,0; 23,0] (1–40) лет. 16,56% (26/157) врачей работали в рамках амбулаторного подразделения медицинской реабилитации (поликлиники или дневного стационара), 50,95% (80/157) – в круглосуточном реабилитационном стационаре и 32,49% (51/157) – в специализированных отделениях лечебной физкультуры или физиотерапии (табл. 1).

Основные результаты исследования

Анкетный опрос 157 врачей, работающих в области реабилитационной медицины, показал, что 90,45% из них (142/157) считают, что проблема ОП актуальна для их клинической деятельности, 100% опрошенных указали, что наличие ОП значимо влияет на реабилитационный прогноз и 95,54% (150/157) – на степень эффективности медицинской реабилитации.

По оценке опрошенных врачей, в среднем 30,0% [20,0; 50,0] (0–90) пациентов от общего потока имеет ОП. Только 11 врачей (7,01%) указали, что больных с ОП среди их пациентов нет. 16/157 врачей (10,19%) указали, что доля пациентов с ОП составляет от 1 до 10% от общего количества их пациентов, 24/157 (15,2%) – от 11 до 20%, 40/157 (25,48%) – от 21 до 30%, 14/157 (8,92%) –

от 31 до 40%, 19/157 (12,10%) – от 41 до 50%, 16/157 (10,19%) – от 51 до 60% и 17/157 (10,83%) – от 61 до 80% пациентов (табл. 2).

Согласно результатам заполнения опросника, 92,36% (145/157) врачей указали, что они знают факторы риска ОП, 98,73% (155/157) – методы диагностики, 68,79% (108/157) – методы лечения 80,25% (126/157) – методы профилактики, 47,13% (74/157) – что такое FRAX. 35,01% (55/157) респондентов считали свой уровень информированности по проблеме достаточным для ведения пациентов с ОП, 43,95% (69/157) иногда рекомендуют пациентам какие-либо исследования с целью диагностики ОП, 23,57% (37/157) ведут пациентов с ОП в рамках своей клинической деятельности.

Диагностические процедуры по ОП рекомендуют все эндокринологи (100%) и основная часть травматологов-ортопедов (72,73%), акушеров-гинекологов (66,67) и кардиологов (64,28%), а также в среднем половина (50%) неврологов и терапевтов. Лечение ОП занимаются преимущественно эндокринологи (все опрошенные врачи – 100%), акушеры-гинекологи (66,67%) и терапевты (60%) (табл. 3).

Остальные 76,43% врачей (120/157) указали причины, почему они не занимаются ведением пациентов с ОП, причем 10 человек указали 2 и более причины, 110 – только 1. Наиболее частыми оказались отсутствие времени в рамках своей основной работы (у 36,31% респондентов, 57/157) и недостаточный уровень знаний (квалификации) по проблеме ОП (33,12%, 52/157) (табл. 4).

109/157 врачей ответили, каким пациентам они рекомендуют лечение ОП, из которых 51 дали только 1 ответ, 58 – несколько ответов. Категории пациентов, которым врачи, работающие в области физической и реабилитационной медицины, рекомендуют лечение ОП, представлены в табл. 5.

Анализ характера и распределения ответов на вопрос о применяемых в клинической практике медикаментозных и немедикаментозных методах лечения ОП показал,

● **Таблица 1.** Распределение врачей исследуемой выборки в зависимости от места работы (n = 157)

● **Table 1.** Distribution of physicians in the study sample according to place of work (n = 157)

Тип подразделения медицинской реабилитации	Распределение врачей исследуемой группы		Отделение	Распределение врачей исследуемой группы	
	n	%		n	%
Амбулаторные подразделения	26	16,56	Поликлиника	13	8,28
			Дневной стационар	13	8,28
Реабилитационные отделения круглосуточного стационара	80	50,95	Отделение реабилитации пациентов с заболеваниями центральной нервной системы	29	18,47
			Отделение реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями	26	16,56
			Отделение реабилитации пациентов с заболеваниями периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата	25	15,92
Специализированные отделения физической терапии	51	32,49	Отделение лечебной физкультуры	33	21,02
			Отделение физиотерапии	18	11,47
Всего	157	100		157	100

что наиболее часто специалисты реабилитационных учреждений рекомендуют золедроновую кислоту (указали об этом аспекте 23,57% врачей), препараты витамина D (23,57%) и кальция (14,65%), различные методы лечебной физкультуры (14,65%) и парентеральную форму ибандроновой кислоты (12,74%). О том, что пациентам с ОП рекомендуются алендронат, деносумаб, лечебное питание, терипаратид или менопаузальная гормональная терапия, в каждом случае в целом указали менее 8% респондентов (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют заключить, что проблема ОП актуальна для клинической деятельности врачей, работающих в области реабилитационной медицины: абсолютно все респонденты указали, что наличие ОП значимо влияет на реабилитационный прогноз, подавляющее большинство считает, что проблема ОП актуальна для их клинической деятельности и наличие ОП влияет на эффективность медицинской реабилитации.

● **Таблица 2.** Доля пациентов с остеопорозом в общем потоке пациентов по оценке врачей

● **Table 2.** Share of patients with osteoporosis in the total patient flow as assessed by physicians

% общего потока пациентов, которые имеют ОП	Количество врачей, указавших данный ответ (n)	Количество врачей, указавших данный ответ (%)
0	11	7,01
1–10	16	10,19
11–20	24	15,2
21–30	40	25,48
31–40	14	8,92
41–50	19	12,10
60	16	19,10
70	5	3,18
80	5	3,18
81–90	7	4,46
Всего	157	100

● **Таблица 3.** Активность врачей разных специальностей, работающих в подразделениях реабилитационных медицинских учреждений, в области диагностики и лечения остеопороза

● **Table 3.** Activity of doctors of different specialties working in the units of rehabilitation medical institutions in the diagnosis and treatment of osteoporosis

Врачебная специальность	Количество врачей, участвовавших в опросе (n)	Рекомендуют диагностику ОП		Назначают лечение ОП	
		n	%	n	%
Эндокринолог	12	12	100	12	100
Травматолог-ортопед	22	16	72,73	6	27,27
Акушер-гинеколог	12	8	66,67	8	66,67
Кардиолог	14	9	64,28	0	0
Невролог	26	13	50	0	0
Терапевт	12	6	50	6	60
Врач по лечебной физкультуре и спортивной медицине	33	5	15,15	5	15,15
Физиотерапевт	26	0	0	0	0
ВСЕГО	157	69	43,95	37	23,57

● **Таблица 4.** Распределение ответов врачей о причинах, по которым они не занимаются диагностикой и лечением остеопороза в рамках своей основной работы

● **Table 4.** Distribution of doctors' answers about the reasons for not diagnosing and treating osteoporosis as part of their main job

Предложенные ответы на вопрос анкеты «Если Вы не занимаетесь диагностикой и лечением пациентов с остеопорозом в рамках своей работы, то укажите причину»	n	%
Нет времени заниматься больными остеопорозом, работая по основной специальности	57	36,31
Недостаточный уровень знаний (квалификации) по проблеме остеопороза	52	33,12
Меня проблема остеопороза не интересует	10	6,37
У меня нет таких пациентов	6	3,82
В моем учреждении нет денситометра и других возможностей диагностировать остеопороз	5	3,18
Не занимаются диагностикой, нет ответа	37	23,57

Примечание. Врач мог дать несколько ответов.

● **Таблица 5.** Категории пациентов, которым врачи, работающие в области физической и реабилитационной медицины, рекомендуют лечение остеопороза

● **Table 5.** Categories of patients to whom physicians working in physical and rehabilitation medicine recommend osteoporosis treatment

№	Категории пациентов, которым врачи рекомендуют лечение остеопороза	Количество врачей, указавших ответ	
		п	%
1	Пациенты с наличием остеопороза по данным костной денситометрии	59	37,58
2	Женщины в периоде постменопаузы	41	26,11
3	Пациенты с переломом при низком уровне травмы	37	23,57
4	Пожилые пациенты	11	7,01
5	Пациенты, принимающие таблетки глюкокортикоидов	8	5,10
6	Женщины с ранней менопаузой	7	4,46
7	Пациенты с дефицитом массы тела	7	4,46
8	Пациенты с дыхательной недостаточностью	5	3,18
9	Пациенты с патологией щитовидной железы	5	3,18
10	Пациенты с высоким риском переломов по FRAX	5	3,18
11	Не дали ответа	48	30,57

Примечание. Данный пункт анкеты не содержал заранее предложенных вариантов ответов, врачи отвечали на вопрос в свободной форме. Врач мог дать несколько ответов.

● **Таблица 6.** Фармакологические препараты и немедикаментозная терапия, рекомендуемые пациентам врачами с целью лечения установленного остеопороза

● **Table 6.** Pharmacological drugs and non-drug treatment recommended to patients by physicians for the treatment of established osteoporosis

№	Препараты и немедикаментозная терапия, рекомендуемые пациентам врачами с целью лечения установленного остеопороза	Количество врачей, указавших данный ответ	
		п	%
1	Золедроновая кислота	37	23,57
2	Витамин D	37	23,57
3	Соли кальция	23	14,65
4	Методы лечебной физкультуры	23	14,65
5	Ибандроновая кислота парентерально	20	12,74
6	Алендронат	12	7,64
7	Деносумаб	11	7,01
8	Лечебное питание	10	6,37
9	Терипаратид	7	4,46
10	Менопаузальная гормональная терапия	2	1,27
11	Не дали ни одного ответа	89	56,69

Примечание. Данный пункт анкеты не содержал заранее предложенных вариантов ответов, врачи отвечали на вопрос в свободной форме. Врач мог дать несколько ответов.

По мнению опрошенных специалистов, в среднем 30% пациентов в реабилитационных медицинских учреждениях имеют системный ОП. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенного исследования, продемонстрировавшего, что у 34,1% пациентов реабилитационных отделений имеется диагноз ОП [4].

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что врачи реабилитационных учреждений высоко оценивают степень своей информированности по проблеме ОП: почти все указали, что знают факторы риска, методы диагностики и профилактики ОП, около половины опрошенных отметили, что знакомы с методами лечения и калькулятором оценки абсолютного риска остеопорозных переломов FRAX. При этом только 35,01% специалистов оценили свой уровень знаний как достаточный для ведения пациентов с ОП, и лишь 23,57% ведут пациентов с ОП в рамках своей клинической деятельности. Проведенное в Москве и Московской области тестирование информированности по проблеме ОП у 503 врачей 13 специальностей показало, что уровень знаний врачей по проблеме прямо соотносится с их активностью в оказании медицинской помощи больным ОП [7, 8]. Поэтому полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что врачи в реабилитационных медицинских учреждениях переоценивают уровень своей квалификации по проблеме ОП и нуждаются в дополнительном обучении. Это подтвердило распределение ответов на вопрос о причинах, по которым врачи не занимаются диагностикой и лечением ОП в рамках своей специальности: основными были указаны отсутствие времени заниматься больными ОП и недостаточный уровень знаний (квалификации).

Результаты исследования показали, что в специализированных медицинских учреждениях диагностикой и лечением ОП в рамках своей рутинной клинической деятельности занимаются преимущественно врачи клинических специальностей (в основном эндокринологи и травматологи-ортопеды). Практически не задействованы в изучаемой проблеме врачи по лечебной физкультуре и физиотерапевты. В других российских исследованиях было показано, что врачи узких клинических специальностей (эндокринологи, ревматологи) чаще оказывают медицинскую помощь пациентам с ОП [9] и при этом, что закономерно, имеют самый высокую информированность по данной проблеме [7, 10].

Большинство показаний для лечения ОП были указаны респондентами корректно, например, наличие ОП по данным костной денситометрии, наличие переломов при низком уровне травмы, прием пероральных глюкокортикоидов, высокий риск переломов по модели FRAX. Последнее показание, являющееся абсолютным условием назначения антиостеопоротических фармакологических препаратов, указали только 3,18% респондентов. Однако при этом опрошенные врачи указали, что рекомендуют лечение ОП в случаях, когда, согласно имеющимся клиническим рекомендациям [11], оно может быть не показано – всем женщинам в периоде постменопаузы, пожилым людям, женщинам с ранней менопаузой, пациентам с дефицитом массы тела, дыхательной недостаточностью и патологией щитовидной железы. Полученные данные свидетельствуют

о недостаточном уровне информированности врачей в данном аспекте ведения пациентов с ОП.

Дополнительное профессиональное образование по проблеме ОП может значительно повысить уровень знаний врачей и их уверенность в собственной квалификации по ОП, однако без постоянной клинической практики даже оно не позволяет стать специалистом в этой области [10]. Систематический обзор и метаанализ 13 исследований М.-С. Laliberté et al. показали, что образование врачей в области ОП способствует значимому возрастанию частоты направления ими пациентов на денситометрическое исследование и назначения антиостеопоротической терапии [12].

Результаты анкетного опроса показали, что чаще всего пациентам с ОП в реабилитационных медицинских организациях рекомендуются золедроновая кислота и препараты витамина D (каждый вид терапии указан в анкетах 23,57% респондентов), а также соли кальция, лечебная физкультура и парентеральная форма ибандроновой кислоты. Обращает на себя внимание, что золедроновая кислота и витамин D назначались абсолютно всеми врачами, занимающимися в рамках своей клинической деятельности лечением остеопороза (согласно табл. 3 они составляют 23,57% исследуемой выборки). Среди препаратов первой линии наиболее назначаемыми в клинической практике реабилитологов оказались парентеральные формы бисфосфонатов: золедронат и ибандронат.

Золедроновая кислота характеризуется самым мощным антирезорбтивным эффектом и наиболее высокой афинностью к гидроксиапатиту костной ткани среди всех применяемых в клинической практике препаратов бисфосфонатов, за счет чего она обладает уникальной кратностью дозирования: внутривенно 1 р/год в дозе 5 мг [13]. В практике реабилитационной медицины назначение золедроновой кислоты обосновано у пациентов с последствиями как переломов позвонков, так и непозвоночных переломов, включая перелом шейки бедра остеопорозной этиологии. С этой целью успешно может применяться новый отечественный дженерик золедроновой кислоты Остеостатикс (ООО Фарм-Синтез).

По данным крупного рандомизированного клинического исследования, включившего 7 765 женщин с Т-критерием в шейке бедра $\leq -2,5$ и наличием как минимум одного перелома позвонка или с Т-критерием $\leq -1,5$ и наличием двух легких или одного умеренного перелома позвонков, применение золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 р/год в течение трех лет ассоциировалось со снижением относительного риска новых переломов позвонков на 70%, а перелома бедренной кости – на 41% в сравнении с плацебо [14]. Назначение золедроновой кислоты после операции эндопротезирования или остеосинтеза по поводу перелома бедренной кости статистически значимо снижает вероятность развития любого последующего клинического перелома на 35%, любого непозвоночного перелома – на 27%, клинического перелома позвонка – на 46%. Кроме того, относительный риск смерти такого пациента снижается в течение трех лет терапии на 28% в сравнении с плацебо ($p = 0,0117$) [15].

Назначение ибандроновой кислоты наиболее оправдано в рамках комплексной реабилитации пациенток с постменопаузальным ОП, перенесших патологический перелом позвонка. Недавно в клиническом арсенале российских специалистов появился отечественный парентеральный препарат ибандроновой кислоты Резовива (ООО Фарм-Синтез) для внутривенного введения 1 раз в 3 мес.

Согласно данным рандомизированного клинического исследования BONE, у женщин в постменопаузе с Т-критерием в позвонках $\leq -2,0$, перенесших на фоне ОП как минимум 1 переломом позвонка, относительный риск развития новых переломов позвонков снижается на 62% в сравнении с группой плацебо при трехлетнем лечении [16]. Также препарат эффективно снижает риск развития новых периферических переломов на 60% в сравнении с плацебо у женщин с ОП и наличием любого клинического перелома за последние 5 лет [17]. Снижение относительного риска непозвоночных переломов на фоне терапии ибандронатом в дозировках, применяемых в клинической практике, подтверждено и по результатам метаанализа [18].

Назначение ибандроната в инъекционной внутривенной форме в дозе 3 мг 1 раз в 3 мес. способствует значимому приросту минеральной плотности в бедренной кости на 2,0% в течение первого года терапии и на 3,2% – в течение второго года, в поясничных позвонках – на 4,8 и 6,3% соответственно [19]. Также есть убедительные данные, что назначение ибандроновой кислоты способствует повышению качества и улучшению микроархитектоники костной ткани у женщин с постменопаузальным ОП, что важно для пациенток, проходящих процедуры медицинской реабилитации [20].

Таким образом, инъекционные формы бисфосфонатов, такие как Остеостатикс (золедроновая кислота 5 мг) и Резовива (ибандроновая кислота 3 мг), могут служить удобным и безопасным вариантом антирезорбтивной терапии для пациентов с ОП, проходящих медицинскую реабилитацию. Как показали результаты исследования, данная терапия является наиболее удобной и часто назначаемой в практике врачей, работающих в области физической и реабилитационной медицины, обеспечивая в сочетании с курсами физической реабилитации эффективное воздействие на костный метаболизм, прирост минеральной плотности костей и снижение вероятности развития новых переломов.

Ограничения исследования

Результаты исследования получены по данным анкетного опроса, на которые могут влиять субъективные факторы, ассоциирующиеся с выборкой респондентов и условиями проведения исследования.

Выводы

Результаты анкетного опроса 157 врачей, работающих в области реабилитационной медицины, показали, что наличие ОП значимо влияет на реабилитационный прогноз и на эффективность медицинской реабилитации. Примерно

30% пациентов реабилитационных стационаров имеют системный ОП, однако только 35% врачей считают свой уровень знаний достаточным для ведения таких пациентов, и, как следствие, диагностикой и лечением ОП в рамках своей клинической деятельности занимаются преимущественно врачи клинических специальностей: эндокринологи, акушеры-гинекологи и терапевты. 23,57% специалистов

в области реабилитационной и физической медицины назначают пациентам лечение ОП, отдавая предпочтение парентеральным бисфосфонатам, препаратам витамина D и кальция, а также методам лечебной физкультуры.



Поступила / Received 09.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.03.2021

Принята в печать / Accepted 01.04.2021

Список литературы

1. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155–168. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
2. Svedbom A., Hernlund E., Borgström F., Ström O., Alekna V., Tamulaitiene M. et al. Quality of Life for Up to 18 Months after Low-Energy Hip, Vertebral, and Distal Forearm Fractures – Result from the ICUROS. *Osteoporosis Int.* 2018;29(3):557–566. doi: 10.1007/s00198-017-4317-4.
3. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Изменение показателей качества жизни у женщин с переломами позвонков на фоне остеопороза и возможности их коррекции с помощью нового комплекса реабилитации с включением технологий механотерапии. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;99(5):70–78. doi: 10.38025/2078-1962-2020-99-5-70-78.
4. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Герасименко М.Ю. Оценка риска остеопоротических переломов и распространенности остеопороза у пациентов в возрасте 50 лет и старше, проходящих медицинскую реабилитацию. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2020;19(1):13–19. doi: 10.17816/1681-3456-2020-19-1-2.
5. Буйлова Т.В., Марченкова Л.А. Мультидисциплинарный подход к реабилитации пациентов с остеопорозом (обзор литературы). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020;97(2):58–67. doi: 10.17116/kurort20209702158.
6. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Эффективные возможности комплексной реабилитации пациентов с переломами на фоне остеопороза. *РМЖ*. 2018;26(4–1):10–14. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnye_vozmozhnosti_kompleksnoy_reabilitacii_pacientov_s_perelomami_na_fone_osteoporoza.
7. Марченкова Л.А., Древал А.В., Крюкова И.В. Информированность врачей разных специальностей в области остеопороза в Московском регионе. *Остеопороз и остеопатии*. 2012;15(1):11–14. doi: 10.14341/osteo2012111-14.
8. Древал А.В., Марченкова Л.А., Григорьева Е.А. Оценка качества диагностики постменопаузального остеопороза в Московской области по данным анкетного опроса пациентов. *Проблемы эндокринологии*. 2012;1(1):23–28. doi: 10.14341/probl201258123-28/.
9. Марченкова Л., Древал А., Крюкова И., Добрицына М., Саркисова А. Оценка медицинской помощи больным остеопорозом по результатам анкетирования врачей Московской области. *Врач*. 2009;(11):95–102. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13029441>.
10. Марченкова Л.А., Древал А.В., Крюкова И.В. Влияние тематического обучения на информированность и профессиональную мотивацию врачей в области остеопороза. *Профилактическая медицина*. 2012;15(6):29–35. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditcina/2012/6/downloads/ru/031726-6130201266>.
11. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Канис Л.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4–21. doi: 10.14341/osteo12710.
12. Laliberté M.-C., Perreault S., Jouini G., Shea B.J., Lalonde L. Effectiveness of Interventions to Improve the Detection and Treatment of Osteoporosis in Primary Care Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoporosis Int.* 2011;22(11):2743–2768. doi: 10.1007/s00198-011-1557-6.
13. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809–1822. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
14. Black D.M., Reid I.R., Boonen S., Bucci-Rechtweg C., Cauley J.A., Cosman F. et al. The Effect of 3 versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243–254. doi: 10.1002/jbmr.1494.
15. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *New Engl J Med.* 2007;357(18):1799–1809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
16. Chesnut C.H. 3rd, Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A. et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241–1249. doi: 10.1359/JBMR.040325.
17. Bauss F., Schimmer R.C. Ibandronate: The First Once-Monthly Oral Bisphosphonate for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2(1):3–18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1661644/>.
18. Cranney A., Wells G., Yetisir E., Adams S., Cooper C., Delmas P.D. et al. Ibandronate for the Prevention of Nonvertebral Fractures: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. *Osteoporosis Int.* 2009;20(2):291–297. doi: 10.1007/s00198-008-0653-8.
19. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., Burdeska A., Recker R.R., Felsenberg D. Long-Term Administration of Quarterly IV Ibandronate Is Effective and Well Tolerated in Postmenopausal Osteoporosis: 5-Year Data from the DIVA Study Long-Term Extension. *Osteoporosis Int.* 2012;23(6):1769–1778. doi: 10.1007/s00198-011-1793-9.
20. Recker R.R., Ste-Marie L.G., Langdahl B., Czerwinski E., Bonvoisin B., Masanaukaite D. et al. Effects of Intermittent Intravenous Ibandronate Injections on Bone Quality and Micro-Architecture in Women with Postmenopausal Osteoporosis: The DIVA Study. *Bone*. 2010;46(3):660–665. doi: 10.1016/j.bone.2009.11.004.

References

1. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B. et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, Socio-Medical and Economical Aspects (Review). *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155–168. (In Russ.) doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
2. Svedbom A., Hernlund E., Borgström F., Ström O., Alekna V., Tamulaitiene M. et al. Quality of Life for Up to 18 Months after Low-Energy Hip, Vertebral, and Distal Forearm Fractures – Result from the ICUROS. *Osteoporosis Int.* 2018;29(3):557–566. doi: 10.1007/s00198-017-4317-4.
3. Marchenkova L.A., Makarova E.V. Quality of Life Changes in Women with Osteoporotic Vertebral Fractures and Possibility of Its Improvement Using New Complex of Physical therapy Including Mechanotherapeutic technologies. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020;99(5):70–78. (In Russ.) doi: 10.38025/2078-1962-2020-99-5-70-78.
4. Marchenkova L.A., Makarova E.V., Gerasimenko M.Yu. Assessment of Osteoporotic Fractures Risk and Osteoporosis Prevalence among Patients over 50 Years Old Undergoing Medical Rehabilitation. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya = Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2020;19(1):13–19. (In Russ.) doi: 10.17816/1681-3456-2020-19-1-2.
5. Buiylova T.V., Marchenkova L.A. Multidisciplinary Approach to the Rehabilitation of Patients with Osteoporosis. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2020;97(2):58–67. (In Russ.) doi: 10.17116/kurort20209702158.
6. Marchenkova L.A., Makarova E.V. Effective Possibilities of Complex Rehabilitation in Patients with Fractures on the Background of Osteoporosis. *RMZh = RMI*. 2018;26(4–1):10–14. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnye_vozmozhnosti_kompleksnoy_reabilitacii_pacientov_s_perelomami_na_fone_osteoporoza.
7. Marchenkova L.A., Dreval A.V., Kryukova I.V. Awareness of Physicians of Various Specialties of Osteoporosis in Moscow Region. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2012;15(1):11–14. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo2012111-14.
8. Dreval A.V., Marchenkova L.A., Grigorieva E.A. The estimation of the Quality of Diagnostics of Post-Menopausal Osteoporosis in the Moscow Region from the Results of a Questionnaire Study. *problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2012;1(1):23–28. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201258123-28.

9. Marchenkova L., Dreval' A., Kryukova I., Dobritsyna M., Sarkisova A. Assessment of Medical Care to Osteoporotic Patients from the Result of Questionnaire Survey among Physicians from the Moscow Region. *Vrach = The Doctor*. 2009;(11):95–102. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13029441>.
10. Marchenkova L.A., Dreval' A.V., Kryukova I.V. Impact of Subject Education on the Awareness and Professional Motivation of Physicians in the Field of Osteoporosis. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2012;15(6):29–35. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2012/6/downloads/ru/031726-6130201266>.
11. Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Grebennikova T.A., Kanis J.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S. et al. Summary of the Draft Federal Clinical Guidelines for Osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):4–21. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo12710.
12. Laliberté M.-C., Perreault S., Jouini G., Shea B.J., Lalonde L. Effectiveness of Interventions to Improve the Detection and Treatment of Osteoporosis in Primary Care Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoporosis Int*. 2011;22(11):2743–2768. doi: 10.1007/s00198-011-1557-6.
13. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–1822. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
14. Black D.M., Reid I.R., Boonen S., Bucci-Rechtweg C., Cauley J.A., Cosman F. et al. The Effect of 3 versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):243–254. doi: 10.1002/jbmr.1494.
15. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *New Engl J Med*. 2007;357(18):1799–1809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
16. Chesnut C.H. 3rd, Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A. et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1241–1249. doi: 10.1359/JBMR.040325.
17. Bauss F., Schimmer R.C. Ibandronate: The First Once-Monthly Oral Bisphosphonate for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(1):3–18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1661644/>.
18. Cranney A., Wells G., Yetisir E., Adami S., Cooper C., Delmas P.D. et al. Ibandronate for the Prevention of Nonvertebral Fractures: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. *Osteoporosis Int*. 2009;20(2):291–297. doi: 10.1007/s00198-008-0653-8.
19. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., Burdeska A., Recker R.R., Felsenberg D. Long-Term Administration of Quarterly IV Ibandronate Is Effective and Well Tolerated in Postmenopausal Osteoporosis: 5-Year Data from the DIVA Study Long-Term Extension. *Osteoporosis Int*. 2012;23(6):1769–1778. doi: 10.1007/s00198-011-1793-9.
20. Recker R.R., Ste-Marie L.G., Langdahl B., Czerwinski E., Bonvoisin B., Masanaukaite D. et al. Effects of Intermittent Intravenous Ibandronate Injections on Bone Quality and Micro-Architecture in Women with Postmenopausal Osteoporosis: The DIVA Study. *Bone*. 2010;46(3):660–665. doi: 10.1016/j.bone.2009.11.004.

Информация об авторе:

Марченкова Лариса Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; MarchenkovaLA@nmicr.ru

Information about the author:

Larisa A. Marchenkova, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of Somatic Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health Department, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novyi Arbat St., Moscow, 121099, Russia; MarchenkovaLA@nmicr.ru

Приверженность медикаментозной терапии аналогами соматостатина при акромегалии

И.А. Иловайская, ORCID: 0000-0003-3261-7366, irena.ilov@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Основными целями лечения многих заболеваний являются улучшение прогноза заболевания и повышение качества жизни пациентов. В настоящее время среди доказанных факторов, препятствующих достижению этих целей, указывают на приверженность лечению. Пациенты с хроническими заболеваниями, среди которых можно назвать и акромегалию, являются группой повышенного риска неудовлетворительной приверженности лечению. Длительность курации пациентов с акромегалией в большинстве случаев превышает 25–30 лет, что делает вопрос о приверженности лечению крайне актуальным. Одной из главных целей лечения акромегалии является достижение целевых значений СТГ и ИРФ-1, что обеспечивает обратное развитие большинства клинических симптомов и восстановление продолжительности жизни. Для этого значительная доля пациентов с акромегалией получает лечение аналогами соматостатина – в качестве второй линии лечения после нерадикального нейрохирургического вмешательства, или в качестве первой линии лечения, если нейрохирургическое вмешательство по тем или иным причинам не проводилось. На приверженность лечению влияют социально-экономические факторы, особенности лекарственного препарата и особенности пациента. Исследования последних лет показали, что простота введения ланреотида обеспечивает более высокую приверженность лечению по сравнению с октреотидом. Среди факторов, которые могут снижать приверженность лечению акромегалии, можно назвать пожилой возраст большинства пациентов, психические расстройства, субъективное мнение о низком качестве жизни, необходимость посещать медицинские учреждения для введения препарата. Напротив, возможность выполнения подкожных инъекций (самостоятельно или при помощи родственников) без посещений медучреждений, предоставление доступной информации о заболевании и необходимости его лечения значительно повышают приверженность лечению. Необходимо продолжить исследования факторов и методов повышения приверженности медикаментозному лечению акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, приверженность лечению, аналоги соматостатина, ланреотид, октреотид

Благодарности: Автор выражает искреннюю признательность Анне Сергеевне Локтионовой, ассистенту курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского, за помощь в оформлении статьи.

Для цитирования: Иловайская И.А. Приверженность медикаментозной терапии аналогами соматостатина при акромегалии. *Медицинский совет.* 2021;(7):142–149. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-142-149.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Adherence to somatostatin analog therapy for acromegaly

Irena A. Ilovayskaya, ORCID: 0000-0003-3261-7366, irena.ilov@yandex.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

The main goals of treatment for many diseases are to improve the prognosis of diseases and to enhance the quality of life. Among the barriers that restrict achieving these goals we have to mention adherence to treatment. Patients with chronic diseases, including acromegaly, are at increased risk of poor adherence to treatment. The duration of supervision of patients with acromegaly in most cases exceeds 25–30 years, which makes the issue of adherence to treatment extremely important.

One of the main goals of the acromegaly treatment is to achieve the target values of STH and IGF-1, which ensures the regression of most clinical symptoms and restoration of life expectancy. For this purpose, a significant proportion of patients with acromegaly receive somatostatin analog treatment – as a second line of treatment after non-radical neurosurgical intervention, or as the first line of treatment if neurosurgical intervention could not be performed for any reason. Adherence to treatment is influenced by socio-economic factors, the characteristics of the drug, and the characteristics of the patient. Recent studies have shown that the easy administration of lanreotide provides better treatment adherence than octreotide. Factors that can reduce adherence to the treatment of acromegaly are old age, mental disorders, subjective opinion about the low quality of life, the need to visit medical institutions to administer the drug. On the contrary, the ability to perform subcutaneous injections (on their own or with the help of relatives) without visiting medical facilities, providing accessible information about the disease and the need for its treatment significantly increases adherence to treatment. It is necessary to continue research on the factors and methods of increasing adherence to drug treatment of acromegaly.

Keywords: acromegaly, adherence, somatostatin analog, lanreotide, octreotide

Acknowledgements: The author expresses profound acknowledgement to Anna S. Loktionova, Teaching Assistant of Special Endocrinology Module, Department of Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, for assistance in preparing the article.

For citation: Ilovayskaya I.A. Adherence to somatostatin analog therapy for acromegaly. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):142–149. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-142-149.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Основными целями лечения многих заболеваний являются улучшение прогноза заболевания и повышение качества жизни пациентов. В настоящее время среди доказанных факторов, препятствующих достижению этих целей, указывают на приверженность лечению [1–3]. По определению ВОЗ, под приверженностью терапии подразумевают соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни¹. Близким, но неравнозначным понятием является «комплаентность»²: это показатель, характеризующий правильность выполнения пациентом рекомендаций врача. Однако комплаентность оценивает правильность соблюдения больным медицинских рекомендаций без учета его личного отношения к лечению [4].

Соблюдение режима лечения имеет особое значение при терапии хронических заболеваний. Пациенты с хроническими заболеваниями, которым требуется длительная, а иногда и пожизненная терапия, являются группой повышенного риска неудовлетворительной приверженности лечению [5]. Лечебные и профилактические рекомендации самого высокого уровня доказательности не смогут помочь пациенту, если не будет адекватной приверженности лечению. На примере лечения различных заболеваний было продемонстрировано, что неудовлетворительная приверженность лечению снижает эффективность лечебных мероприятий, повышает стоимость лечения, увеличивает риск осложнений и ухудшает прогноз заболевания и жизни [1, 7–11].

Согласно определению ВОЗ, хроническими называют заболевания, которые имеют одну или несколько следующих характеристик: протекающие длительно, приводящие к инвалидизации, вызванные необратимыми патологическими изменениями, требующие специальной подготовки пациента для реабилитации или длительного периода лечения, наблюдения или ухода³. Определению хронического заболевания полностью соответствует акромегалия – длительное (в большинстве случаев – пожизненное) заболевание, без своевременного лечения приводящее к инвалидизации и риску повышенной смертности, вызванное формированием необратимой соматотропин-продуцирующей опухоли гипофиза, требующее в большинстве случаев длительного периода лечения и наблю-

дения [12–16]. Настоящий обзор посвящен проблеме приверженности лечению при акромегалии.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Длительная гиперсекреция соматотропного гормона опухолью гипофиза стимулирует выработку в печени инсулин-подобного ростового фактора 1 типа (ИРФ-1), который отвечает за формирование многих клинических проявлений акромегалии и является важным гормональным маркером активности заболевания [13–15]. Так как рецепторы к СТГ и ИРФ-1 широко распространены в органах и тканях, акромегалия приводит к полиорганному поражению. Для пациентов с акромегалией наиболее характерны изменения лицевого скелета (увеличение скуловых костей, надбровных дуг, прогнатизм), гипергидроз, повышение артериального давления, увеличение объема щитовидной железы, нарушения углеводного обмена, полипоз толстой кишки и многие другие симптомы [14, 15, 17–19]. В большинстве случаев заболевание развивается постепенно, и проходит несколько лет от момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза; этот факт в том числе является причиной инвалидизации и повышенного риска смертности [17]. Недавний анализ Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы показал, что средний возраст постановки диагноза акромегалии составляет 45,8 года [20]. Это соответствует данным зарубежных исследований: при объединенном анализе данных национальных регистров акромегалии наиболее часто заболевание диагностировалось в возрасте 40,5–47 лет [21]. Таким образом, длительность курации пациентов с акромегалией в большинстве случаев превышает 25–30 лет, что делает вопрос о приверженности лечению крайне актуальным.

Лечение акромегалии направлено на: 1) достижение целевых значений СТГ и ИРФ-1 (биохимический контроль), что обеспечивает обратное развитие большинства клинических симптомов и восстановление продолжительности жизни; 2) уменьшение объема соматотропиномы для предотвращения симптомов сдавления окружающих структур головного мозга и для сохранения остальных гипофизарных функций [12–15].

В качестве первой линии лечения акромегалии обычно рассматривается нейрохирургическое удаление соматотропиномы [12–15]. Трансфеноидальная аденомэктомия, безусловно, дает возможность быстро и, в ряде случаев, радикально устранить причину заболевания. Однако

¹ World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. Available at: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ Accessed on April 4, 2021

² От англ. compliance – согласие, уступчивость.

³ WHO. Noncommunicable Diseases. (2016). Available at: http://www.who.int/topics/noncommunicable_diseases/en/ Accessed on April 4, 2021.

результаты нейрохирургического лечения зависят от многих факторов, которые включают особенности опухоли гипофиза и квалификацию нейрохирурга [22–27]. К особенностям соматотропиномы, влияющим на исходы нейрохирургического вмешательства, относят размеры опухоли и направления ее роста, наличие/отсутствие инвазии в кавернозный синус, степень повышения уровней СТГ и ИРФ-1 [24, 26]. Полностью удалить опухоль гипофиза и достичь биохимического контроля акромегалии обычно удается в тех случаях, когда опухоль располагается в пределах турецкого седла и/или не обладает инвазивным ростом в кавернозный синус. По данным недавнего систематического обзора и метаанализа 14 исследований с участием 972 пациентов с акромегалией, частота достижения биохимической ремиссии после нейрохирургического вмешательства составила 47,6% (95% ДИ 40,8–54,4%) для пациентов с инвазивными макроаденомами, 76,4% (95% ДИ 72,2–80,1%) для пациентов с неинвазивными макроаденомами и 74,2% (95% ДИ 66,3–80,7%) для пациентов с микроаденомами [27]. Однако большинство соматотропином располагаются экстраселлярно. По данным различных регистров больных с акромегалией, доля соматотропином, локализуемых в пределах турецкого седла, обычно не превышает 25% [20, 21]. Поэтому частота полного удаления опухолевой ткани и достижения целевых значений СТГ и ИРФ-1 после нейрохирургического вмешательства не так уж высока: она составляет 40–60% в нейрохирургических подразделениях, специализирующихся на оперативном лечении опухолей гипофиза, и может составлять не более 30% в обычных нейрохирургических отделениях [22, 23, 28, 29]. Таким образом, примерно у 50–70% пациентов после проведенного нейрохирургического лечения сохраняется гиперсекреция СТГ и ИРФ-1, и им требуется дополнительная терапия в течение длительного времени.

В качестве второй линии лечения акромегалии (а также в качестве первой линии лечения, если оперативное лечение по каким-либо причинам не выполнено) рекомендована медикаментозная терапия [12–14]. С этой целью применяются аналоги соматостатина, агонист дофаминовых рецепторов каберголин и антагонист гормона роста пэгвисомант. Различные исследования показали, что смертность пациентов с акромегалией прямо зависит от нормализации уровня ИРФ-1 [17, 18, 30, 31]. Поэтому приверженность медикаментозному лечению акромегалии является важным аспектом медицинской практики.

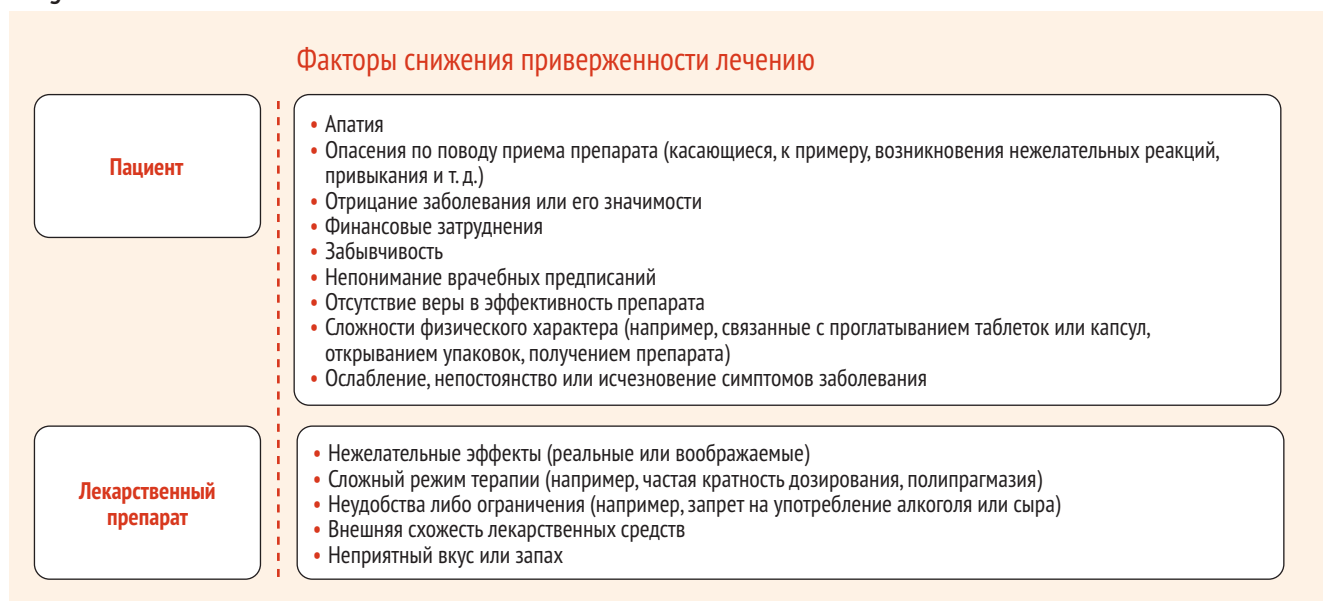
ФАКТОРЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Спектр уязвимостей приверженности лечению включает социально-экономические факторы, особенности препарата и особенности пациента (рис. 1). Для улучшения результатов лечения необходимо преодоление трудностей, которые связаны с любым из этих факторов. Во многих случаях встречается сочетание нескольких факторов, связанных с различными аспектами проблемы приверженности.

Среди факторов приверженности лечению, ассоциированных с пациентом, можно назвать его/ее психическое состояние. У пациентов с акромегалией отмечена высокая частота психических расстройств [16, 32]. В исследовании с участием 115 пациентов с акромегалией было показано, что 79% обследованных имели различные психические расстройства, при этом вид и частота психиатрических заболеваний были уникальны для данного заболевания [32]. Распространенность органических психических расстройств не имела взаимосвязи со степенью компенсации акромегалии. Таким образом, этот фактор привержен-

● **Рисунок 1.** Причины отсутствия приверженности лечению*

● **Figure 1.** Reasons for lack of adherence to treatment*



* Режим доступа: https://www.msmanuals.com/ru-ru/профессиональный/клиническая-фармакология/факторы-влияющие-на-реакцию-на-лекарственные-препараты/приверженность-к-назначенной-фармакотерапии#v1108377_ru (Accessed on April 4, 2021).

- **Рисунок 2.** Опросник приверженности лечению Мориски – Грина – Левина [34]
 ● **Figure 2.** Morisky, Green and Levine Medication Adherence Questionnaire [34]

Считается, что больной следует назначениям, если отвечает «нет»
не менее чем на 3 из 4 вопросов

	Нет	Да
1. Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?	☐	☐
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?	☐	☐
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	☐	☐
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?	☐	☐

ности актуален для больных акромегалией, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

Была проведена оценка факторов приверженности лечению у 299 пациентов, каждый из которых имел 1 хроническое заболевание и более [33]. Приверженность лечению оценивалась при помощи модифицированного опросника Мориски – Грина – Левина, который включает 4 вопроса; считается, что больной следует назначениям, если отвечает «нет» не менее чем на 3 из 4 вопросов (рис. 2). Было выявлено, что доля приверженных лечению пациентов составила 55,5%, при этом независимыми факторами, влияющими тем или иным образом на соблюдение режима лечения, были пожилой возраст, уменьшение количества доступных аптек, получение полной информации о процессе лечения, наличие соответствующих действительности сведений о схемах приема препаратов и субъективное мнение о хорошем качестве жизни [33]. Эти факторы в полной мере можно соотнести с проблемами лечения акромегалии: не менее половины пациентов с акромегалией – в возрасте 60 лет и старше, процесс получения препаратов часто непрост, информации о самом заболевании недостаточно, по субъективному мнению пациентов с акромегалией качество жизни часто страдает [34–37].

В клинической практике аналоги соматостатина являются лидерами среди препаратов для медикаментозной терапии акромегалии, так как они обладают способностью и снижать продукцию СТГ, и подавлять пролиферативную активность соматотропиномы [38–41]. К настоящему моменту длительность применения аналогов соматостатина первого поколения октреотида и ланреотида превышает два десятилетия, в России накоплен 15-летний опыт применения данных препаратов [20, 42–48].

Обзор международных клинических исследований и их метаанализ показали, что октреотид и ланреотид обладают примерно равной эффективностью в достижении биохимического контроля над акромегалией [49, 50]. Однако в ретроспективном исследовании, проведенном в 2013 г. в США, была оценена приверженность лечению аналогами соматостатина в соответствии с национальной базой данных Truven Health Analytics MarketScan® [51].

В анализ были включены 663 пациента, которым впервые была назначена терапия аналогами соматостатина: 545 из них получали октреотид, 118 – ланреотид. Было показано, что риск прекращения лечения на 38,5% выше в случае лечения октреотидом по сравнению с ланреотидом [51], что свидетельствует о более высокой приверженности лечению ланреотидом.

Возможно, на приверженность лечению влияет фактор, связанный с препаратом, а именно выполнение техники инъекции. Октреотид применяется в виде биodeградирующих полимерных микросфер, на поверхность которых нанесено активное вещество; постепенный распад микросфер обеспечивает длительное градуированное высвобождение лекарства в кровоток и биологическое действие препарата на протяжении не менее 28 дней. Препарат выпускается в виде порошка с растворителем объемом 2 мл, требует разведения с соблюдением ряда условий и вводится глубоко внутримышечно. Ланреотид в настоящее время применяется в виде геля, который представляет собой смесь активного вещества с дистиллированной водой. Гель находится в предварительно заполненных шприцах, готовых к применению. Максимальный объем вводимого вещества не превышает 0,6 мл, инъекции выполняются подкожно. В недавнем международном многоцентровом неинтервенционном проспективном исследовании PRESTO была проведена оценка удобства введения октреотида и ланреотида по мнению медицинских сестер. Всего было опрошено 90 медсестер с опытом ≥2 лет, большинство из них (97,8%) отдали предпочтение новому шприцу с ланреотидом с учетом таких характеристик, как скорость введения и «уверенность в том, что шприц не забьется» [52].

Инъекции ланреотида настолько просты, что их может выполнять сам пациент или его родственники. Специальные исследования подтвердили эффективность инъекций ланреотида, выполняемых пациентами и их родственниками [53, 54]. Частота достижения биохимического контроля акромегалии и/или неблагоприятных локальных явлений в месте введения не отличалась между группами пациентов, которые выполняли инъекции препарата в медицинском учреждении или проводили самостоятельно [53, 54].

Для удобства пациентов постоянно совершенствуется форма шприца Соматулин Аутожел, чтобы сделать введение препарата максимально удобным и избежать сомнений в точности выполнения инъекции. При полном введении геля раздается щелчок, свидетельствующий о полном введении лекарственного средства, появляются рельефные колпачки и более удобные упоры для пальцев. В ходе польского открытого наблюдательного многоцентрового исследования были опрошены 102 пациента с акромегалией, переключенных на Соматулин Аутожел с других аналогов соматостатина и получавших лечение 12 мес. [55]. Подавляющее большинство – 97 (95,1%) пациентов – были полностью или значительно удовлетворены лечением, 88–89% пациентов отметили очень хороший / хороший контроль клинических симптомов. Пациенты также отметили меньше технических проблем при введении по сравнению с другими аналогами соматостатина. Из 31 пациента, которые использовали новый шприц Соматулин Аутожел после предыдущего, более половины пациентов признали новый шприц еще более удобным [55].

В ходе наблюдательного исследования SODA, в которое были включены 166 пациентов с акромегалией, в том числе получавших Соматулин Аутожел самостоятельно или при помощи родственников, целевых значений ИРФ-1 и СТГ достигли в целом 72% пациентов [56]. Лечением были удовлетворены 87% пациентов, делавших инъекции самостоятельно, 82% пациентов, которым инъекции делали родственники, и 46% пациентов, которым инъекции выполняли медицинские работники [56]. Это исследование подтверждает, что возможность выполнения инъекций дома (самостоятельно или при помощи родственников) существенно повышает удовлетворенность лечением без потери его эффективности.

По данным недавнего анализа российского регистра больных с акромегалией, эффективность лечения Соматулином Аутожелом оказалась значительно выше по сравнению с эффективностью октреотида продленного действия – целевые значения уровней ИРФ-1 и СТГ были достигнуты у 51% и 28% пациентов, получавших не менее 3 мес. препараты ланреотида и октреотида соответственно [20]. Одним из объяснений таких различий в эффективности лечения могут быть различия во введении препаратов, которые обсуждались выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что проблема приверженности медикаментозному лечению аналогами соматостатина при акромегалии требует пристального внимания. К факторам приверженности медикаментозному лечению акромегалии можно отнести и особенности пациента, и особенности используемых препаратов. Среди факторов, которые могут снижать приверженность лечению акромегалии, можно назвать пожилой возраст, психические расстройства, субъективное мнение о низком качестве жизни, необходимость посещать медицинские учреждения для введения препарата. Напротив, возможность выполнения подкожных инъек-

ций (самостоятельно или при помощи родственников) без посещений медучреждений, предоставление доступной информации о заболевании и необходимости его лечения могут повысить приверженность лечению. Несмотря на все попытки разработать более удобные формы и способы доставки лекарственного средства, на сегодняшний день в лечении акромегалии наиболее часто применяются инъекционные формы аналогов соматостатина. Сама по себе необходимость выполнять инъекции может вызывать беспокойство пациента и быть сложной для адаптации к его образу жизни [57]. Проблемы, связанные с техникой введения препаратов, могут негативно повлиять на соблюдение режима терапии и приверженность лечению, что в конечном итоге негативно скажется на эффективности лечения и его отдаленных результатах. Группа ученых Мичиганского университета предлагает использовать разработанную ими диалоговую карту, которая может помочь специалистам преодолеть возникающие при назначении аналогов соматостатина проблемы общения с пациентами [57]. Начиная с постановки диагноза, диалоговая карта включает обсуждение вариантов лечения, инструкции по правильной технике применения препаратов и обеспечение соответствующего последующего ухода. На каждом этапе предлагаются темы для обсуждения, которые касаются клинической ситуации пациентов, их экономических и психологических проблем и их отношения к общению с врачами. Поощряя сотрудничество врача и пациента на всех этапах лечения, эта диалоговая карта может облегчить определение плана лечения, который с наибольшей вероятностью приведет к наилучшему результату. В небольшом исследовании было показано положительное воздействие когнитивно-поведенческой терапии на субъективное качество жизни пациентов с акромегалией, что также может повышать приверженность лечению [58]. С другой стороны, систематический обзор и метаанализ приверженности лечению по данным 771 интервенционного исследования показал, что медицинские работники должны учитывать привычки пациентов при планировании вмешательства [59]. По данным этого метаанализа, поведенческие особенности влияют на приверженность лечению в большей степени, чем на когнитивные воздействия, направленные на изменение знаний и убеждений.

Необходимо учитывать факторы приверженности лечению в программах назначения аналогов соматостатина при акромегалии и использовать опыт различных исследований для повышения приверженности. Врачи, курирующие пациентов с акромегалией, должны владеть информацией о важности и способах определения приверженности медикаментозной терапии, а также о методах ее повышения. Выстраивание эффективных коммуникаций между пациентами и их родственниками, врачами и средним медицинским персоналом оптимизирует весь процесс лечения, улучшает приверженность к нему и позволяет быстрее достигнуть контроля при акромегалии. 

Поступила / Received 02.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.04.2021

Принята в печать / Accepted 16.04.2021

- Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):91–95. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
- Truglio-Londrigan M., Slyer J.T., Singleton J.K., Worral P.A. qualitative systematic review of internal and external influences on shared decision-making in all health care settings. *JBI Libr Syst Rev*. 2012;10(58):4633–4646. doi: 10.11124/jbisr-2012-432.
- Brown M.T., Bussell J., Dutta S., Davis K., Strong S., Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):387–399. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.010.
- Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;4(2):4–12. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12.
- Van Dulmen S., Sluijs E., van Dijk L., de Ridder D., Heerdink R., Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007;7(1):55. doi: 10.1186/1472-6963-7-55.
- Leslie K.H., McCowan C., Pell J.P. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf)*. 2019;41(1):e84–e94. doi: 10.1093/pubmed/fdy088.
- Небиеридзе Д.В., Камышова Т.В., Сафарян А.С., Саргсян В.Д. Приверженность терапии как неотъемлемая часть лечения кардиологических заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):128–132. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-128-132.
- Schneider A.P.H., Gaedke M.A., Garcez A., Barcellos N.T., Paniz V.M.V. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract*. 2018;72(1):e13044. doi: 10.1111/ijcp.13044.
- Chowdhury R., Khan H., Heydon E., Shroufi A., Fahimi S., Moore C. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–2948. doi: 10.1093/eurheartj/ehs295.
- Krass I., Schieback P., Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. 2015;32(6):725–737. doi: 10.1111/dme.12651.
- Hamed-Shahraki S., Eshraghian M.R., Yekaninejad M.S., Nikoobakht M., Rasekhi A., Chen H., Pakpour A. Health-related quality of life and medication adherence in elderly patients with epilepsy. *Neural Neurochir Pol*. 2019;53(2):123–130. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0008.
- Моргунова Т.В., Абусуев С.А., Базоркина А.А., Таова Т.П., Бембеева Л.У., Темиргашева Н.М. и др. *Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: клинические рекомендации*. М.: 2014. 37 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec_acromegalia_2014.pdf.
- Katznelson L., Laws E.R. Jr, Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
- Colao A., Grasso L.F.S., Giustina A., Melmed S., Chanson P., Pereira A.M., Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):1–17. doi: 10.1038/s41572-019-0071-6.
- Kasuki L., Rocha P.D.S., Lambach E.B., Gadelha M.R. Determinants of morbidity and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(6):630–637. doi: 10.20945/2359-3997000000193.
- Giustina A., Barkan A., Beckers A., Biermasz N., Biller B.M.K., Boguszewski C. et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e937–e946. doi: 10.1210/clinem/dg096.
- Esposito D., Ragnarsson O., Johannsson G., Olsson D.S. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):523–531. doi: 10.1530/EJE-20-0019.
- Gadelha M.R., Kasuki L., Lim D.S.T., Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268–332. doi: 10.1210/er.2018-00115.
- Brue T., Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1–17. doi: 10.1186/s13023-016-0516-x.
- Беляя Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Исаков М.А., Луценко А.С. и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегаии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):93–103. doi: 10.14341/probl10333.
- Maione L., Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
- Buchfelder M., Feulner J. Chapter Six - Neurosurgical Treatment of Acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:115–139. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.11.002.
- Buchfelder M., Schaffner S.M. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;1(1):76–83. doi: 10.1007/s11102-016-0765-7.
- Araujo-Castro M., Pascual-Corralles E., Martínez-Vaello V., Baonza Saiz G., Quiñones de Silva J., Acitores Cancela A. et al. Predictive model of surgical remission in acromegaly: age, presurgical GH levels and Knosp grade as the best predictors of surgical remission. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(1):183–193. doi: 10.1007/s40618-020-01296-4.
- Kim J.H., Hur K.Y., Lee J.H., Lee J.H., Se Y.B., Kim H.I. et al. Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. *World Neurosurg*. 2017;104:272–278. doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.141.
- Fatemi N., Dusick J.R., de Paiva Neto M.A., Kelly D.F. The endonasal microscopic approach for pituitary adenomas and other parasellar tumors: a 10-year experience. *Neurosurgery*. 2008;63(4 Suppl.):244–256. doi: 10.1227/01.NEU.0000327025.03975.BA.
- Briceno V., Zaidi H.A., Doucette J.A., Onomichi K.B., Alreshidi A., Mekary R.A., Smith T.R. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;39(5):387–398. doi: 10.1080/01616412.2017.1296653.
- Hazer D.B., Isik S., Berker D., Güler S., Güler A., Yücel T., Berker M. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1467–1477. doi: 10.3171/2013.8.JNS13224.
- Li D., Johans S., Martin B., Cobb A., Kim M., Germanwala A.V. Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumors in the United States, 2009 to 2011: Effects of Hospital Volume on Postoperative Complications. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2021;82(2):175–181. doi: 10.1055/s-0040-1701218.
- Bolfi F., Neves A.F., Boguszewski C.L., Nunes-Nogueira V.S. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):59–71. doi: 10.1530/EJE-18-0255.
- Postma M.R., Wolters T.L.C., van den Berg G., van Herwaarden A.E., Muller Kobold A.C., Sluiter W.J. et al. Postoperative use of somatostatin analogs and mortality in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):1–9. doi: 10.1530/EJE-18-0166.
- Старостина Е.Г., Бобров А.Е., Александрова М.М. Виды и распространенность психических расстройств у больных акромегаии. *ПМЖ*. 2017;25(1):18–23. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vidy_i_rasprostranennosty_psihicheskikh_rasstroystv_u_bolnykh_akromegaliy/#ixzz6sNY9GFns.
- Fernandez-Lazaro C.I., Garcia-Gonzalez J.M., Adams D.P., Fernandez-Lazaro D., Mielgo-Ayuso J., Caballero-Garcia A. et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):132. doi: 10.1186/s12875-019-1019-3.
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
- Crespo I., Valassi E., Webb S.M. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):185–188. doi: 10.1007/s11102-016-0761-y.
- Webb S.M., Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):106–111. doi: 10.1159/000375451.
- Gatto F., Campana C., Cocchiara F., Corica G., Albertelli M., Boschetti M. et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):365–381. doi: 10.1007/s11154-019-09506-y.
- Giustina A., Chanson P., Kleinberg D., Bronstein M.D., Clemmons D.R., Klibanski A. et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243–248. doi: 10.1038/nrendo.2014.21.
- Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1682. doi: 10.3390/ijms21051682.
- Bevan J.S. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1856–1863. doi: 10.1210/jc.2004-1093.
- Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., Flanagan D., Tabarin A., Prévost G. et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1282–1290. doi: 10.1210/jc.2013-3318.
- Догадин С.А., Дудина М.А., Лобынцева Л.А. Лечение акромегаии октреотидом длительного действия: эффективный контроль активности заболевания и уменьшение объема опухоли. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(4):3–7. doi: 10.14341/probl20125843-7.
- Древалъ А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г., Сташук Г.А., Абраменко А.С., Тишенина Р.С. Изменение объема соматотропиномы у больных, получающих лечение Октеотидом-депо. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(4):12–16. doi: 10.14341/probl201460412-16.
- Анциферов М.Б., Пронин В.С., Алексеева Т.М., Дорофеева Л.Г. Опыт ведения Московского регистра больных акромегаии: возможности решения различных терапевтических задач. *Фарматека*. 2013;16(4):42–47. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/rj/archive/article/12676>.
- Бова Е.В., Ткаченко Е.Н., Житин П.В. Акромегаии: диагностика и лечение в Ростове-на-Дону и Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2019;1(7):27–30.

46. Шагун О.В., Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С., Зудаев В.П. Анализ данных регистра больных акромегалией в Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2011;26(4–2):53–56. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17364926>.
47. Иловайская И.А., Молитовслова Н.Н., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Арапова С.Д., Астафьева Л.И. и др. Медикаментозное лечение акромегалии: результаты длительного применения сандостатина ЛАР. *Проблемы эндокринологии*. 2006;52(4):34–38. doi: 10.14341/probl200652434-38.
48. Анциферов М.Б., Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Предикторы эффективности медикаментозной терапии акромегалии (по данным Московского регистра). *Фарматека*. 2020;27(4):50–56. doi: 10.18565/pharmateca.2020.4.50-56.
49. Murray R.D., Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2957–2968. doi: 10.1210/jc.2008-0027.
50. Freda P.U., Katznelson L., van der Lely A.J., Reyes C.M., Zhao S., Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4465–4473. doi: 10.1210/jc.2005-0260.
51. Gurel M.H., Han Y., Stevens A.L., Furtado A., Cox D. Treatment adherence and persistence with long-acting somatostatin analog therapy for the treatment of acromegaly: a retrospective analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):22. doi: 10.1186/s40360-017-0124-y.
52. Adelman D., Truong Thanh X.M., Feuille M., Houchard A., Cella D. Evaluation of Nurse Preferences Between the Lanreotide Autogel New Syringe and the Octreotide Long-Acting Release Syringe: An International Simulated-Use Study (PRESTO). *Adv Ther*. 2020;37(4):1608–1619. doi: 10.1007/s12325-020-01255-8.
53. Bevan J.S., Newell-Price J., Wass J.A., Atkin S.L., Bouloux P.M., Chapman J. et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(3):343–349. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03044.x.
54. Salvatori R., Nachtigall L.B., Cook D.M., Bonert V., Molitch M.E., Blethen S., Chang S. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly. *Pituitary*. 2010;13(2):115–122. doi: 10.1007/s11102-009-0207-x.
55. Witek P., Mucha S., Ruchala M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide Autogel treatment in acromegaly. *Endokrynol Pol*. 2016;67(6):572–579. doi: 10.5603/ep.2016.0066.
56. Salvatori R., Woodmansee W.W., Molitch M., Gordon M.B., Lomax K.G. Lanreotide extended-release aqueous-gel formulation, injected by patient, partner or healthcare provider in patients with acromegaly in the United States: 1-year data from the SODA registry. *Pituitary*. 2014;17(1):13–21. doi: 10.1007/s11102-012-0460-2.
57. Plunkett C., Barkan A.L. The care continuum in acromegaly: how patients, nurses, and physicians can collaborate for successful treatment experiences. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1093–1099. doi: 10.2147/PPA.S84887.
58. Kunzler L.S., Naves L.A., Casulari L.A. Cognitive-behavioral therapy improves the quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary*. 2018;21(3):323–333. doi: 10.1007/s11102-018-0887-1.
59. Conn V.S., Ruppert T.M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2017;99:269–276. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.03.008.

References

1. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Treatment adherence: modern view on a well-known issue. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):91–95. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
2. Truglio-Londrigan M., Slyer J.T., Singleton J.K., Worral P.A. qualitative systematic review of internal and external influences on shared decision-making in all health care settings. *JBI Libr Syst Rev*. 2012;10(58):4633–4646. doi: 10.11124/jbisr-2012-432.
3. Brown M.T., Bussell J., Dutta S., Davis K., Strong S., Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):387–399. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.010.
4. Danilov D.S. Therapeutic collaboration (compliance): Content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;2(4):4–12. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12.
5. Van Dulmen S., Sluijs E., van Dijk L., de Ridder D., Heerdink R., Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007;7(7):55. doi: 10.1186/1472-6963-7-55.
6. Leslie K.H., McCowan C., Pell J.P. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf)*. 2019;41(1):e84–e94. doi: 10.1093/pubmed/fty088.
7. Nebieridze D.V., Kamyshova T.V., Safaryan A.S., Sargsyan V.D. Treatment adherence as an essential element of cardiovascular disorders management. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):128–132. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-128-132.
8. Schneider A.P.H., Gaedke M.Ä., Garcez A., Barcellos N.T., Paniz V.M.V. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract*. 2018;72(1):e13044. doi: 10.1111/ijcp.13044.
9. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., Shroufi A., Fahimi S., Moore C. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–2948. doi: 10.1093/eurheartj/ehd295.
10. Krass I., Schieback P., Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. 2015;32(6):725–737. doi: 10.1111/dme.12651.
11. Hamed-Shahraki S., Eshraghian M.R., Yekaninejad M.S., Nikoobakht M., Rasekhi A., Chen H., Pakpour A. Health-related quality of life and medication adherence in elderly patients with epilepsy. *Neural Neurochir Pol*. 2019;53(2):123–130. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0008.
12. Morugova T.V., Abusuev S.A., Bazorkina A.A., Taova T.P., Bembeeva L.U., Temirdasheva N.M. et al. *Acromegaly: clinical, diagnosis, differential diagnosis, treatment: clinical guidelines*. Moscow; 2014. 377 p. (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec_acromegalia_2014.pdf.
13. Katznelson L., Laws E.R., Jr, Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
14. Colao A., Grasso L.F.S., Giustina A., Melmed S., Chanson P., Pereira A.M., Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):1–17. doi: 10.1038/s41572-019-0071-6.
15. Kasuki L., Rocha P.D.S., Lambach E.B., Gadelha M.R. Determinants of morbidity and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(6):630–637. doi: 10.20945/2359-3997000000193.
16. Giustina A., Barkan A., Beckers A., Biermasz N., Biller B.M.K., Boguszewski C. et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e937–e946. doi: 10.1210/clinem/dg096.
17. Esposito D., Ragnarsson O., Johannsson G., Olsson D.S. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):523–531. doi: 10.1530/EJE-20-0019.
18. Gadelha M.R., Kasuki L., Lim D.S.T., Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268–332. doi: 10.1210/er.2018-00115.
19. Brue T., Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1–17. doi: 10.1186/s13023-016-0516-x.
20. Belaya Z.E., Golounina O.O., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A., Isakov M.A., Lutsenko A.S. et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93–103. (In Russ.) doi: 10.14341/probl10333.
21. Maione L., Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
22. Buchfelder M., Feulner J. Chapter Six - Neurosurgical Treatment of Acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:115–139. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.11.002.
23. Buchfelder M., Schlaffer S.M. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;1(1):76–83. doi: 10.1007/s11102-016-0765-7.
24. Araujo-Castro M., Pascual-Corrales E., Martinez-Vaello V., Baonza Saiz G., Quiñones de Silva J., Acitores Cancela A. et al. Predictive model of surgical remission in acromegaly: age, presurgical GH levels and Knosp grade as the best predictors of surgical remission. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(1):183–193. doi: 10.1007/s40618-020-01296-4.
25. Kim J.H., Hur K.Y., Lee J.H., Se Y.B., Kim H.I. et al. Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. *World Neurosurg*. 2017;104:272–278. doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.141.
26. Fatemi N., Dusick J.R., de Paiva Neto M.A., Kelly D.F. The endonasal microscopic approach for pituitary adenomas and other parasellar tumors: a 10-year experience. *Neurosurgery*. 2008;63(4 Suppl.):244–256. doi: 10.1227/01.NEU.0000327025.03975.BA.
27. Briceño V., Zaidi H.A., Doucette J.A., Onomichi K.B., Alreshidi A., Mekary R.A., Smith T.R. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neural Res*. 2017;39(5):387–398. doi: 10.1080/01616412.2017.1296653.
28. Hazer D.B., Işık S., Berker D., Güler A., Güler A., Yücel T., Berker M. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1467–1477. doi: 10.3171/2013.8.JNS13224.

29. Li D., Johans S., Martin B., Cobb A., Kim M., Germanwala A.V. Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumors in the United States, 2009 to 2011: Effects of Hospital Volume on Postoperative Complications. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2021;82(2):175–181. doi: 10.1055/s-0040-1701218.
30. Bolfi F., Neves A.F., Boguszewski C.L., Nunes-Nogueira V.S. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):59–71. doi: 10.1530/EJE-18-0255.
31. Postma M.R., Wolters T.L.C., van den Berg G., van Herwaarden A.E., Muller Kobold A.C., Sluiter W.J. et al. Postoperative use of somatostatin analogs and mortality in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):1–9. doi: 10.1530/EJE-18-0166.
32. Starostina E.G., Bobrov A.E., Alexandrova M.M. Types and prevalence of mental disorders in patients with acromegaly. *RMGH = RMI*. 2017;(1):18–23. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vidy_i_rasprostranennosty_psihicheskikh_rastroystv_u_bolnykh_akromegaliy/#ixzz6sNY9GFns.
33. Fernandez-Lazaro C.I., García-González J.M., Adams D.P., Fernandez-Lazaro D., Mielgo-Ayuso J., Caballero-García A. et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):132. doi: 10.1186/s12875-019-1019-3.
34. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67–74. doi: 10.1097/00006560-198601000-00007.
35. Crespo I., Valassi E., Webb S.M. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):185–188. doi: 10.1007/s11102-016-0761-y.
36. Webb S.M., Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):106–111. doi: 10.1159/000375451.
37. Gatto F., Campana C., Cocchiara F., Corica G., Albertelli M., Boschetti M. et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):365–381. doi: 10.1007/s11154-019-09506-y.
38. Giustina A., Chanson P., Kleinberg D., Bronstein M.D., Clemmons D.R., Klibanski A. et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243–248. doi: 10.1038/nrendo.2014.21.
39. Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1682. doi: 10.3390/ijms21051682.
40. Bevan J.S. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1856–1865. doi: 10.1210/jc.2004-1093.
41. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., Flanagan D., Tabarin A., Prévost G. et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1282–1290. doi: 10.1210/jc.2013-3318.
42. Dogadin S.A., Dudina M.A., Lobyntseva L.A. The treatment of acromegaly with long-acting octreotide: the effective control of disease activity and decrease of the tumour volume. *Problemy Ehndokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2012;58(4):3–7. (In Russ.) doi: 10.14341/probl20125843-7.
43. Dreval A.V., Ilovayskaya I.A., Pokramovich Yu.G., Stashuk G.A., Abramenko A.S., Tishenina R.S. Change of volume somatotropinoma in patients received Octreotide-depot. *Problemy Ehndokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):12–16. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201460412-16.
44. Anciferov M.B., Pronin V.S., Alekseeva T.M., Dorofeeva L.G. Experience of maintenance of moscow register of patients with acromegaly: potentials for the solution of various therapeutic problems. *Farmateka*. 2013;(16):42–47. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/12676>.
45. Bova E., Tkachenko E., Zhitin P. Acromegaly: diagnostic and treatment in growth in the Rostov Region. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia*. 2019;1(65):27–30. (In Russ.).
46. Shagun O.V., Khamnueva L.Yu., Andreeva L.S., Zudaev V.P. The analysis of the register of patients with acromegaly in Irkutsk region. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (g. Tomsk) = Siberian Medicine Journal (Tomsk)*. 2011;26(4–2):53–56. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17364926>.
47. Ilovaiskaya I.A., Molivosbvova N.N., Marova Y.I., Dzeranova L.K., Arapova S.D., Astafeyeva L.I. et al. Drug treatment for acromegaly: results of long-term use of Sandostatin LAR. *Problemy Ehndokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2006;52(4):34–38. (In Russ.) doi: 10.14341/probl200652434-38.
48. Anciferov M.B., Pronin E.V., Alekseeva T.M., Pronin V.S. Predictors of the effectiveness of drug therapy of acromegaly (according to the Moscow register). *Farmateka*. 2020;27(4):50–56. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2020.4.50-56.
49. Murray R.D., Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2957–2968. doi: 10.1210/jc.2008-0027.
50. Freda P.U., Katznelson L., van der Lely A.J., Reyes C.M., Zhao S., Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4465–4473. doi: 10.1210/jc.2005-0260.
51. Gurel M.H., Han Y., Stevens A.L., Furtado A., Cox D. Treatment adherence and persistence with long-acting somatostatin analog therapy for the treatment of acromegaly: a retrospective analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):22. doi: 10.1186/s40360-017-0124-y.
52. Adelman D., Truong Thanh X.M., Feuilly M., Houchard A., Cella D. Evaluation of Nurse Preferences Between the Lanreotide Autogel New Syringe and the Octreotide Long-Acting Release Syringe: An International Simulated-Use Study (PRESTO). *Adv Ther*. 2020;37(4):1608–1619. doi: 10.1007/s12325-020-01255-8.
53. Bevan J.S., Newell-Price J., Wass J.A., Atkin S.L., Bouloux P.M., Chapman J. et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(3):343–349. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03044.x.
54. Salvatori R., Nachtigall L.B., Cook D.M., Bonert V., Molitch M.E., Blethen S., Chang S. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly. *Pituitary*. 2010;13(2):115–122. doi: 10.1007/s11102-009-0207-x.
55. Witek P., Mucha S., Ruchala M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide Autogel treatment in acromegaly. *Endokrynol Pol*. 2016;67(6):572–579. doi: 10.5603/ep.2016.0066.
56. Salvatori R., Woodmansee W.W., Molitch M., Gordon M.B., Lomax K.G. Lanreotide extended-release aqueous-gel formulation, injected by patient, partner or healthcare provider in patients with acromegaly in the United States: 1-year data from the SODA registry. *Pituitary*. 2014;17(1):13–21. doi: 10.1007/s11102-012-0460-2.
57. Plunkett C., Barkan A.L. The care continuum in acromegaly: how patients, nurses, and physicians can collaborate for successful treatment experiences. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1093–1099. doi: 10.2147/PPA.S84887.
58. Kunzler L.S., Naves L.A., Casulari L.A. Cognitive-behavioral therapy improves the quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary*. 2018;21(3):323–333. doi: 10.1007/s11102-018-0887-1.
59. Conn V.S., Ruppar T.M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2017;99:269–276. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.03.008.

Информация об авторе:

Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; irena.ilov@yandex.ru

Information about the author:

Irena A. Ilovayskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Lead Research Associate, Department of Therapeutic Endocrinology, Professor of Special Endocrinology Module, Department of Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; irena.ilov@yandex.ru

Клиническое наблюдение пациентки с вариантами генов TMEM127 и EGLN1, феохромоцитомой и опухолью поджелудочной железы

М.Ю. Юкина✉, endo-yukina@yandex.ru, В.Р. Мустафина, Е.В. Васильев, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич

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

Резюме

Феохромоцитома/параганглиома – нейроэндокринная опухоль из хромоаффинных и нехромоаффинных клеток вегетативной нервной системы, в большинстве случаев локализуемая в мозговом слое надпочечника. Ее развитие нередко ассоциировано с генетической предрасположенностью. Более 30% взрослых пациентов имеет генетически детерминированную ФХЦ/ПГ. В последнее десятилетие найдено множество генов, предрасполагающих к манифестации ФХЦ/ПГ: RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, SDHA, SDHAF2, TMEM127, MAX, KIF1B β , PHD2, EGLN1, FH, H-RAS, IDH, SLC25A11, MDH2. Мутация генов-онкосупрессоров TMEM127 и EGLN1, регулирующих уровень факторов, индуцируемых гипоксией HIF, у пациентов с ФХЦ/ПГ встречается крайне редко, а в сочетании с опухолью поджелудочной железы не описана вовсе. На сегодняшний день сведения о клинических проявлениях мутаций данных генов ограничены. Накопление клинических данных о пациентах с выявленными генетическими изменениями важно для прогнозирования течения заболевания, уточнения злокачественного потенциала и стратификации риска развития коморбидной патологии. Мы представляем клинический случай 62-летней пациентки с ФХЦ/ПГ и опухолью поджелудочной железы, у которой обнаружена ранее не описанная комбинация вариантов гена TMEM127 c.99G > A (p.S33S) и EGLN1 c.515C > T (p.A172V).

Ключевые слова: TMEM127, EGLN1, HIF, феохромоцитома, параганглиома, опухоль поджелудочной железы

Для цитирования: Юкина М.Ю., Мустафина В.Р., Васильев Е.В., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. Клиническое наблюдение пациентки с вариантами генов TMEM127 и EGLN1, феохромоцитомой и опухолью поджелудочной железы. *Медицинский совет*. 2021;(7):150–154. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-150-154.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observation of a patient with TMEM127 and EGLN1 gene variants, pheochromocytoma and pancreatic tumor

Marina Yu. Yukina✉, endo-yukina@yandex.ru, Violetta R. Mustafina, Evgeny V. Vasilyev, Ekaterina A. Troshina, Nadezhda M. Platonova, Dmitry G. Beltsevich

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

Abstract

Pheochromocytoma/paraganglioma is a neuroendocrine tumor of chromaffin and nonchromaffin cells of the autonomic nervous system, in most cases localized in the medullary layer of the adrenal gland. Its development is often associated with genetic predisposition. More than 30% of adult patients have genetically determined PCC/PG. In the last decade, many genes predisposing to the manifestation of PCC/PG have been found: RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, SDHA, SDHAF2, TMEM127, MAX, KIF1B β , PHD2, EGLN1, FH, H-RAS, IDH, SLC25A11, MDH2. Mutation of the oncosuppressor genes TMEM127 and EGLN1, which regulate the level of factors induced by HIF hypoxia, is extremely rare in patients with PCC/PG, and has not been described at all in combination with pancreatic tumor. To date, data on the clinical manifestations of these gene mutations are limited. Accumulating clinical data on patients with identified genetic alterations is important for predicting the course of the disease, clarifying the malignant potential and stratifying the risk of developing comorbid pathology. We present the clinical case of a 62-year-old patient with PCC/PG and pancreatic tumor in whom a previously undescribed combination of TMEM127 c.99G > A (p.S33S) and EGLN1 c.515C > T (p.A172V) gene variants was found.

Keywords: TMEM127, EGLN1, HIF, pheochromocytoma, paraganglioma, pancreatic tumor

For citation: Yukina M.Yu., Mustafina V.R., Vasilyev E.V., Troshina E.A., Platonova N.M., Beltsevich D.G. Clinical observation of a patient with TMEM127 and EGLN1 gene variants, pheochromocytoma and pancreatic tumor. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):150–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-150-154.

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

ВВЕДЕНИЕ

Феохромоцитома/параганглиома (ФХЦ/ПГ) — нейро-эндокринная опухоль из хромоаффинных и нехромоаффинных клеток вегетативной нервной системы, в большинстве случаев локализуемая в мозговом слое надпочечника и синтезирующая катехоламины. ФХЦ/ПГ встречаются редко, по некоторым данным, обнаруживаются у одного больного на 100 000 населения [1]. Наиболее распространенными симптомами ФХЦ/ПГ являются артериальная гипертензия, головная боль, потливость, тахикардия, тремор. Они часто возникают пароксизмально, однако гипертензия может носить и персистирующий характер. ФХЦ/ПГ ассоциирована с высокими кардиоваскулярными рисками (острые ишемии сердца и головного мозга, нарушения ритма, разрыв аневризмы), которые определяют необходимость своевременной диагностики и предоперационной фармакологической подготовки.

До сих пор этиология и патогенез развития ФХЦ/ПГ изучены недостаточно подробно. Полагается, что мутация в некоторых специфичных генах приводит к развитию онкологического процесса. При этом мутации могут быть герминальными (наследственными), например при болезни фон Гиппеля — Линдау или синдроме МЭН 2-го типа, а могут быть соматическими, возникающими случайно и только локально.

Вследствие большого разнообразия генов, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГ, в последнее время все чаще используется клинически ориентированное генетическое тестирование для диагностики конкретной мутации. Однако по некоторым новым генам все еще продолжает накапливаться клиническая информация, поэтому особенно актуально тщательное изучение этих редких случаев. В связи с этим представляем клинический случай пациентки с ФХЦ/ПГ и опухолью поджелудочной железы, ассоциированной с ранее не описанной в мире комбинацией вариантов TMEM127 и EGLN1.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Л., 61 год, в январе 2019 г. поступила в НИИЦ эндокринологии с жалобами на повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., общую слабость и слабость в нижних конечностях, неустойчивый стул. При осмотре пациентки значимых нарушений не выявлено.

Из анамнеза известно, что артериальная гипертензия с кризовым течением (максимально до 200/110 мм рт. ст.), не поддающаяся медикаментозному лечению, беспокоила пациентку с 45 лет (с 2002 г.). С 2007 г. впервые отмечено повышение глюкозы в венозной крови до 8 ммоль/л, на фоне приема метформина 1500 мг/сут достигалась компенсация углеводного обмена (HbA1c 6,0%). С 2009 г. пациентка отметила учащение гипертонических кризов в сочетании с выраженной головной болью, страхом упасть в обморок, «мельканием мушек перед глазами», требовавшими госпитализации или самопроизвольно купирующимися на фоне принятия горизонтального положения, длительностью от 15 мин до часа. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено гипозохогенное образование левого надпочечника с ровными конту-

рами 3,9 × 3,7 × 3,7 см. Учитывая данные лабораторного обследования (результаты не предоставлены), диагностирована феохромоцитома, пациентке в дополнение к комбинированной гипотензивной терапии (Амлодипин, Карведилол, Периндоприл) добавлен Доксазозин 4 мг/сут с положительным эффектом. Рекомендовано оперативное лечение, от которого пациентка отказалась.

Состояние пациентки в течение последующих лет без значимых изменений, несмотря на увеличение дозы Доксазозина до 16 мг/сут. При обследовании в августе 2017 г. проведена МСКТ с контрастным усилением — подтверждено наличие объемного образования левого надпочечника 4,5 см в диаметре, неоднородной структуры, нативная плотность от 20 до 30 ед. Н, амплитудный захват контраста до 158, задержка в фазу вымывания; в паренхиме головки и хвоста поджелудочной железы определяются кальцинаты до 2,3 мм. По данным ПЭТ-КТ: подтверждено наличие гиперметаболического образования (SUV 4.2) в левом надпочечнике, в щитовидной железе отмечается диффузное накопление РФП (гиперметаболический процесс) и метаболически активный процесс в пилорическом отделе желудка. В суточной моче норметанефрин — 2 578 мкг (при норме лаборатории менее 445), метанефрин — 435 мкг (при норме лаборатории менее 312). Первичный гиперкортицизм и гиперальдостеронизм исключены. После проведения предоперационной фармакотерапевтической коррекции (увеличена доза Доксазозина до 32 мг и Карведилола до 37,5 мг/сут) в феврале 2018 г. проведена эндоскопическая ретроперитонеальная адреналэктомия слева. По данным морфологического исследования — картина феохромоцитомы солидно-альвеолярного строения из крупных хромоаффинных клеток; в опухоли отмечается большое количество сосудов, кровоизлияний, очаги дегенеративных изменений; отмечается атрофия в прилежащем к опухоли корковом слое надпочечника. В послеоперационном периоде отменен Доксазозин, уменьшена доза других гипотензивных препаратов. По данным ПГТТ нарушений не выявлено, HbA1c 6,1%, метформин отменен.

Из сопутствующей патологии у пациентки ранее диагностированы: гипотиреоз вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита, по поводу которого принимает левотироксин натрия в дозе 50 мкг, и многоузловой левосторонний коллоидный зоб; гиперхолестеринемия, распространенный атеросклероз (максимальный стеноз до 70% в проксимальном отделе правой наружной сонной артерии); неалкогольная жировая болезнь печени; полипоз желчного пузыря; кисты и микролиты почек; киста яичника; дивертикулез толстой кишки; левосторонний коксартроз; гиперурикемия; открытоугольная глаукома правого глаза.

В ходе последней госпитализации в НИИЦ эндокринологии в январе 2019 г. по данным анализа суточной мочи выявлено повышение уровня норметанефрина до 566 мкг/сут (35–445 мкг/сут). Выполнена МРТ органов брюшной полости, заподозрена гиперплазия правого надпочечника. По данным КТ с контрастированием форма и размеры правого надпочечника не изменены, но по контуру ножки диафрагмы слева визуализируется мягкоткан-

ная структура вытянутой формы, размерами 18,5 x 5 мм, плотностью по фазам: нативной/артериальной/венозной/отсроченной – 30/55/89/90 ед. Н. По результатам обследования нельзя исключить рецидив феохромоцитомы. Учитывая повышение АД, к терапии добавлен Доксазозин по 1 мг утром и вечером с положительным эффектом. Рекомендовано наблюдение.

Проведены лабораторные анализы: в общеклиническом анализе крови обнаружен незначительный тромбоцитоз ($384 \cdot 10^9$ кл/л), остальные показатели без патологии; HbA1c 5,6%.

При проведении УЗИ щитовидной железы обнаружены признаки левостороннего многоузлового зоба объемом 15,1 см³. По данным пункционной биопсии – доброкачественное образование в соответствии с критериями классификации Bethesda II. В анализе крови: ТТГ – 4,5 мМЕ/л, кальцитонин – менее 1 нг/мл.

Выполнена ЭГДС, выявлены формирующиеся полипы свода и тела желудка. Рекомендовано динамическое наблюдение.

При проведении МРТ брюшной полости также выявлено объемное образование тела поджелудочной железы овоидной формы, с четкими контурами, наиболее вероятно, нейроэндокринной природы. Локализация образования подтверждена УЗИ и МСКТ с контрастированием: гипervasкулярное образование тела, ближе к переднему контуру (деформируя его), с кальцинатами 22,6 x 16,5 x 20,3 мм, плотностью до 44 ед. Н. Парапанкреатические л/у не увеличены. При сравнении с МСКТ с контрастированием от 10.08.2017 г. без существенной динамики по размерам. В анализе крови выявлено повышение уровня гастрина (519 пг/мл). Хромогранин А, РЭА, АФП, бета-ХГЧ (инсулин), С-пептид, глюкоза – в норме. Гипогликемии у пациентки по данным непрерывного мониторингирования гликемии в интерстициальной жидкости не зафиксированы. Рекомендовано динамическое наблюдение.

С учетом наличия ФХЦ/ПГ и образования поджелудочной железы заподозрена генетическая причина заболевания, в частности болезнь фон Гиппеля – Линдау. При уточнении семейного анамнеза данных за опухолевую патологию нет, дети здоровы. Однако известно, что отец пациентки скончался в возрасте 63 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. Пациентке проведено секвенирование таргетной NGS-панели по технологии NimbleGen (SeqCap EZ Prime Choice Library) на платформе Illumina MiSeq. Исследованы гены: EGLN1, EGLN2, EPAS1, FH, H3F3A, HRAS, KIF1B, MAX, MDH2, MERTK, MET, NF1, RET, SDHA, SDHA2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, VHL.

В гене TMEM127 в экзоне 2 выявлена синонимичная замена с.99G > A, p.S33S (rs746237736). В базе данных аллельных вариантов человека gnomAD Exomes v.2.11 замена с.99G > A имеет крайне низкую частоту встречаемости ($f = 0,00000607$) и представлена лишь двумя гетерозиготными случаями. В соответствии с системой оценки патогенности нуклеотидных вариантов, рекомендованной Американским обществом медицинской генетики (American College of Medical Genetics, ACMG) [2], по совокупности критериев патогенности (BP4, BP7, PM2) замену с.99G > A (p.S33S) следует отнести к вероятно доброкачественной.

Синонимичные однонуклеотидные замены, как правило, представляют собой трансляционно нейтральные полиморфизмы (молчащие мутации), однако в некоторых случаях они могут оказаться патогенными, например, за счет влияния на стабильность и вторичную структуру мРНК, активации криптических или создания новых сайтов сплайсинга, нарушения регуляторных элементов сплайсинга SRE (splicing regulatory elements) или сайтов связывания регуляторных белков [3].

В гене EGLN1 (NM_022051.3) в экзоне 1 выявлена однонуклеотидная замена с.515C > T, p.A172V (rs777466821), приводящая к замене аминокислоты аланина на валин в 172-м кодоне. В базе данных gnomAD Exomes v.2.11 этот вариант представлен пятью случаями, в т. ч. одним гомозиготным, с аллельной частотой $f = 0,0000213$. Согласно критериям патогенности ACMG (BS2, BP1, BP4) вариант с.515C > T расценен как вероятно доброкачественный.

В мае 2020 г. состояние пациентки удовлетворительное, жалобы не предъявляла, АД медикаментозно стабилизировано. Проведена МСКТ с контрастированием: в области головки поджелудочной железы определяется единичный кальцинат диаметром до 3 мм. По вентральной поверхности тела поджелудочной железы определяется образование с ровными четкими контурами, овоидной формы 14 x 21 x 12 мм, плотностью 47/112/99/67 HU в нативную/артериальную/венозную/отсроченную фазы контрастного усиления соответственно, деформирующее передний контур железы. Расположение, форма и размеры правого надпочечника не изменены, толщина тела и ножек до 4 мм. По сравнению с МСКТ от 19.11.2019 г. – состояние без существенной динамики. Продолжено динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ФХЦ/ПГ связывают как с герминальными, так и соматическими мутациями. Мутации в более чем 19 генах ассоциированы с развитием опухолевого процесса, при этом не менее 12 относятся к наследственным синдромам.

Гены, ассоциированные с развитием опухолевого процесса, можно разделить на две группы. В группу 1 входят гены, включенные в реализацию ответной реакции на гипоксию, а в группу 2 – ответственные за активацию киназного рецептора. Соответственно, патогенез опухолевого процесса может развиваться в одном из двух основных направлений – через псевдогипоксический путь или через гиперактивацию тирозинкиназы [1, 4].

Кроме того, группу 1 можно условно разделить на две подгруппы генов:

■ 1а – входят гены, которые кодируют ферменты цикла Кребса: (SDHx: SDHA, SDHB, SDHC, SDHD), сукцинатдегидрогеназа (SDHA2), фумаратгидратаза (FH), малатдегидрогеназа 2 (MDH2) и изоцитратдегидрогеназа (IDH).

■ 1b – состоит из гена-супрессора опухоли фон Гиппеля – Линдау (VHL), гена, кодирующего фактор транскрипции, участвующий в индукции генов, регулируемых гипоксией (EPAS1/HIF2A), генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в образовании факторов, индуцируемых гипоксией: 1 (EGLN1/PHD2) и 2 (EGLN2/PHD1).

В условиях достаточного потребления кислорода происходит кислородозависимое гидроксигирование альфа-субъединицы фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) по двум остаткам пролина с помощью пролил-гидроксилаз (PHDs). Существует три различные формы альфа-субъединицы: HIF1- α , HIF2- α , HIF3- α . Фактор, индуцируемый гипоксией, в активной форме состоит из двух субъединиц: стабильной β -субъединицы и регулируемой α -субъединицы. Реакция гидроксигирования α -субъединицы позволяет белку Гиппеля – Линдау (pVHL) опознать HIF- α для последующего убиквитирования и протеосомальной деградации. Поэтому в условиях достаточного потребления кислорода альфа-единица постоянно разрушается. Однако в условиях гипоксии, а также вследствие мутаций генов, участвующих в процессе деактивации HIF- α , по той или иной причине не происходит протеосомальной деградации субъединицы α , вследствие чего происходит стабилизация HIF посредством связывания HIF- α с HIF- β , что ведет к транскрипции генов, участвующих в ангиогенезе, гликолизе и клеточном росте. Таким образом, мутации в генах, ассоциированных с функцией белков VHL, PHDs и HIF, могут активировать HIF даже при условии достаточного потребления кислорода, что ведет к феномену псевдогипоксии. Развивающиеся опухоли, как правило, содержат большое количество сосудов, а также экспрессируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецепторы к нему (rVEGF).

Прол-4-гидроксилаза (PHD) – фермент класса оксидоредуктаз, который катализирует конвертирование α -кетоглутарата в сукцинат, а также гидроксигирование в положении 4 двух остатков пролина, располагающихся в кислород-зависимом домене деградации HIF- α ; Fe²⁺- и O₂-зависимым путем. Гидроксигирование HIF- α необходимо для его последующего распознавания белком фон Гиппеля – Линдау и деактивацией. Семейство PHD состоит из PHD1, PHD2, PHD3. PHD2, кодируемый геном EGLN1, наиболее чувствителен к уровню кислорода, вследствие чего является ключевым регулятором уровней HIF- α [5]. Нарушение PHD2-pVHL-HIF2 α -зависимого процесса, соответственно, ведет к псевдогипоксии, вследствие которой вероятно развитие таких состояний, как полицитемия и ФХЦ/ПГ.

Впервые мутация в гене EGLN1 описана у пациентов с семейной полицитемией и повышенным уровнем эритропоэтина [6]. В дальнейшем C. Ladroue et al. [5] представили случай пациента с полицитемией, у которого впоследствии была обнаружена рецидивирующая параганглиома, пациент оказался носителем герминальной гетерозиготной мутации EGLN1 в крайне стабильном остатке H374R, который участвует в связывании ионов Fe²⁺ с молекулой PHD2. Обнаруженная мутация H374R может быть причиной нестабильности и потери активности PHD2, приводящей к активации HIF2- α . Такой тип развития мутаций схож с развитием болезни фон Гиппеля – Линдау 2-го типа.

Однако некоторые мутации EGLN1 (усекающие мутации), как, например, в R398X, также ассоциированы с развитием полицитемией, но с низким риском возникновения опухолей, что и наблюдалось при болезни фон Гиппеля – Линдау 1-го типа [6]. Таким образом, мутации

в гене *EGLN1*, так же как и мутации в гене *VHL*, могут по-разному клинически проявляться.

Ген TMEM127 кодирует высококонсервативный белок длиной 238 аминокислот, локализуется преимущественно в мембранах эндолизосом, экспрессируется во всех тканях и, как полагают, относится к генам-супрессорам опухолевого роста. Детальные механизмы функционирования и регуляции белка TMEM127 не изучены, однако показана его роль как негативного регулятора mTOR-сигнального пути [7].

В недавнем исследовании на 990 пациентах с ФХЦ/ПГ скрининг выявил потенциально патогенные мутации TMEM127 только у 20 пациентов (2%), 5 из которых имели семейный анамнез ФХЦ/ПГ. В 30% случаев ФХЦ/ПГ двусторонняя [8]. В другом исследовании 151 члена семьи в шести поколениях с герминальной мутацией TMEM127 средний возраст манифестации ФХЦ/ПГ составил 43 года, а кумулятивная пенетрантность составила 0% в период 0–20 лет, 3% – в 21–30 лет, 15% – в 31–40 лет, 24% – в 41–50 лет и 32% – в 51–65 лет [9]. Эти исследования показывают, что пенетрантность наследственной ФХЦ/ПГ при мутации в TMEM127 относительно низкая.

В исследовании B. Bausch et al. мутация TMEM127 выявлена у 29 участников из 79 (58 пациентов с ФХЦ/ПГ и 21 родственник). Семейный анамнез выявлен в 10%, множественная – в 39%, надпочечниковая – в 74%, двусторонняя – в 39% и злокачественная ФХЦ/ПГ – в 10% случаев. Кроме того, у 25% пациентов также наблюдались другие, в т. ч. злокачественные, новообразования: рак толстой кишки, острый миелоидный лейкоз, аденокарцинома поджелудочной железы, злокачественная меланома и аденома паращитовидной железы [10]. Описан случай сочетания с соматотропиномой гипофиза [11]. В представленном клиническом случае мы наблюдаем пациентку с феохромоцитомой преимущественно нормотанефринового типа секреции и опухолью поджелудочной железы. Однако полицитемии у пациентки не отмечалось, за исключением незначительного повышения тромбоцитов. Поскольку вариант гена EGLN1 уже описан как вероятно доброкачественный, по всей видимости, патогенное влияние на развитие заболевания было оказано именно вариантом гена TMEM127 или комбинацией выявленных генетических изменений. Множественный опухолевый процесс в высокой степени предполагает наследственную природу заболевания у пациентки. Отягощенный семейный анамнез по отцу, мы считаем, почти исключает мутацию *de novo*. Кроме того, наличие многоузловой зоба, полипоза желудка и желчного пузыря, кист почек и яичника также может свидетельствовать о генерализованном, генетически обусловленном, пролиферативном процессе. Безусловно, пациентка требует дальнейшего наблюдения и регулярного обследования, а патогенность мутаций – экспериментальной проверки. При подтверждении гипотезы о повреждающем варианте гена – обследование членов семьи первой степени родства.

Хотелось бы также отметить, что у пациентки заболевание манифестировало после 45 лет, что, согласно мнению большинства экспертов [12], не характерно для наследственного варианта феохромоцитомы. В эпоху стремительного развития молекулярной диагностики и все более активного

выявления генетической природы опухолей, вероятно, следует рассмотреть повышение этого возрастного порога для генетического обследования, например, до 45 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что EGLN1 и TMEM127 являются генами-кандидатами, ответственными за развитие ФХЦ/ПГ. Однако клинических описаний таких случаев крайне мало, а комбинации выявленных генетических нарушений и вовсе не зарегистрированы. Отсутствие информации затрудняет тактику ведения как самих пациентов, так и их бессимптомных родственников – носителей мутации. Предсказать точный прогноз заболевания в настоящее время невозможно.

Особенностями представленного клинического случая является как впервые выявленная комбинация генетических нарушений, ответственных за формирование ФХЦ/ПГ, так и ее клиническое представление: наличие у пациентки опухоли поджелудочной железы, многоузловой зоба, полипоза желудка и желчного пузыря, кист почек и яичника, отсутствие эритроцитоза. Кроме того, относительно поздний возраст манифестации заболевания (после 45 лет) может также являться характерной особенностью данной наследственной патологии.



Поступила / Received 20.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021

Принята в печать / Accepted 10.02.2021

Список литературы / References

1. Mercado-Asis L.B., Wolf K.I., Jochmanova I., Taieb D. Pheochromocytoma: a genetic and diagnostic update. *Endocr Pract.* 2018;24(1):78–90. doi: 10.4158/EP-2017-0057.
2. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–423. doi: 10.1038/gim.2015.30.
3. Shabalina S.A., Spiridonov N.A., Kashina A. Sounds of silence: synonymous nucleotides as a key to biological regulation and complexity. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(4):2073–2094. doi: 10.1093/nar/gks1205.
4. Amorim-Pires D., Peixoto J., Lima J. Hypoxia Pathway Mutations in Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Cytogenet Genome Res.* 2016;150(3–4):227–241. doi: 10.1159/000457479.
5. Ladrone C., Carcenac R., Leporrier M., Gad S., Le Hello C., Galateau-Salle F. et al. PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2685–2692. doi: 10.1056/NEJMoa0806277.
6. Ladrone C., Hoogewijs D., Gad S., Carcenac R., Storti F., Barrois M. et al. Distinct deregulation of the hypoxia inducible factor by PHD2 mutants identified in germline DNA of patients with polycythemia. *Haematologica.* 2012;97(1):9–14. doi: 10.3324/haematol.2011.044644.
7. Qin Y., Yao L., King E.E., Buddavarapu K., Lenci R.E., Chocron E.S. et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2010;42(3):229–233. doi: 10.1038/ng.533.
8. Yao L., Schiavi F., Cascon A., Qin Y., Inglada-Pérez L., King E.E. et al. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA.* 2010;304(23):2611–2619. doi: 10.1001/jama.2010.1830.
9. Toledo S.P.A., Lourenço D.M. Jr., Sekiya T., Lucon A.M., Baena M.E.S., Castro C.C. et al. Penetrance and clinical features of pheochromocytoma in a six-generation family carrying a germline TMEM127 mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):308–318. doi: 10.1210/jc.2014-2473.
10. Bausch B., Schiavi F., Ni Y., Welander J., Patocs A., Ngeow J. et al. Clinical Characterization of the Pheochromocytoma and Paraganglioma Susceptibility Genes SDHA, TMEM127, MAX, and SDHAF2 for Gene-Informed Prevention. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1204–1212. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0223.
11. Stütz B., Korbonits M., Kothbauer K., Müller W., Fischli S. Identification of a TMEM127 variant in a patient with paraganglioma and acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020(1). doi: 10.1530/EDM-20-0119.
12. Lenders J.W., Duh Q.Y., Eisenhofer G., Gimenez-Roqueplo A.P., Grebe S.K.G., Murad M.H. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.

Информация об авторах:

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0002-8771-8300; endo-yukina@yandex.ru

Мустафина Виолетта Рафаэлевна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0003-4298-0329; violetta-mustafi@mail.ru

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0003-1107-362X; vas-evg@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Института клинической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0002-8520-8702; troshina@inbox.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н., заведующая отделом терапевтической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0001-6388-1544; doc-platonova@inbox.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0001-7098-4584; beltsevich@rambler.ru

Information about the authors:

Marina Yu. Yukina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0002-8771-8300; endo-yukina@yandex.ru

Violetta R. Mustafina, Resident, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0003-4298-0329; violetta-mustafi@mail.ru

Evgeny V. Vasilyev, Cand. Sci. (Bio.), Leading Researcher of the Laboratory of Genetics of Monogenic Endocrine Diseases, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0003-1107-362X; vas-evg@yandex.ru

Ekaterina A. Troshina, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Center – Director of the Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0002-8520-8702; troshina@inbox.ru

Nadezhda M. Platonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0001-6388-1544; doc-platonova@inbox.ru

Dmitry G. Beltsevich, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Surgery, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0001-7098-4584; beltsevich@rambler.ru

Влияние лираглутида 3,0 мг на характеристики пищевого поведения у пациентов с алиментарным ожирением

О.В. Логвинова✉, ORCID: 0000-0002-6862-7323, dr.logvinova@yandex.ru

Е.А. Трошина, ORCID: 0000-0002-8520-8702, troshina@inbox.ru

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

Резюме

Введение. Одной из задач снижения массы тела при ожирении являются предотвращение развития и улучшение течения метаболических нарушений, сопряженных с ним. Важным для поддержания результатов лечения предстает изменение пищевого поведения.

Цель. Изучить влияние лираглутида 3,0 мг на динамику метаболических показателей и пищевого поведения у пациентов с ожирением.

Материалы и методы. В исследование были включены 42 пациента с ожирением, у которых были оценены антропометрические параметры, метаболические показатели и характеристики пищевого поведения с помощью the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Пациенты были разделены на 2 группы, одна из которых в течение 3 мес. получала лираглутид в сочетании с коррекцией образа жизни. Другой группе была рекомендована только коррекция образа жизни. Через 3 мес. участники были повторно обследованы.

Результаты и обсуждение. В группе лечения лираглутидом кроме значимого снижения массы тела, ИМТ и окружности талии отмечалась статистическая тенденция к снижению уровня глюкозы, инсулина и индекса HOMA-IR. При сравнении динамики параметров между группами дельты массы тела, ИМТ и глюкозы в группе лираглутида достоверно превосходили показатели в группе коррекции образа жизни. При оценке пищевого поведения через 3 мес. лечения статистически значимых различий с исходной выраженностью ограничительного, эмоционального и/или экстерналистического типов в обеих группах, несмотря на более выраженное снижение массы тела в группе лираглутида, между группами выявлено не было.

Выводы. Трех месяцев изолированной коррекции образа жизни и/или ее сочетания с лираглутидом недостаточно для стойкого изменения характеристик пищевого поведения. Однако учитывая, что ожирение является хроническим рецидивирующим заболеванием, необходимость коррекции пищевого поведения остается актуальной для предотвращения рецидивов. Это обосновывает важность более длительного вмешательства при ожирении, в т. ч. и медикаментозной терапии.

Ключевые слова: агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, снижение массы тела, лептин, голландский опросник пищевого поведения, коррекция образа жизни

Благодарности: подготовка и публикация рукописи проведены в рамках работы по государственному заданию «Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик». Регистрационный номер НИОКТР АААА-А20-120011790162-0.

Для цитирования: Логвинова О.В., Трошина Е.А. Влияние лираглутида 3,0 мг на характеристики пищевого поведения у пациентов с алиментарным ожирением. *Медицинский совет.* 2021;(7):156–164. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-156-164.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of liraglutide 3.0 mg on eating behavior in patients with obesity

Oksana V. Logvinova✉, ORCID: 0000-0002-6862-7323, dr.logvinova@yandex.ru

Ekaterina A. Troshina, ORCID: 0000-0002-8520-8702, troshina@inbox.ru

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

Abstract

Introduction. One of the objectives of weight loss in obesity is to prevent metabolic disorders associated with it. An important component in the maintenance of the achieved results is a change of eating behavior.

Goal: to study the effect of liraglutide 3.0 mg on the dynamics of metabolic parameters and eating behavior in patients with obesity.

Materials and methods. The study enrolled 42 obese patients in whom anthropometric parameters, metabolic parameters, and eating behavior were assessed with Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Patients were divided into 2 groups, one of which received liraglutide 3.0 mg with lifestyle modification for 3 months. The other group was recommended to receive only lifestyle modification. The participants were re-examined after 3 months.

Results and discussion. in the liraglutide group in addition to a significant decrease in body weight, BMI and waist circumference, there was a statistical trend toward lower glucose, insulin and HOMA-IR levels. When comparing the dynamics of parameters

between the groups, Δ body weight, BMI and glucose in the liraglutide group were significantly superior. In reassessment of eating behavior after 3 months of treatment, no statistically significant differences were found with the initial severity of restrictive, emotional, and/or external types in both groups and, despite a more pronounced decrease in body weight in the liraglutide group, between them.

Conclusions: Three months of isolated lifestyle modification and/or its combination with liraglutide 3.0 mg is not sufficient to make a lasting change in eating behavior. However, considering that obesity is a chronic and relapsing disease, the need for eating behavior correction remains relevant to prevent disease recurrence. This substantiates the need for more long-term intervention in obesity, including drug therapy.

Keywords: glucagon-like peptide-1 agonist, weight loss, leptin, Dutch questionnaire, lifestyle modification

Acknowledgements: the manuscript was prepared and published as part of the State Assignment – Central and peripheral pathophysiological mechanisms of development of adipose tissue diseases, taking into account clinical and hormonal characteristics. Registration number NIOKTR AAAA-A20-120011790162-0.

For citation: Logvinova O.V., Troshina E.A. Effect of liraglutide 3.0 mg on eating behavior in patients with obesity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):156–164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-156-164.

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

ВВЕДЕНИЕ

Главными целями лечения ожирения являются снижение риска развития его осложнений и коморбидных заболеваний, а также улучшение качества жизни пациента [1–3]. В основе лечения алиментарного ожирения лежит воздействие на пищевое поведение (ПП) [4]. В случае если пациент имеет трудности в соблюдении рекомендаций по коррекции рациона и объема потребляемой пищи, а также когда их изолированной коррекции уже недостаточно для достижения клинически значимого снижения массы тела, показано применение фармакотерапии ожирения [5]. Фармакотерапия как изолированно, так и в сочетании с когнитивно-поведенческой психотерапией может быть рекомендована с целью достижения стойких изменений характеристик пищевого поведения, поскольку основной причиной рикошетного набора массы тела является отсутствие долгосрочных изменений в питании [6, 7].

На текущий момент на территории РФ для медикаментозной коррекции ожирения одобрены 3 препарата: орлистат, сибутрамин и лираглутид 3,0 мг [8].

В наиболее крупном исследовании, посвященном лираглутиду, – SCALE (the Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in Non-Diabetic and Diabetic Individuals) – с включением 3 731 пациента с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² либо с избыточной массой тела при ИМТ ≥ 27 кг/м² в сочетании с артериальной гипертензией и/или дислипидемией в дополнение к рекомендациям по коррекции образа жизни 2 487 пациентам был назначен лираглутид 3,0 мг и 1 244 пациентам – плацебо. Среди пациентов на лираглутиде снижение массы тела на 5% и более к 56-й нед. исследования достигли 63,2%, на 10% и более – 33,1% [9]. У пациентов без сахарного диабета (СД) 2-го типа снижение массы тела было более выраженным по сравнению с больными СД. За исключением данного факта, на момент завершения наблюдения не было выявлено, какие именно исход-

ные характеристики могут быть причиной недостаточного вес-снижающего эффекта препарата [10]. Параметры пищевого поведения по каким-либо опросникам в данном исследовании не оценивались.

Ряд проведенных исследований показал, что применение лираглутида у пациентов с ожирением ведет к достоверному улучшению качества жизни согласно шкале IWQOL-Lite (The Impact of Weight on Quality of Life-Lite) по сравнению с плацебо через один [11] и три года от старта терапии [12].

В работе S.A. de Boer et al., где проводилась оценка пищевого поведения по опроснику DEBQ (the Dutch Eating Behavior Questionnaire), наибольшего снижения массы тела на терапии лираглутидом достигли пациенты, имевшие ограничительный тип ПП [13]. Однако стоит отметить, что в указанном исследовании все пациенты имели СД 2-го типа и получали лираглутид в дозировке 1,2 либо 1,8 мг, тогда как в нашей работе СД являлся критерием исключения, а лираглутид использовался только в суточной дозе 3,0 мг.

Цель – изучить влияние лираглутида 3,0 мг на динамику метаболических показателей и выраженности нарушений пищевого поведения по голландскому опроснику DEBQ у пациентов с алиментарным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии

Критерии включения: алиментарное ожирение любой степени, возраст от 18 до 65 лет, подписание пациентом информированного согласия.

Критерии исключения: беременность; лактация; ожирение вторичного генеза; сахарный диабет любого типа; прием препаратов, влияющих на пищевое поведение; питание с резким ограничением калорийности рациона; психические заболевания; алкогольная и/или наркотическая зависимость; нарушение функции почек и/или печени средней и тяжелой степени; сердечная недостаточ-

ность III–IV функционального класса; парез желудка; воспалительные заболевания кишечника; медуллярный рак щитовидной железы, в т. ч. в семейном анамнезе пациента; синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа; отказ от участия в исследовании.

Дизайн исследования

Было проведено интервенционное одноцентровое проспективное контролируемое исследование. Набор пациентов осуществлялся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России («НМИЦ эндокринологии») с 2016 по 2018 г. Продолжительность наблюдения за каждым из участников составляла 3 мес. в группе контроля и 4 мес. – в группе, получавшей терапию лираглутидом (1 мес. на достижение терапевтической дозы + 3 мес. по 3,0 мг/сут).

Измерение антропометрических показателей включало оценку роста, веса, окружности талии (ОТ). ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин интерпретировалась как висцеральное ожирение [14]. Забор крови осуществлялся натощак утром в вакуумные пробирки. Оценивались уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (хЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (хЛПВП), триглицеридов (ТГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), мочевого кислоты, глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина (HbA1c), лептина, грелина. Лабораторные исследования проводились в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Биохимические исследования выполняли на автоматическом анализаторе Architect c8000, Abbott. Уровень инсулина определялся на анализаторе Cobas 6000, Roche. Индекс Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) рассчитывался как глюкоза (ммоль/л) $\times$ инсулин (мкЕ/мл) / 22,5. Его значение $< 2,7$ рассматривалось как норма. Исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) осуществлялось на анализаторе D10, BioRad Laboratories. Образцы сыворотки и плазмы для последующего определения уровней лептина и грелина замораживались в микропробирках при температуре -80°C . В микропробирки для определения уровня грелина после центрифугирования добавлялся консервант: 1 ммоль/л соляной кислоты в количестве 1/10 от объема плазмы. Уровни активного грелина исследовались методом иммуноферментного анализа с использованием набора Active Ghrelin ELISA Kit фирмы Scet, лептина – с использованием наборов Leptin ELISA от DBC Inc.

Обследование пациентов включало анкетирование с использованием голландского опросника пищевого поведения DEBQ [15]. В рамках данного опросника проводился скрининг на наличие у тестируемого нарушений ПП по ограничительному, эмоциогенному и/или экстеральному типу. Опросник состоит из 33 вопросов: 1–10-й вопросы оценивают выраженность ограничительного, 11–23-й – эмоциогенного и 24–33-й – экстерально-го ПП. Каждый вопрос имеет 5 вариантов ответа: «никог-

да», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто», которые эквивалентны 1–5 баллам соответственно. Вопрос № 31 оценивается по обратному принципу. Для подсчета результатов по каждой шкале ПП рассчитывается сумма баллов, затем получившуюся сумму делят на количество вопросов. Для лиц с ИМТ в пределах нормальных значений средние показатели ограничительного, эмоциогенного и экстерального ПП составляют 2,4, 1,8 и 2,7 балла соответственно. Если у испытуемого значение получалось больше, чем приведенное ранее, это могло свидетельствовать о наличии у него нарушения ПП по указанному типу или о комбинации нескольких типов нарушения ПП.

После обследования пациенты были разделены на 2 группы: контрольная группа получила только рекомендации по коррекции рациона питания и физической активности (т. е. по коррекции образа жизни (КОЖ)), второй группе дополнительно был назначен лираглутид (КОЖ + лираглутид) [16].

Инъекции лираглутида осуществлялись пациентами самостоятельно в подкожную жировую клетчатку живота 1 р/сут по 0,6 мг в течение первой недели, а далее проводилась эскалация на 0,6 мг каждую неделю до достижения суточной дозы 3,0 мг. По прошествии 1 мес. с начала приема препарата больные осуществляли инъекции в дозе 3,0 мг в течение 3 мес. Лабораторные исследования и оценка антропометрических показателей проводились исходно, а затем через 4 мес. в основной и через 3 мес. в контрольной группах.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ данных

Обработку данных проводили в программах Excel 2016 (Microsoft, USA) и Statistica v. 13 (StatSoft, USA). Распределения количественных признаков представлены медианами (Me) и интерквартильными интервалами [Q1; Q3]. Сравнение количественных данных между группами проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни, внутри групп – критерия Вилкоксона. Для описания качественных признаков рассчитывали абсолютные и относительные частоты – n (%). Точный критерий Фишера применялся для сравнения качественных параметров в независимых выборках. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони [17]. После применения поправки значение p между рассчитанным и 0,05 интерпретировали как статистическую тенденцию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 42 пациента с алиментарным ожирением: 40,5% – с ожирением первой, 35,7% – второй и 23,8% – третьей степени. Ме ИМТ

● **Таблица 1.** Сравнение исходных признаков исследуемых групп до начала лечения
 ● **Table 1.** Comparison of baseline characteristics of the study groups before treatment

Показатель	Группа КОЖ (n = 20)	Группа КОЖ + лираглутид (n = 22)	p* (критерий Манна – Уитни)
Возраст, лет	40,00 [33,00; 48,50]	39,00 [37,00; 48,00]	0,696
Пол, м, п (%)	6 (30 %)	7 (32 %)	1,000**
Масса тела, кг	102,00 [89,00; 111,00]	104,35 [98,00; 124,50]	0,392
ИМТ, кг/м ²	35,09 [33,32; 38,33]	37,19 [33,18; 42,79]	0,358
ОТ, см	107,00 [99,75; 118,00]	110,00 [103,00; 121,50]	0,840
Глюкоза, ммоль/л	5,25 [4,84; 5,48]	5,44 [5,20; 5,67]	0,096
Инсулин, мкЕ/мл	14,79 [10,51; 18,34]	17,51 [12,00; 23,34]	0,209
НОМА-IR	3,41 [2,42; 4,56]	4,17 [2,78; 5,73]	0,245
HbA1c, %	5,50 [5,30; 5,80]	5,45 [5,20; 5,70]	0,562
ОХС, ммоль/л	5,17 [4,91; 5,97]	5,11 [4,40; 6,23]	0,632
хЛПНП, ммоль/л	3,24 [3,00; 4,05]	3,44 [2,77; 4,14]	0,929
хЛПВП, ммоль/л	1,23 [1,07; 1,60]	1,23 [0,95; 1,39]	0,632
ТГ, ммоль/л	1,14 [0,81; 1,74]	1,38 [0,83; 2,14]	0,358
АЛТ, Ед/л	26,00 [21,50; 41,00]	32,00 [20,00; 42,00]	0,821
АСТ, Ед/л	23,00 [19,00; 36,50]	21,00 [18,10; 24,00]	0,151
Мочевая кислота, мкмоль/л	356,81 [320,08; 411,62]	335,28 [290,00; 425,00]	0,488
Лептин, нг/мл	41,95 [31,09; 75,17]	66,49 [29,83; 108,12]	0,162
Грелин, фмоль/мл	6,42 [3,93; 8,23]	6,07 [3,41; 9,22]	0,497

* Пороговый $P_0 = 0,003$ (после применения поправки Бонферрони). ** Использован точный критерий Фишера.

составила 36,35 [33,26; 39,89] кг/м², Ме возраста – 39,00 [36,00; 48,00] лет. В группу КОЖ было включено 20 человек, в группу медикаментозной терапии – 22 человека. Все пациенты завершили протокол исследования. Исходно они были сопоставимы по всем исследуемым признакам: половозрастному составу, антропометрическим и метаболическим параметрам ($p > 0,003$, критерий Манна – Уитни) (табл. 1).

Далее в каждой из групп была начата терапия. При анализе результатов повторного визита они демонстрируют статистически значимое снижение ОТ, а также статистическую тенденцию к снижению массы тела и ИМТ на фоне изолированной коррекции образа жизни (табл. 2).

В группе КОЖ + лираглутид кроме достоверного снижения массы тела, ИМТ и окружности талии отмечалась статистическая тенденция к снижению уровня глюкозы ($p = 0,02$, критерий Вилкоксона), инсулина ($p = 0,02$, критерий Вилкоксона) и индекса НОМА-IR ($p = 0,009$, критерий Вилкоксона) (табл. 3).

На терапии, включающей лираглутид, выявлено статистически значимое снижение уровня лептина ($p = 0,006$, критерий Вилкоксона), при этом изменений в уровне грелина не было ($p = 0,12$, критерий Вилкоксона).

При сравнении динамики параметров между группами установлено, что Δ массы тела, Δ ИМТ и Δ глюкозы в груп-

пе КОЖ + лираглутид достоверно превосходили аналогичные показатели в группе КОЖ ($p < 0,006$, критерий Манна – Уитни) (табл. 4). Также отмечена статистическая тенденция к различию между группами в динамике уровня лептина ($p = 0,008$, критерий Манна – Уитни) (табл. 4): в группе КОЖ через 3 мес. наблюдался его рост, а в группе комбинированной терапии – снижение. Интересной находкой корреляционного анализа явилось отсутствие статистически значимой взаимосвязи между динамикой массы тела и динамикой уровня лептина на лираглутиде ($p = 0,116$, коэффициент ранговой корреляции Спирмена), что может свидетельствовать о независимом от снижения веса воздействии лираглутида на чувствительность к лептину (т. е. коррекцию им лептинорезистентности).

Особенностью исследования является различие в сроках наблюдения между сравниваемыми группами: коррекция образа жизни осуществлялась в течение 3 мес., а КОЖ + терапия лираглутидом – 4 мес. В первый месяц лечения лираглутидом производилась эскалация дозы до терапевтической, в связи с чем оценка клинического эффекта была не ранее чем через 4 мес. от первой инъекции (т. е. спустя 3 мес. с момента применения 3,0 мг/сут). В то же время в период увеличения суточной дозы у части лиц могло отмечаться снижение веса. В связи с этим для пациентов из группы КОЖ величина динамических изме-

● **Таблица 2.** Изменение исследуемых показателей на фоне коррекции образа жизни

● **Table 2.** Changes in studied parameters against the background of lifestyle correction

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	p* (критерий Вилкоксона)
Масса тела, кг	102,00 [89,00; 111,00]	100,00 [86,50; 112,50]	0,006
ИМТ, кг/м ²	35,09 [33,32; 38,33]	34,49 [31,66; 37,68]	0,004
ОТ, см	107,00 [99,75; 118,00]	106,00 [97,25; 114,00]	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,25 [4,84; 5,48]	5,32 [4,88; 5,69]	0,06
Инсулин, мкЕ/мл	14,79 [10,51; 18,34]	13,72 [9,56; 17,86]	0,90
НОМА-IR	3,41 [2,42; 4,56]	3,42 [2,34; 4,21]	0,97
HbA1c, %	5,50 [5,30; 5,80]	5,60 [5,40; 5,70]	0,26
ОХС, ммоль/л	5,17 [4,91; 5,97]	5,04 [4,62; 5,98]	0,06
хЛПНП, ммоль/л	3,24 [3,00; 4,05]	3,27 [2,84; 4,22]	0,77
хЛПВП, ммоль/л	1,23 [1,07; 1,60]	1,26 [0,91; 1,52]	0,77
ТГ, ммоль/л	1,14 [0,81; 1,74]	1,19 [0,81; 1,66]	0,37
АЛТ, Ед/л	26,00 [21,50; 41,00]	29,50 [22,00; 46,00]	0,09
АСТ, Ед/л	23,00 [19,00; 36,50]	24,00 [17,50; 33,00]	0,85
Мочевая кислота, мкмоль/л	356,81 [320,08; 411,62]	350,43 [317,47; 371,12]	0,19
Лептин, нг/мл	41,95 [31,09; 75,17]	42,17 [29,45; 83,08]	0,19
Грелин, фмоль/мл	6,42 [3,93; 8,23]	6,49 [3,44; 12,26]	0,94

* Пороговый P₀ = 0,003 (после применения поправки Бонферрони).

● **Таблица 3.** Изменение исследуемых показателей на фоне комбинации коррекции образа жизни с лираглутидом 3,0 мг

● **Table 3.** Changes in studied parameters against the background of lifestyle correction combined with liraglutide 3.0 mg

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	p* (критерий Вилкоксона)
Масса тела, кг	104,35 [98,00; 124,50]	97,35 [87,00; 116,00]	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	37,19 [33,18; 42,79]	34,77 [30,48; 38,58]	< 0,001
ОТ, см	110,00 [103,00; 121,50]	100,00 [94,50; 110,00]	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,44 [5,20; 5,67]	5,12 [4,52; 5,50]	0,02
Инсулин, мкЕ/мл	17,51 [12,00; 23,34]	13,56 [9,48; 22,06]	0,02
НОМА-IR	4,17 [2,78; 5,73]	3,25 [2,01; 4,91]	0,009
HbA1c, %	5,45 [5,20; 5,70]	5,30 [5,20; 5,40]	0,22
ОХС, ммоль/л	5,11 [4,40; 6,23]	4,99 [4,51; 6,02]	0,91
хЛПНП, ммоль/л	3,44 [2,77; 4,14]	3,49 [2,97; 4,20]	0,39
хЛПВП, ммоль/л	1,23 [0,95; 1,39]	1,24 [0,98; 1,32]	0,79
ТГ, ммоль/л	1,38 [0,83; 2,14]	1,24 [0,80; 1,71]	0,04
АЛТ, Ед/л	32,00 [20,00; 42,00]	20,60 [19,00; 32,00]	0,09
АСТ, Ед/л	21,00 [18,10; 24,00]	19,15 [16,00; 24,00]	0,32
Мочевая кислота, мкмоль/л	335,28 [290,00; 425,00]	329,88 [271,70; 421,99]	0,71
Лептин, нг/мл	66,49 [29,83; 108,12]	53,25 [34,25; 81,84]	0,006
Грелин, фмоль/мл	6,07 [3,41; 9,22]	6,40 [5,29; 10,59]	0,12

* Пороговый P₀ = 0,003 (после применения поправки Бонферрони).

нений массы тела была проанализирована как фактически, так и со смоделированным увеличением срока с общей длительностью 4 мес. Медиана изменения массы тела была достоверно выше в группе комбинированного лечения как до, так и после поправки на срок наблюдения (табл. 5).

Далее мы проанализировали число и долю лиц с клинически значимым снижением массы тела ($\geq 5\%$), в т. ч. с поправкой на разницу в сроках наблюдения. В группе КОЖ таких было 25%, в группе лираглутида – 64%. Полученные результаты сопоставимы с данными исследования SCALE [9]. Число и доля лиц со снижением веса на 5% и более были статистически значимо выше в группе КОЖ + лираглутид как до проведенной поправки ($p = 0,016$, точный критерий Фишера), так и после нее ($p = 0,037$, точный критерий Фишера) (табл. 6).

По данным опросника DEBQ, 100% [92%; 100%] пациентов с ожирением имели хотя бы один выявляемый тип

нарушения ПП. Среди участников преобладали пациенты с эмоциогенным ПП (79%). Возраст не влиял на степень нарушения ПП ($p > 0,05$, коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Отмечена положительная корреляция между выраженностью эмоциогенного и экстерналистского типов нарушения ПП ($p = 0,002$; $r = 0,723$, коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

При повторной оценке пищевого поведения, по данным DEBQ, через 3 мес. статистически значимых различий с исходной выраженностью ограничительного, эмоциогенного и/или экстерналистского типов в обеих группах выявлено не было ($p > 0,017$, критерий Вилкоксона) (табл. 7, 8).

Сравнение между группами динамики характеристик пищевого поведения по каждому из типов, оцениваемых в опроснике, не показало статистически значимых различий ни по одному из них ($p > 0,017$, критерий Манна – Уитни) (табл. 9).

● **Таблица 4.** Сравнение динамики клинико-лабораторных параметров в исследуемых группах

● **Table 4.** Comparison of changes in clinical and laboratory parameters in the study groups

Показатель	Группа КОЖ (n = 20)	Группа КОЖ + лираглутид (n = 22)	p* (критерий Манна – Уитни)
Масса тела после/до, кг	-1,75 [-5,00; 0,00]	-7,30 [-11,50; -4,50]	< 0,001
ИМТ после/до, кг/м ²	-0,63 [-1,79; 0,00]	-2,51 [-4,05; -1,39]	< 0,001
ОТ после/до, см	-3,0 [-5,75; -0,25]	-6,00 [-9,50; -4,00]	0,028
Глюкоза после/до, ммоль/л	0,19 [-0,05; 0,57]	-0,44 [-0,63; 0,13]	0,006
Инсулин после/до, мкЕ/мл	0,34 [-5,71; 4,27]	-2,97 [-11,40; 0,03]	0,097
НОМА-IR после/до	0,14 [-1,07; 1,58]	-0,71 [-2,90; 0,10]	0,092
HbA1c после/до, %	-0,1 [-0,25; 0,05]	0,00 [-0,30; 0,10]	0,892
Грелин после/до, фмоль/мл	-0,75 [-2,83; 5,32]	1,54 [-0,53; 4,22]	0,284
Лептин после/до, нг/мл	6,63 [-10,32; 24,72]	-10,47 [-32,31; 4,05]	0,008

* Пороговый $P_0 = 0,006$ (после применения поправки Бонферрони).

● **Таблица 5.** Динамика массы тела в исследуемых группах с поправкой на время наблюдения

● **Table 5.** Changes in body weight in the study groups as adjusted for the observation time

Показатель	Группа КОЖ (n = 20)	Группа КОЖ + лираглутид (n = 22)	p (критерий Манна – Уитни)
Масса тела после/до, кг	-1,75 [-5,00; 0,00]	-7,30 [-11,50; -4,50]	< 0,001
Масса тела после/до, кг	-2,33 [-6,65; 0,00]	-7,30 [-11,50; -4,50]	0,005

● **Таблица 6.** Число и доля лиц в группах коррекции образа жизни и коррекции образа жизни с лираглутидом, достигших и не достигших клинически значимого снижения массы тела

● **Table 6.** The number and percentage of individuals in the lifestyle correction groups and lifestyle correction + liraglutide groups, who achieved and did not achieve clinically significant weight loss

Результаты терапии	Группа КОЖ (n = 20)	Группа КОЖ + лираглутид (n = 22)	p (точный критерий Фишера)
Достигли снижения массы тела на 5% и более, n (%)	5 (25%)	14 (64%)	0,016
Не достигли снижения массы тела на 5% и более, n (%)	15 (75%)	8 (36%)	
После поправки на срок наблюдения в группе КОЖ			
Достигли снижения массы тела на 5% и более, n (%)	6 (30 %)	14 (64%)	0,037
Не достигли клинически значимого снижения массы тела, n (%)	14 (70%)	8 (36%)	

- **Таблица 7.** Сравнение выраженности нарушений пищевого поведения по данным опросника DEBQ до и через 3 месяца коррекции образа жизни
- **Table 7.** Comparison of the severity of eating disorders using the DEBQ questionnaire data before and after 3 months of life-style correction

Тип пищевого поведения	Исходно	Через 3 месяца	p* (критерий Вилкоксона)
Ограничительный, баллы	3,10 [2,40; 3,40]	3,10 [2,70; 3,70]	0,124
Эмоциогенный, баллы	2,54 [2,00; 3,77]	2,46 [2,00; 3,54]	0,249
Экстернальный, баллы	3,00 [2,70; 3,70]	2,80 [2,80; 3,30]	0,116

* Пороговый $P_0 = 0,017$ (после применения поправки Бонферрони).

- **Таблица 8.** Сравнение выраженности нарушений пищевого поведения по данным опросника DEBQ до и через 3 месяца коррекции образа жизни в сочетании с лираглутидом
- **Table 8.** Comparison of the severity of eating disorders using the DEBQ questionnaire data before and after 3 months of life-style correction combined with liraglutide

Тип пищевого поведения	Исходно	Через 3 месяца терапии	p* (критерий Вилкоксона)
Ограничительный, баллы	3,30 [2,30; 3,70]	3,50 [2,60; 3,90]	0,977
Эмоциогенный, баллы	3,77 [1,77; 4,23]	2,69 [2,00; 3,85]	0,109
Экстернальный, баллы	3,10 [2,60; 3,90]	2,80 [2,30; 3,20]	0,103

* Пороговый $P_0 = 0,017$ (после применения поправки Бонферрони).

- **Таблица 9.** Сравнение динамики выраженности нарушений пищевого поведения по опроснику DEBQ в исследуемых группах на фоне лечения
- **Table 9.** Comparison changes in the severity of eating disorders using the DEBQ questionnaire in the study groups during treatment

Тип пищевого поведения	Группа КОЖ (n = 19*)	Группа КОЖ + лираглутид (n = 19*)	p**, критерий Манна – Уитни
Ограничительный после/до, баллы	0,00 [-0,20; 0,50]	0,00 [-0,30; 0,30]	0,417
Эмоциогенный после/до, баллы	0,08 [-0,23; 0,61]	-0,15 [-0,77; 0,15]	0,089
Экстернальный после/до, баллы	-0,20 [-0,50; 0,20]	-0,10 [-0,70; 0,10]	0,879

*Указано число заполнивших опросник пациентов. ** Пороговый $P_0 = 0,017$ (после применения поправки Бонферрони).

Нежелательные явления

В группе коррекции образа жизни не было отмечено побочных эффектов за время наблюдения. Наиболее частыми побочными эффектами в группе КОЖ + лираглутид являлись: тошнота – в 36% случаев, констипация – 27%, метеоризм – 14%, отрыжка – 10%, диарея – 10%. Большая часть пациентов сообщала о транзиторном характере данных явлений. Наши данные сопоставимы с данными других исследований [18].

Ограничения исследования

Ограничение размера выборки обусловлено объемным списком критериев исключения в связи с желанием авторов минимизировать факторы, потенциально влияющие на динамику веса и пищевого поведения, а также непосредственно противопоказаниями к использованию лираглутида.

На этапе разработки дизайна работы планировалась рандомизация участников, однако по ряду причин она оказалась сложной к осуществлению, в связи с чем не проводилась.

Кроме того, в исследование были включены только лица европеоидной расы, что может потребовать дополнительных исследований с включением пациентов иной расовой принадлежности.

Для подтверждения полученных в исследовании результатов необходимы дальнейшие проспективные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Усилия, предпринимаемые врачебным и научным сообществами по снижению распространенности ожирения, обусловлены желанием предупредить развитие его осложнений и коморбидных состояний, в первую очередь сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [19].

Значимый вклад в развитие алиментарного ожирения вносят нарушения пищевого поведения [20]. Одним из распространенных и простых в использовании и интерпретации является опросник DEBQ, позволяющий выявлять признаки ограничительного, эмоциогенного и экстер-

нального типов нарушений пищевого поведения. В нашей работе, согласно опроснику, все пациенты с ожирением имели признаки нарушений ПП, при этом наибольшую выраженность и встречаемость имел эмоциогенный тип, что позволяет сделать вывод об имеющейся у лиц с ожирением склонности к потреблению пищи вследствие эмоционального дискомфорта и заеданию негативных эмоций. Результаты нашего исследования согласуются с данными ранее проведенных работ [21, 22]. Кроме того, согласно опроснику, 71% участников отмечал у себя признаки ограничительного и 68% – экстерналистического ПП.

Целью нашего исследования являлось изучение влияния лираглутида 3,0 мг на динамику метаболических показателей и выраженности нарушений пищевого поведения по голландскому опроснику DEBQ у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением. Актуальность цели обусловлена необходимостью персонализации подходов к терапии лираглутидом и определения оптимальной продолжительности его применения для стойкой коррекции нарушенного ПП. При оценке динамики выраженности нарушений пищевого поведения по шкалам ограничительного, эмоциогенного и экстерналистического типов опросника DEBQ статистически значимых различий внутри каждой из групп, а также при их сравнении между собой нами не найдено ($p > 0,05$, критерии Вилкоксона и Манна – Уитни). Таким образом, 3 мес. изолированной коррекции образа жизни и/или сочетания ее с лираглутидом 3,0 мг наиболее вероятно недостаточно для стойкого изменения сформировавшихся ранее пищевых привычек и эмоциональных реакций, сопряженных с ними, что подчеркивает актуальность более длительного вмешательства.

Учитывая, что ожирение является хроническим и рецидивирующим заболеванием, нельзя переоценить необходимость работы с пищевым поведением пациента для достижения максимальных результатов от лечения.

Рекомендации по модификации образа жизни обязательны подкрепляться дополнительными методами для облегчения адаптации к скорректированному плану питания и достижения долгосрочных результатов. Помимо когнитивно-поведенческой психотерапии, оправданным является применение лекарственных средств. Признание ожирения заболеванием позволило фармакотерапии стать обоснованным компонентом его лечения. Понимание механизмов, лежащих в основе регуляции пищевого поведения и снижения массы тела, позволит усовершенствовать алгоритмы лечения данного заболевания, а также создать препараты таргетного воздействия.

ВЫВОДЫ

Для уточнения полученных результатов целесообразным является продолжение исследования с большим объемом выборки. Кроме того, проведенная работа включает изучение влияния на пищевое поведение по данным опросника DEBQ только агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида, в связи с чем интересной перспективой является его исследование в динамике на фоне других препаратов, используемых для лечения ожирения.

Эффективность применения лираглутида 3,0 мг в сочетании с коррекцией образа жизни у пациентов с ожирением в реальной клинической практике сопоставима с данными рандомизированных клинических исследований и, согласно нашим результатам, терапия требует большей, чем 3 мес., продолжительности у пациентов, ответивших на нее клинически значимым снижением массы тела за указанный период.

Поступила / Received 18.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

Список литературы

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53–70. doi: 10.14341/OMET2018153-70.
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*. 2015;8(6):402–424. doi: 10.1159/000442721.
- Freedman D.M., Ron E., Ballard-Barbash R., Doody M.M., Linet M.S. Body Mass Index and All-Cause Mortality in a Nationwide US Cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(5):822–829. doi: 10.1038/sj.ijo.0803193.
- Azagba S., Sharaf M.F. Eating Behavior and Obesity in Canada: Evidence from Panel Data. *J Prim Care Community Health*. 2012;3(1):57–64. doi: 10.1177/2150131911417445.
- Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л., Чумакова Г.А. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4(7):7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Van Strien T. Causes of Emotional Eating and Matched Treatment of Obesity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(6):35. doi: 10.1007/s11892-018-1000-x.
- Velapati S.R., Shah M., Kuchkuntla A.R., Abu-Dayyeh B., Grothe K., Hurt R.T., Mundi M.S. Weight Regain after Bariatric Surgery: Prevalence, Etiology, and Treatment. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):329–334. doi: 10.1007/s13668-018-0243-0.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5–99. doi: 10.14341/omet12714.
- Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Halpern A., Krempf M. et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
- Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Lau D.C.W., van Gaal L. et al. 3 Years of Liraglutide versus Placebo for Type 2 Diabetes Risk Reduction and Weight Management in Individuals with Prediabetes: A Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399–1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
- Kolotkin R.L., Fujioka K., Wolden M.L., Brett J.H., Bjorner J.B. Improvements in Health-Related Quality of Life with Liraglutide 3.0 mg Compared with Placebo in Weight Management. *Clin Obes*. 2016;6(4):233–242. doi: 10.1111/cob.12146.
- Kolotkin R.L., Smolarz B.G., Meincke H.H., Fujioka K. Improvements in Health-Related Quality of Life over 3 Years with Liraglutide 3.0 mg Compared with Placebo in Participants with Overweight or Obesity. *Clin Obes*. 2018;8(1):1–10. doi: 10.1111/cob.12226.
- De Boer S.A., Lefrandt J.D., Petersen J.F., Boersma H.H., Mulder D.J., Hoogenberg K. The Effects of GLP-1 Analogues in Obese, Insulin-Using

- Type 2 Diabetes in Relation to Eating Behaviour. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(1):144–151. doi: 10.1007/s11096-015-0219-8.
14. Lean M.E., Han T.S., Morrison C.E. Waist Circumference as a Measure for Indicating Need for Weight Management. *BMJ*. 1995;311(6998): 158–161. doi: 10.1136/bmj.311.6998.158.
 15. Van Strien T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A., Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating Behavior. *Int J Eat Disord*. 1986;5(2):295–315. doi: 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T.
 16. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D., Farpour-Lambert N., Pryke R., Toplak H. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1): 40–66. doi: 10.1159/000496183.
 17. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: Медиа Сфера, 2003. 312 с.
 18. Le Roux C., Lau D.C.W., Fujioka K., Caterson I.D., Cancino A.P., Jensen C.B., Lean M.E.J. The Impact of Gastrointestinal Adverse Events on Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg as Adjunct to a Diet and Exercise Program. *EASD Virtual Meeting*. 2015. Available at: <https://easddistribute.m-anage.com/from.storage?image=GeagBqeymuldevRfPcAsKa2aA9hkkBMRjyfrwTulOEgZ2Poilm0D3rEgZMCbj%2FxoX97Vi3yHe%2F65NzNL%2FJpA%3D%3D>.
 19. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R., Flint A.J., Hannan L., MacInnis R.J. et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211–2219. doi: 10.1056/NEJMoa1000367.
 20. Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2001;101(12):19–24.
 21. Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ различных форм эмоциогенного пищевого поведения. *Альманах клинической медицины*. 2001;4(4):127–130. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9464737>.
 22. Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Роик О.В. Пищевое поведение у пациентов с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2007;4(2):17–21. doi: 10.14341/2071-8713-5158.

References

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A. et al. Russian National Clinical Recommendations for Morbid Obesity Treatment in Adults. 3rd Revision (Morbid Obesity Treatment in Adults). *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53–70. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2018153-70.
2. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D. et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*. 2015;8(6):402–424. doi: 10.1159/000442721.
3. Freedman D.M., Ron E., Ballard-Barbash R., Doody M.M., Linet M.S. Body Mass Index and All-Cause Mortality in a Nationwide US Cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(5):822–829. doi: 10.1038/sj.ijo.0803193.
4. Azagba S., Sharaf M.F. Eating Behavior and Obesity in Canada: Evidence from Panel Data. *J Prim Care Community Health*. 2012;3(1):57–64. doi: 10.1177/2150131911417445.
5. Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O., Baranova E.I., Fomin V.V., Vertkin A.L., Chumakova G.A. The Concept of Novel National Clinical Guidelines on Obesity. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;4(4):7–13. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
6. Van Strien T. Causes of Emotional Eating and Matched Treatment of Obesity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(6):35. doi: 10.1007/s11892-018-1000-x.
7. Velapati S.R., Shah M., Kuchkuntla A.R., Abu-Dayyeh B., Grothe K., Hurt R.T., Mundi M.S. Weight Regain after Bariatric Surgery: Prevalence, Etiology, and Treatment. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):329–334. doi: 10.1007/s13668-018-0243-0.
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., Mazurina N.V., Andreeva E.N., Bondarenko I.Z. et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of Obesity and Its Comorbidities". *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5–99. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12714.
9. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Halpern A., Krempf M. et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
10. Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Lau D.C.W., van Gaal L. et al. 3 Years of Liraglutide versus Placebo for Type 2 Diabetes Risk Reduction and Weight Management in Individuals with Prediabetes: A Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399–1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
11. Kolotkin R.L., Fujioka K., Wolden M.L., Brett J.H., Bjorner J.B. Improvements in Health-Related Quality of Life with Liraglutide 3.0 mg Compared with Placebo in Weight Management. *Clin Obes*. 2016;6(4):233–242. doi: 10.1111/cob.12146.
12. Kolotkin R.L., Smolarz B.G., Meincke H.H., Fujioka K. Improvements in Health-Related Quality of Life over 3 Years with Liraglutide 3.0 mg Compared with Placebo in Participants with Overweight or Obesity. *Clin Obes*. 2018;8(1):1–10. doi: 10.1111/cob.12226.
13. De Boer S.A., Lefrandt J.D., Petersen J.F., Boersma H.H., Mulder D.J., Hoogenberg K. The Effects of GLP-1 Analogues in Obese, Insulin-Using Type 2 Diabetes in Relation to Eating Behaviour. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(1):144–151. doi: 10.1007/s11096-015-0219-8.
14. Lean M.E., Han T.S., Morrison C.E. Waist Circumference as a Measure for Indicating Need for Weight Management. *BMJ*. 1995;311(6998): 158–161. doi: 10.1136/bmj.311.6998.158.
15. Van Strien T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A., Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating Behavior. *Int J Eat Disord*. 1986;5(2):295–315. doi: 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T.
16. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D., Farpour-Lambert N., Pryke R., Toplak H. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1): 40–66. doi: 10.1159/000496183.
17. Rebrova O.Yu. *Statistical Analysis of Medical Data. Application of STATISTICA Software*. Moscow: Media Sfera; 2003. 312 p. (In Russ.)
18. Le Roux C., Lau D.C.W., Fujioka K., Caterson I.D., Cancino A.P., Jensen C.B., Lean M.E.J. The Impact of Gastrointestinal Adverse Events on Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg as Adjunct to a Diet and Exercise Program. *EASD Virtual Meeting*. 2015. Available at: <https://easddistribute.m-anage.com/from.storage?image=GeagBqeymuldevRfPcAsKa2aA9hkkBMRjyfrwTulOEgZ2Poilm0D3rEgZMCbj%2FxoX97Vi3yHe%2F65NzNL%2FJpA%3D%3D>.
19. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R., Flint A.J., Hannan L., MacInnis R.J. et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211–2219. doi: 10.1056/NEJMoa1000367.
20. Voznesenskaya T.G., Vakhmistrov A.V. Clinical and Psychological Analysis of Eating Disorders in Obesity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2001;101(12):19–24. (In Russ.)
21. Vakhmistrov A.V. Clinical and Psychological Analysis of Various Forms of Emotiogenic Eating Behavior. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2001;4(4):127–130. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9464737>.
22. Volkova G.E., Romantsova T.I., Voznesenskaya T.G., Roik O.V. Eating Behavior in Obese Patients. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2007;4(2):17–21. (In Russ.) doi: 10.14341/2071-8713-5158.

Информация об авторах:

Логвинова Оксана Викторовна, к.м.н., врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; dr.logvinova@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора Центра – директор Института клинической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; troshina@inbox.ru

Information about the authors:

Oksana V. Logvinova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; dr.logvinova@yandex.ru

Ekaterina A. Troshina, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Center – Director of the Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; troshina@inbox.ru

Тиреоидит Риделя: сложности диагностики (клинический случай и краткий обзор)

А.А. Рыбакова¹✉, aamamykina@gmail.com, Н.М. Платонова¹, Т.В. Солдатова¹, Н.В. Тарбаева¹, Т.С. Паневин², Е.А. Трошина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

² Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Тиреоидит Риделя – редкое заболевание, которое характеризуется хроническим фиброзом ткани щитовидной железы. Классическим проявлением данного заболевания является наличие плотного каменистого зоба, который плохо смещается при пальпации и может приводить к развитию компрессионного синдрома. Окончательный диагноз ставится по результатам проведенной тонкоигольной аспирационной биопсии или по морфологическому описанию послеоперационного материала. Важным шагом в диагностике тиреоидита Риделя является определение IgG и IgG4 сыворотки крови для исключения IgG4-ассоциированного заболевания. Лечение данного заболевания чаще всего эмпирическое и включает в себя медикаментозную терапию, основой которой являются глюкокортикостероиды или хирургическое лечение при развитии компрессионного синдрома. В данной статье представлен клинический случай пациента с тиреоидитом Риделя, основные жалобы были связаны с разрастанием зоба и развитием компрессионного синдрома. В связи с этим было проведено оперативное вмешательство на щитовидной железе. Диагноз *тиреоидит Риделя* был выставлен только по результатам морфологического исследования послеоперационного материала. После оперативного вмешательства было отмечено ухудшение самочувствия, в связи с этим была назначена медикаментозная терапия глюкокортикостероидами, на фоне которой была отмечена положительная динамика.

Ключевые слова: тиреоидит Риделя, щитовидная железа, глюкокортикостероиды, фиброзный тиреоидит, компрессионный синдром

Для цитирования: Рыбакова А.А., Платонова Н.М., Солдатова Т.В., Тарбаева Н.В., Паневин Т.С., Трошина Е.А. Тиреоидит Риделя: сложности диагностики (клинический случай и краткий обзор). *Медицинский совет*. 2021;(7):166–171. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-166-171.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Riedel's thyroiditis: diagnostic difficulties (clinical case and brief review)

Anastasia A. Rybakova¹✉, aamamykina@gmail.com, Nadezhda M. Platonova¹, Tatiana V. Soldatova¹, Natalia V. Tarbaeva¹, Taras S. Panevin², Ekaterina A. Troshina¹

¹ National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

² Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Riedel's thyroiditis is a rare disease characterized by chronic fibrosis. Clinical performance of this disease is dense stony goiter, which can poorly be displaced during palpation. The overgrowth of the goiter can lead to the development of compression syndrome. To diagnose we need to make fine needle biopsy and made the final diagnose according to its results or according to the morphological description of the postoperative material. An important step in the diagnosis of Riedel's thyroiditis is the determination of serum IgG and IgG4 to exclude an IgG4-associated disease. Treatment of this disease includes drug therapy, which is based on glucocorticosteroids administration or surgical treatment when develops compression syndrome. This article presents a clinical case of a patient with Riedel's thyroiditis; the main complaints were associated with the growth of goiter and the development of compression syndrome. In this regard, patient underwent surgery on the thyroid gland, and after this we get final diagnose. Due to feeling unwell, drug therapy with glucocorticosteroids was prescribed, against the background of which we noted a positive trend.

Keywords: Riedel's thyroiditis, thyroid gland, glucocorticoids, fibrous thyroiditis, compression syndrome

For citation: Rybakova A.A., Platonova N.M., Soldatova T.V., Tarbaeva N.V., Panevin T.S., Troshina E.A. Riedel's thyroiditis: diagnostic difficulties (clinical case and brief review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):166–171. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-166-171.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тиреоидит Риделя (фиброзно-инвазивный тиреоидит, ТР) – редкая форма хронического воспалительного заболевания щитовидной железы (ЩЖ), которая характеризуется замещением железистой ткани соединительной, формированием выраженного фиброза с распространением его на капсулу, соседние ткани и органы. Разрастание зоба приводит к развитию симптомов сдавления сосудов шеи и трахеи. Заболевание также может сопровождаться фиброзом орбит, средостения, забрюшинного пространства [1].

По разным данным, распространенность заболевания 1,6 случая на 100 000 человек [2].

Этиология и патогенез не ясны. В последнее время рассматривается теория воспаления, опосредованная мононуклеарными клетками крови. ТР относят к IgG4-опосредованному заболеванию (иммуноглобулин подкласса IgG4), однако в некоторых процентах случаев IgG4 может не выявляться [3].

Заболевание обычно начинается постепенно, ЩЖ увеличивается, становится деревянистой плотности. И тогда, когда зоб достигает больших размеров и фиброзная ткань прорастает в близлежащие ткани и органы, у больных появляются жалобы, свидетельствующие о развитии компрессионного синдрома: затрудненное дыхание, боли при глотании, сдавление в области шеи. ТР может сочетаться с ретроперитонеальным, медиастинальным, орбитальным и легочным склерозом, являясь частью мультифокального фибросклероза или проявлением фиброзирующей болезни. Эта форма тиреоидита прогрессирует медленно. При поражении только одной доли определяется эутиреоз, но чаще железа поражается полностью, что приводит к гипотиреозу.

Диагноз устанавливается на основании пальпаторных данных (высокая плотность железы, которая спаяна с окружающими тканями, плохо смещается) [4].

При ультразвуковом исследовании ЩЖ отмечается диффузная, гипоехогенная, гиповаскулярная структура, что связано с фиброзом. Может отмечаться вовлечение соседних органов. При проведении эластографии выявляется ригидность воспаленных тканей [5].

На скintiграмме выявляются множественные «холодные» очаги с пониженной аккумуляцией радиофармпрепарата.

Если клинически определяется компрессионный синдром, то выполняется КТ шеи, при которой в большинстве случаев выявляется экстратиреоидная инвазия [6].

По МРТ шеи визуализируется гипоинтенсивное изображение как на T1; так и на T2-взвешенных протоколах [7].

Однако при проведении ПЭТ с использованием фтор-18-фтордезоксиглюкозы у данных пациентов выявляется интенсивное поглощение в областях фиброзного воспаления [8].

ПЭТ также может быть необходима для выявления других пораженных фиброзом участков. При динамическом контроле после проведенного лечения поглощение фтор-18-фтордезоксиглюкозы значительно снижается

и коррелирует с субъективными симптомами [9] в некоторых, но не во всех исследованиях [10].

У пациентов с ТР тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) нередко бывает неинформативной, однако могут выявляться фрагменты фиброзной ткани и признаки местного воспаления.

Чаще всего диагноз ТР ставится по результатам гистологического исследования после оперативного вмешательства на ЩЖ, выполненного в связи с развитием компрессионного синдрома. Гистологически описывается плотный гиалинизированный матрикс со скудным коллоидом и характерным инфильтратом эозинофильных клеток [5].

Окончательный диагноз ТР должен быть поставлен по результатам морфологического и иммуногистохимического исследования послеоперационного материала и должен соответствовать следующим критериям: морфологически исключен злокачественный процесс в ЩЖ; не выявлены гигантские клетки, лимфоидные фолликулы, онкоциты и гранулемы [11].

На сегодняшний день оценка уровня IgG4 в сыворотке крови и возможное использование иммуногистохимии на предмет концентрации IgG4 в гистологических препаратах для подтверждения диагноза остается дискуссионным вопросом.

При ТР может быть повышение уровня IgG4 сыворотки крови, но чаще в ЩЖ обнаруживается лимфоплазматическая инфильтрация ткани с преобладанием IgG4-положительных плазматических клеток. Соотношение инфильтрирующих IgG4-клеток, оцененных методом иммуногистохимии к концентрации IgG4 в сыворотке крови > 40%, может быть использовано в качестве диагностического критерия [12].

Важно проводить дифференциальную диагностику со злокачественными образованиями ЩЖ и гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита (АИТ, тиреоидит Хашимото). Для гипертрофической формы АИТ характерно повышение антител к ткани ЩЖ, диагноз рака нередко устанавливают после гистологического исследования удаленной ЩЖ.

Осложнения ТР включают в себя распространение фиброза на окружающие ткани и органы. Сужение трахеи может привести к одышке и дыхательной недостаточности. Окклюзия сосудов шеи может привести к венозному тромбозу. Вовлечение симпатического нервного ствола может привести к синдрому Горнера (клинический синдром, вызванный поражением симпатической нервной системы). У 14% пациентов происходит вовлечение околощитовидных желез, что приводит к гипопаратиреозу [13].

Лечение пациентов с ТР является эмпирическим.

В настоящее время первой линией медикаментозной терапии являются глюкокортикостероиды, которые назначают для уменьшения воспаления [14].

При неэффективности лечения глюкокортикостероидами и наличии системного фиброза возможно назначение тамоксифена, который является селективным модулятором рецептора эстрогена (SERM) [15].

Предполагаемые механизмы действия тамоксифена в случае ТР связаны со стимуляцией аутокринной секреции трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF- β 1), что наблюдается как в опухолях, так и *in vitro* [16].

У пациентов с рефрактерностью к терапии глюкокортикостероидами и тамоксифену возможно применение ритуксимаба. В литературе упоминается о положительном влиянии на течение заболевания комбинации преднизолона с микофенолатом мофетина, последний обладает антифиброзирующими свойствами [12, 17].

При наличии симптомов компрессии и неэффективности консервативной терапии показано хирургическое лечение. Однако в части случаев оперативное лечение является проблематичным вследствие плотной инфильтрации ЩЖ и окружающих тканей. Поэтому в ряде случаев для устранения симптомов компрессии ограничиваются рассечением перешейка и гемитиреоидэктомией. Хирургическое вмешательство показано только для облегчения симптомов обструкции, но связано с риском повреждения возвратного гортанного нерва и гипопаратиреозом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Б. 45 лет поступила в июле 2019 г. в отдел терапевтической эндокринологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава РФ с жалобами на чувство сохраняющегося удушья, дискомфорт в области шеи. При поступлении в отделение состояние пациентки удовлетворительное, АД 120/90 мм рт. ст., ЧСС 80 уд/мин, температура 36,6 °С. При осмотре перешеек и левая доля ЩЖ увеличены, плотные, безболезненные при пальпации.

Наследственный анамнез: заболевания щитовидной железы у родственников отсутствуют.

Вредные привычки: курение – 1 пачка сигарет в день.

Из анамнеза известно, что в сентябре 2018 г. (в возрасте 44 лет) пациентка отметила увеличение размеров шеи, повышение температуры тела до 38 °С после перенесенной инфекции. Был выставлен диагноз *ОРВИ*, получала симптоматическое лечение. При обследовании по месту жительства (конец сентября 2018 г.) на УЗИ щитовидной железы выявлено узловое образование 5 см, общий объем ЩЖ описан не был. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия, получено цитологическое заключение: препарат обильно клеточный, присутствуют нити фибрина, лимфоциты, коллоид, группы клеток тиреоидного эпителия с пролиферацией, Bethesda II (доброкачественное образование). Уровень ТТГ на момент обращения составил 2,3 мМЕ/л (0,25–3,5 мМЕ/л, здесь и далее в скобках указаны референсные интервалы), АТ-ТПО повышены до 528 МЕ/мл.

Далее, в декабре 2018 г., в связи с усилением чувства удушья, осиплостью голоса, усилением дискомфорта в области шеи по месту жительства было принято решение о проведении субтотальной резекции щитовидной железы слева. По данным гистологии: морфологическая картина, соответствующая фиброзу тиреоидиту Риделя.

После оперативного лечения у пациентки отмечалось временное улучшение состояния: уменьшились чувство удушья, осиплость голоса.

Однако в связи с прогрессированием заболевания (увеличение щитовидной железы, нарастание дискомфорта, появление чувства удушья, осиплость голоса) и подтвержденным по данным гистологического исследования ТР с февраля 2019 г. был назначен преднизолон в дозе 80 мг/сут. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика с уменьшением чувства удушья и дискомфорта. В апреле 2019 г. в связи с развитием клинических признаков экзогенного гиперкортицизма (проявляющийся матронизмом, увеличением массы тела, неравномерным распределением подкожно-жировой клетчатки) доза преднизолона была снижена до 65 мг/сут.

В динамике (конец апреля 2019 г.) по данным УЗИ: общий объем ЩЖ составил 50 мл, в правой доле образование в кальцинированной капсуле размерами 0,7 x 0,6 x 0,7 см, изоэхогенное образование смешанной структуры размерами 1,1 x 1,1 x 0,9 см.

В анализах крови от апреля 2019 г.: ТТГ 1,3 мМЕ/л, С-реактивный белок 0,28 мг/л, СОЭ 3 мм/ч.

Гистологические препараты были повторно описаны в условиях ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ. Во всех готовых препаратах обнаружена гистологическая картина, соответствующая фиброзу тиреоидиту Риделя.

На момент поступления принимала преднизолон 10 мг/сут, пантопразол 80 мг/сут, кальция карбонат 1000 мг/сут.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований. В рамках данной госпитализации получены следующие результаты: ТТГ 0,929 мМЕ/л, кальцитонин менее 1,00 пг/мл (0–4,8), паратгормон 50,6 пг/мл (15–65 пг/мл), кальций общий 2,47 ммоль/л (2,15–2,55 ммоль/л), фосфор 1,25 ммоль/л (0,74–1,52 ммоль/л), С-реактивный белок 5,8 мг/л.

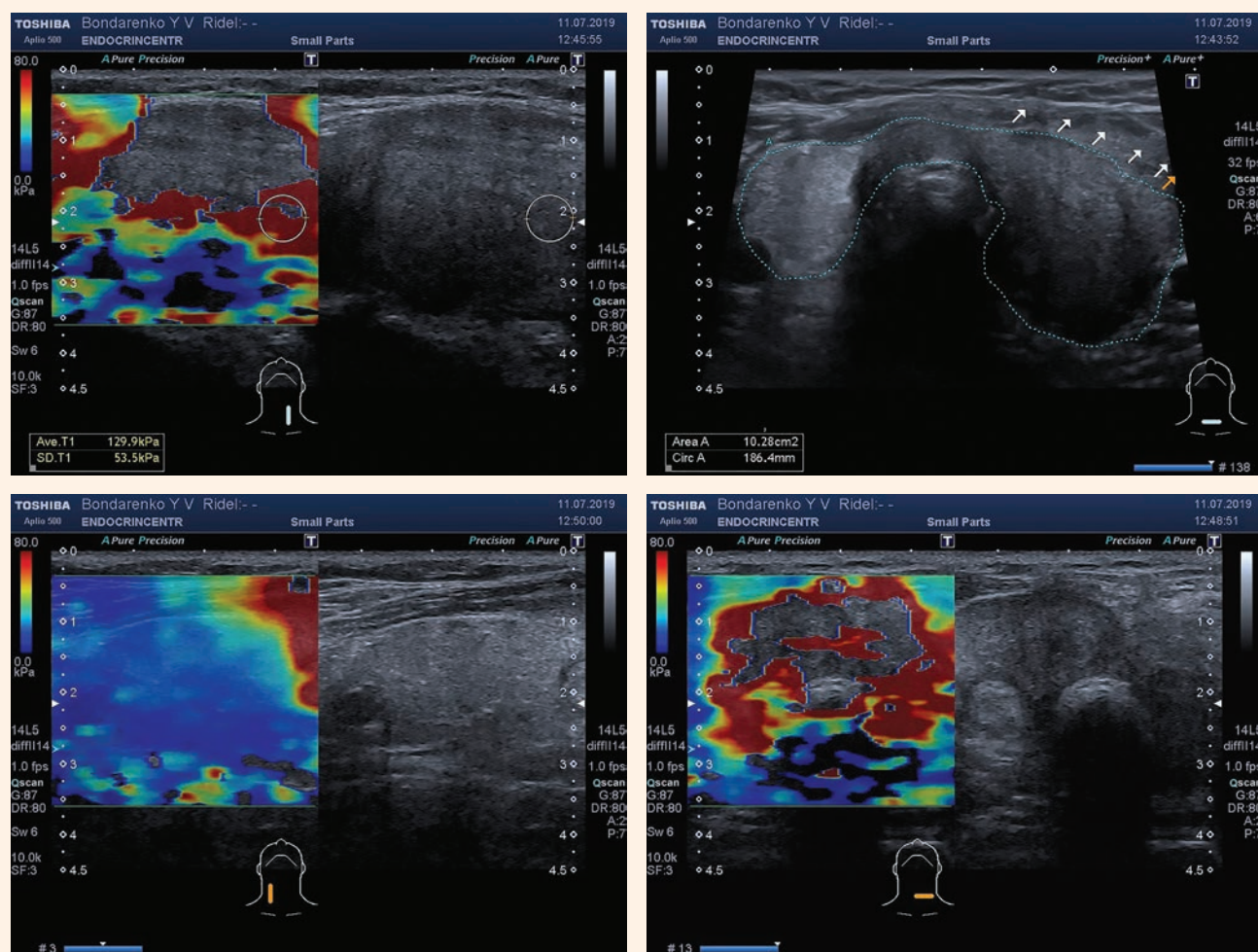
Проведено УЗИ ЩЖ: контуры железы ровные, нечеткие, железа низко расположена, обхватывает трахею, не сужает ее, деформирует контуры пищевода, претрахеальные мышцы слева и в области перешейка отечны, граница между ними и капсулой железы размыта. Васкуляризация при ЦДК не изменена. Эхогенность умеренно понижена слева и в области перешейка с переходом на правую долю.

Также в правой доле выявлены узловые образования: 0,9 см с кальцинатами в капсуле, 0,6–0,7 см средней эхогенности (TIRADS 2). В левой доле у перешейка гипоэхогенная зона 0,5 см с мелкими кальцинатами (TIRADS 4a). Общий объем щитовидной железы составляет 48,9 см³. Ультразвуковая картина представлена на *рис. 1*.

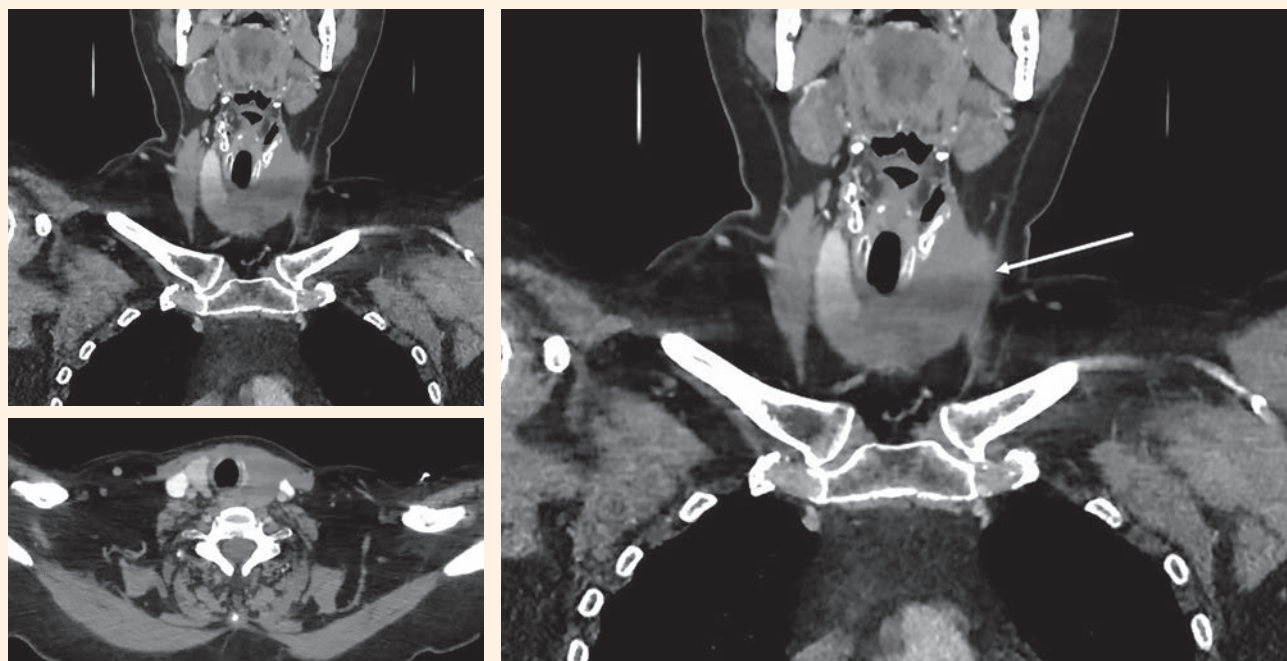
По КТ шеи выявлено, что измененная левая доля прилежит к внутренней яремной вене без сужения ее просвета, прилежит к общей сонной артерии (жировая клетчатка между ними сохранена). Кпереди железа прилежит к грудино-подъязычной/грудино-щитовидной мышцам. Мышцы плохо дифференцируются (нельзя исключить их вовлечение). Компрессионный синдром не выявлен. Результаты КТ шеи представлены на *рис. 2*.

При проведении КТ шеи обратило на себя внимание выявление частично флотирующего тромба в правой вну-

- **Рисунок 1.** Ультразвуковое исследование щитовидной железы на аппарате Toshiba APLIO 500
- **Figure 1.** Ultrasound examination of the thyroid gland using Toshiba APLIO 500



- **Рисунок 2.** Результаты компьютерной томографии шеи
- **Figure 2.** Results of computed tomography of the neck



тренней яремной вене, тромбоэмболия левой легочной артерии и ее ветвей. Однако, учитывая стабильное состояние, отсутствие дыхательной недостаточности, а также отсутствие изменений в легочной ткани при выполнении КТ грудной полости, острая массивная ТЭЛА была исключена.

Учитывая КТ-картину флотирующего тромба, а также КТ-признаки тромбоэмболии левой легочной артерии, пациентке была назначена терапия оральными антикоагулянтами. Наличие частично флотирующего тромба в правой внутренней яремной вене, скорее всего, ассоциировано с повреждением интимы сосуда во время операции на щитовидной железе в декабре 2018 г.

Проведено обследование на предмет наличия системного фиброзирующего заболевания. При проведении КТ грудной полости и органов средостения очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. При обследовании органов брюшной полости данных за склерозирующий холангит не получено. По результатам консультации офтальмолога данных за фиброз орбит не получено, выставлен диагноз: *ОУ – Миопия слабой степени, ангиопатия сетчатки.*

Для исключения IgG4-ассоциированного заболевания проведено определение IgG и IgG4, по результатам выявлены нормальные уровни данных показателей (IgG 6,5 г/л (7,0–16,0), IgG4 0,057 г/л (менее 2,01)), что исключило IgG4-ассоциированное заболевание.

На основании лабораторно-инструментальных методов исследования подтверждена эффективность проводимой терапии глюкокортикостероидами: отмечалось уменьшение размера зоба и отсутствие симптомов компрессии. Таким образом, был рекомендован прием преднизолона в поддерживающей дозе 10 мг под контролем самочувствия пациентки, УЗИ ЩЖ.

Исход и результаты последующего наблюдения. По данным динамического контроля: в течение еще 6 мес. пациентка продолжала прием глюкокортикостероидов с дальнейшей постепенной отменой препарата. На фоне отмены симптомов компрессии не отмечает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТР является крайне редким заболеванием, в связи с этим часто его сложно диагностировать. В настоящее время нет универсальных алгоритмов для ведения данных пациентов, а в некоторых случаях ТР может быть быстро прогрессирующим. Тем не менее при проведении визуализирующих методов исследований необходимо помнить про особенности фиброзного поражения ЩЖ при ТР. Важным диагностическим шагом является определение IgG и IgG4 для исключения IgG4-ассоциированного заболевания.

Лечение ТР должно быть персонализированным и мультидисциплинарным. В нашем случае диагноз был выставлен по результатам исследования послеоперационного гистологического материала. Однако после оперативного лечения было отмечено ухудшение состояния, в связи с чем пациентке был назначен преднизолон с клиническим эффектом. Тем не менее на этой дозе наблюдались признаки гиперкортицизма, что послужило причиной снижения дозы препарата. В дальнейшем на фоне длительного приема 10 мг преднизолона ухудшения состояния не отмечалось.

Поступила / Received 19.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2021
Принята в печать / Accepted 20.03.2021

Список литературы

1. Papi G., Corrado S., Cesinaro A.M., Novelli L., Smerieri A., Carapezzi C. Riedel's thyroiditis: clinical, pathological and imaging features. *Int J Clin Pract.* 2002;56(1):65–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11831840/>.
2. Hay I.D. Thyroiditis: a clinical update. *Mayo Clin Proc.* 1985;60(12):836–843. doi: 10.1016/S0025-6196(12)64789-2.
3. Hennessey J.V. Riedel's Thyroiditis: A Clinical Review. *JCEM.* 2011;96(10):3031–3041. doi: 10.1210/jc.2011-0617.
4. Heufelder A.E., Hay I.D. Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). *Clin Investig.* 1994;72(10):788–793. doi: 10.1007/BF00180548.
5. Gosi S.K.Y., Nguyen M., Garla V.V. Riedel Thyroiditis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725988/>.
6. Ozgen A., Cila A. Riedel's thyroiditis in multifocal fibrosclerosis: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(2):320–321. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10696016/>.
7. Pérez Fontán F.J., Cordido Carballido F., Pombo Felipe F., Mosquera Osés J., Villalba Martín C. Riedel thyroiditis: US, CT, and MR evaluation. *J Comput Assist Tomogr.* 1993;17:324–325. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8454764/>.
8. Mansberg R., Bency R., Shen L., Bui C., Park K. Riedel's Thyroiditis with Intense FDG Uptake Demonstrated on FDG PET/CT. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015;24(1):29–31. doi: 10.4274/mirt.98598.
9. Kotilainen P., Airas L., Kojo T., Kurki T., Kataja K., Minn H., Nuutila P. Positron emission tomography as an aid in the diagnosis and follow-up of Riedel's thyroiditis. *Eur J Intern Med.* 2004;15(3):186–189. doi: 10.1016/j.ejim.2004.03.002.
10. Slman R., Monpeyssen H., Desarnaud S., Haroche J., Fediaevsky Ldu P., Fabrice M. et al. Ultrasound, elastography, and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in Riedel's thyroiditis: report of two cases. *Thyroid.* 2011;21(7):799–804. doi: 10.1089/thy.2010.0242.
11. Papi G., LiVolsi V.A. Current concepts on Riedel thyroiditis. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(1 Suppl):S50–S63. doi: 10.1309/NUU88VAFR9YEHKNA.
12. Falhammar H., Juhlin C.C., Barner C., Catrina S.B., Karefylakis C., Calissendorff J. Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes. *Endocrine.* 2018;60(1):185–192. doi: 10.1007/s12020-018-1526-3.
13. Fatourehchi M.M., Hay I.D., Mclver B., Sebo T.J., Fatourehchi V. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976–2008. *Thyroid.* 2011;21(7):765–772. doi: 10.1089/thy.2010.0453.
14. Vaidya B., Harris P.E., Barrett P., Kendall-Taylor P. Corticosteroid therapy in Riedel's thyroiditis. *Postgrad Med J.* 1997;73(866):817–819. doi: 10.1136/pgmj.73.866.817.
15. Few J., Thompson N.W., Angelos P., Simeone D., Giordano T., Reeve T. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. *Surgery.* 1996;120(6):993–998. doi: 10.1016/S0039-6060(96)80045-6.
16. Colletta A.A., Wakefield L.M., Howell F.V., van Roozendaal K.E., Danielpour D., Ebbs S.R. et al. Anti-oestrogens induce the secretion of active transforming growth factor β from human fetal fibroblasts. *Br J Cancer.* 1990;62:405–409. doi: 10.1038/bjc.1990.307.
17. Levy J.M., Hasney C.P., Friedlander P.L., Kandil E., Occhipinti E.A., Kahn M.J. Combined mycophenolate mofetil and prednisone therapy in tamoxifen- and prednisone-resistant Riedel's thyroiditis. *Thyroid.* 2010;20(1):105–107. doi: 10.1089/thy.2009.0324.

Информация об авторах:

Рыбакова Анастасия Андреевна, врач-эндокринолог отдела терапевтической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0002-1248-9099; SPIN-код: 8275-6161; aamamykina@gmail.com

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н., заведующая отделом терапевтической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0001-6388-1544; SPIN-код: 4053-3033; doc-platonova@inbox.ru

Солдатова Татьяна Васильевна, к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0003-1904-3118; SPIN-код: 1305-8829; tatmoscow@yandex.ru

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н., заведующая отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0001-7965-9454; SPIN-код: 5808-8065; ntarbaeva@inbox.ru

Паневин Тарас Сергеевич, врач, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; ORCID: 0000-0002-5290-156X; SPIN-код: 7839-3145; tarasel@list.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора Центра – директор Института клинической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN-код: 8821-8990; troshina@inbox.ru

Information about the authors:

Anastasia A. Rybakova, Endocrinologist of the Department of Therapeutic Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0002-1248-9099; aamamykina@gmail.com

Nadezhda M. Platonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0001-6388-1544; doc-platonova@inbox.ru

Tatiana V. Soldatova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Department, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0003-1904-3118; tatmoscow@yandex.ru

Natalia V. Tarbaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Computer and Magnetic Resonance Imaging, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0001-7965-9454; ntarbaeva@inbox.ru

Taras S. Panevin, Doctor, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ORCID: 0000-0002-5290-156X; tarasel@list.ru

Ekaterina A. Troshina, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Center – Director of the Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0002-8520-8702; troshina@inbox.ru

Влияние андроген депривационной терапии на параметры углеводного обмена и амбулаторный гликемический профиль

Е.Ю. Грицкевич^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0086-869X, genyan.7@mail.ru

Д.В. Скуридина¹, ORCID: 0000-0002-6899-4457

С.Н. Переходов², ORCID: 0000-0002-6276-2305, s.perekhodov@bk.ru

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

² Городская клиническая больница имени В.П. Демикова; 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4

Резюме

Введение. Андроген-депривационная терапия, используемая для лечения рака предстательной железы, приводит к метаболическим нарушениям, в т. ч. нарушениям углеводного обмена. Сроки развития и особенности этих изменений изучены недостаточно. Расширение возможностей оценки гликемии позволяют детализировать информацию о характере и тенденциях этих изменений.

Цель исследования. Изучение влияния длительной АДТ агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона ЛГРГ (агонисты ЛГРГ) на параметры углеводного обмена и амбулаторный гликемический профиль у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование включено 99 пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ. Исследование уровней глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина выполнялись в динамике — исходно, через 3, 6 и 12 мес. АДТ. Был рекомендован постоянный самоконтроль гликемии с применением портативных глюкометров (Контур плюс, Асцензия). Десяти пациентам с выявленным повышением гликемии на фоне АДТ были установлены системы Flash-мониторинга глюкозы (FreeStyle Libre), позволяющие получить данные АГП.

Результаты и обсуждение. Длительная АДТ у пациентов с МР РПЖ, независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ, сопровождалась ранним, прогрессирующим ухудшением всех показателей углеводного обмена с существенным увеличением доли пациентов с преддиабетическими значениями ГПН до 66% согласно критериям ADA. Выявлено, что 12-месячная АДТ изменяет АГП и сопровождается нарушением гликемии натощак, увеличением площади под кривой и уровней постпрандиальной гликемии, повышением вариабельности гликемии с увеличением индекса CONGA до 6,817 ($p < 0,001$).

Заключение. АДТ агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ сопровождается предрасположенностью к ранним нарушениям углеводного обмена с высоким риском быстрого развития преддиабета независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ, а АГП пациентов характеризуется возрастанием суммарной суточной гликемической нагрузки, вариабельности гликемии.

Ключевые слова: амбулаторный гликемический профиль, андроген-депривационная терапия, ранние нарушения углеводного обмена, вариабельность гликемии

Для цитирования: Грицкевич Е.Ю., Скуридина Д.В., Переходов С.Н. Влияние андроген-депривационной терапии на параметры углеводного обмена и амбулаторный гликемический профиль. *Медицинский совет.* 2021;(7):172–182. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-172-182.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of androgen deprivation therapy on glucose metabolism and ambulatory glucose profile

Elena Yu. Grickevich^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0086-869X, genyan.7@mail.ru

Daria V. Skuridina¹, ORCID: 0000-0002-6899-4457

Sergey N. Perekhodov², ORCID: 0000-0002-6276-2305, s.perekhodov@bk.ru

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

² Demikhov City Clinical Hospital; 4, Shkulev St., Moscow, 109263, Russia

Abstract

Introduction. Androgen deprivation, used to treat prostate cancer, leads to metabolic disorders, including glucose metabolism disorders. The timing of development and the characteristics of these changes have not been sufficiently studied. The expansion of the possibilities for assessing glycemia makes it possible to obtain changes in glucose.

Objective. To study the dynamics of the effect of long-term androgen-deprivation therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH agonists) on the parameters of glucose metabolism and ambulatory glucose profile in patients with locally advanced prostate cancer (La PCa).

Materials and methods. The study included 99 patients with La PCa receiving androgen deprivation therapy (ADT) with (GnRH agonists) for at least 12 months. The study of fasting plasma glucose (FPG) and glycated hemoglobin (HbA1c) levels was performed at baseline, after 3, 6 and 12 months of ADT, and constant self-monitoring of glycemia was recommended using portable glucometers. Flash glucose monitoring systems (FreeStyle Libre) were installed in ten patients with a detected increase in glycemia on the background of ADT, allowing them to obtain data on the ambulatory glucose profile (AGP).

Results and discussion. Long-term ADT in patients with La PCa, regardless of baseline age, BMI, WC, was accompanied by an early, progressive deterioration in parameters of glucose metabolism. The proportion of patients with prediabetic FPG values after 12 months becomes 66% according to ADA criteria. We found that 12-month ADT changes the AGP: an increase area under the curve and postprandial glycemic levels, an increase in blood glucose variability with an increase in the CONGA index to 6.817 ($p < 0.001$).

Conclusion. ADT by GnRH agonists in patients with La PCa is accompanied by a predisposition to early disorders of glucose metabolism with a high risk of rapid development of prediabetes regardless of baseline age, BMI, and WC. The AGP of patients is characterized by an increase in the total glycemic load, and glycemic variability.

Keywords: androgen deprivation therapy, early disorders of glucose metabolism, ambulatory glucose profile, blood glucose variability

For citation: Grickevich E.Yu., Skuridina D.V., Perekhodov S.N. Influence of androgen deprivation therapy on glucose metabolism and ambulatory glucose profile. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):172–182. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-172-182.

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

ВВЕДЕНИЕ

Андрогенная депривация, используемая для лечения рака предстательной железы, приводит к метаболическим нарушениям, в т. ч. нарушениям углеводного обмена. Сроки развития и особенности этих изменений изучены недостаточно. В последнее время расширение возможностей оценки гликемии позволяет получить существенный пул данных и детализировать информацию о характере и тенденциях изменения уровней глюкозы, в т. ч. при андроген-депривационной терапии (АДТ). В современной диабетологии формируется новая парадигма во взглядах на концепцию оценки гликемии. С одной стороны, интегративным показателем углеводного обмена остается гликированный гемоглобин (HbA1c), однако в последнее время не вызывает сомнения, что HbA1c не может быть единственным маркером контроля гликемии, поскольку он не отражает уровня глюкозы в крови в момент исследования и ее вариабельность. К тому же нет единой концепции диагностики ранних нарушений углеводного обмена согласно данному показателю: HbA1c не используется в качестве критерия преддиабета согласно IDF¹ и РАЭ [1], но является стандартом диагностики преддиабета ADA (5,7–6,4%) [2]. Значительно большее представление об изменениях гликемии можно получить с помощью технологии непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), метода регистрации, при котором результаты изменения концентрации глюкозы в крови фиксируются с определенной частотой на протяжении длительного времени (более суток) [3]. Современные устройства для НМГ позволяют получить данные о гликемии косвенно по концентрации глюкозы в межклеточной жидкости [4]. Применение данного инновационного метода способствует получению существенного пула дан-

ных обо всех паттернах глюкозы, т. е. не только увеличивает количество измерений глюкозы, но и обеспечивает детальную информацию о характере и тенденциях изменения уровня глюкозы как в препрандиальный, так и в постпрандиальный период [5].

Наличие такой детализации гликемического профиля может стать новой концепцией оценки и последующего контроля ранних нарушений углеводного обмена (НУО) в особых ситуациях. Традиционно с целью диагностики преддиабета, сахарного диабета (СД) применяется пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Однако ПГТТ не предназначен для оценки других форм нарушений углеводного обмена и не отражает суточных колебаний и вариабельности гликемии. К особым формам можно отнести НУО, которые развиваются при лечении гормон-зависимых опухолей. Гормональная депривация приводит к различным, еще не вполне изученным дефектам секреции инсулина и нарушению чувствительности к инсулину. Андрогензависимой опухолью является рак предстательной железы – одна из самых распространенных злокачественных опухолей у мужчин, в лечении которой используется АДТ [6–9]. Наиболее часто используемыми препаратами с целью достижения андрогенной депривации являются агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (агонисты ЛГРГ). Эффективность АДТ в контроле опухолевого процесса доказана уже более полувека назад, однако актуальность метаболических, в т. ч. углеводных, нарушений, развивающихся вследствие андрогенной депривации, заявлена лишь в начале нового тысячелетия. При этом ранее описывались НУО при андрогенном дефиците, не связанном с АДТ. Например, в когортном проспективном Массачусетском исследовании, которое включало 1 156 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет и проводилось в течение почти 10 лет, было показано, что низкие уровни тестостерона играют роль в развитии СД2 [10]. В проспективном наблюдательном исследовании Rancho Bernardo

¹ Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF Consultation. 2006. Available at: https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/.

study, которое проводится с 1972 г. по настоящее время, осуществлялась оценка взаимосвязи между эндогенными половыми гормонами и развитием СД2. Был сделан вывод, что низкие уровни тестостерона являются предиктором развития СД2 у пожилых мужчин [11]. Подтверждением роли эндогенного тестостерона в поддержании гомеостаза глюкозы у мужчин явились также рандомизированные контролируемые исследования, которые оценивали эффект заместительной терапии тестостероном при гипергликемии у пациентов с СД2, в которых наблюдалось дозозависимое улучшение гликемического контроля у пациентов, рандомизированных в группу тестостеронзаместительной терапии [12, 13]. Однако в данных исследованиях дефицит тестостерона был умеренным в отличие от пациентов с раком предстательной железы, получающих АДТ, у которых отмечается резкий и значительный андрогенный дефицит, что позволяет исследователям проспективно оценить причинно-следственную роль андрогенной депривации в развитии НУО. Таким образом, АДТ является своеобразной моделью оценки роли тяжелого дефицита тестостерона в гомеостазе глюкозы. Одним из первых исследований, в котором выявлено повышение риска развития СД у пациентов, получающих АДТ, было наблюдательное, основанное на большой базе данных страховой компании SEER-Medicare и опубликованное в 2006 г. группой американских исследователей [14]. Это наводит на мысль, что своевременное выявление и коррекция ранних НУО могут способствовать уменьшению риска развития СД в этой особой группе пациентов. В большинстве исследований использовались традиционные методы оценки: так, в нескольких проспективных исследованиях определялись ГПН и HbA1c. В одном из первых коротких (12 нед.) проспективных исследований J.C. Smith et al. выявили, что увеличение ГПН составило 3,5% при отсутствии увеличения веса [15]. В более поздних и более длительных исследованиях E.L. Hamilton и K. Mitsuzuka умеренно увеличивались как ГПН, так и HbA1c (от +2 до +4%) [16, 17]. Авторы сделали вывод, что АДТ, проводимая на протяжении 12 мес., вызвала значительные изменения метаболических параметров у пациентов с раком предстательной железы, а выраженность этих изменений была более акцентированной в первой половине года андрогенной депривации. В ряде исследований было продемонстрировано, что ранние НУО являются не только промежуточным этапом развития СД, но и независимым ФР ССЗ [18, 19], что актуализирует своевременную и детальную оценку углеводных нарушений. В литературе нами не найдено описания характера НУО при АДТ, поэтому мы сочли важным более детально изучить и охарактеризовать суточную динамику показателей углеводного метаболизма с применением метода суточного Flash-мониторирования, установить характерный АГП на фоне подавления тестостерона.

Цель исследования: изучить в динамике влияние длительной АДТ агонистами ЛГРГ на параметры углеводного обмена и амбулаторный гликемический профиль у пациентов с МР РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 99 пациентов, наблюдавшихся и проходивших лечение в ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева (ГБУЗ ГКБ №57) – структурном подразделении ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева «Онкологический диспансер №3, ГАУЗ МГОБ №62 ДЗМ (поликлиническое отделение)» с 2017 г. по февраль 2020 г. включительно. Все пациенты имели подтвержденный лабораторно, инструментально и согласно заключению патологоанатомического исследования биопсийного материала (биопсия предстательной железы) РПЖ, без метастазирования (T3N0M0) и не имели тяжелых заболеваний или патологических состояний (выраженных изменений в лабораторных анализах, активной неконтролируемой инфекции, значимых конкурирующих заболеваний), а также не получали системные глюкокортикостероиды, противоопухолевые, экспериментальные препараты. Средний возраст пациентов в исследовании составил $69,11 \pm 8,64$ года. У всех пациентов была достигнута андрогенная депривация с концентрацией общего тестостерона на фоне лечения менее 1,7 нмоль/л.

Исследование ГПН исходно, через 3, 6 и 12 мес. от начала АДТ выполнялось на биохимическом анализаторе AU 680 (производства «Бекмен Култер», США), HbA1c выполнялся с помощью системы капиллярного электрофореза Minicar (производства Sebia, Франция). Для исследования АГП использовалось устройство производства компании «Эбботт» FreeStyle Libre, которое состояло из датчика, который устанавливался на заднюю поверхность плеча на срок до 14 дней, и мобильного сканера с сенсорным экраном. Отчеты для анализа предоставлялись пациентами по завершении работы датчика и скачивались со сканера в предустановленную компьютерную программу.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), SPSS 23 для Windows (IBM, США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

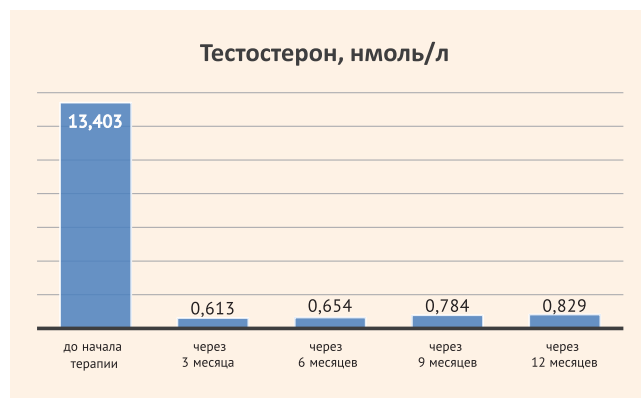
Снижение тестостерона до критически низких пороговых значений согласно современным требованиям АДТ было достигнуто через 3 мес., динамика показателя за которые составила $12,79 \pm 1,64$ нмоль/л, затем показатель относительно стабилизировался на низких значениях, без существенных колебаний (рис. 1, табл. 1).

При анализе динамики изменений уровней ГПН и HbA1c на протяжении 12 мес. АДТ (табл. 1) было убедительно установлено, что максимальный прирост уровней показателей отмечался в течение первых 3 мес. лечения, а также носил прогрессирующий характер через 6 и 12 мес.

Учитывая то, что возраст, ИМТ и ОТ являются наиболее значимыми этиологическими факторами развития пред-

● **Рисунок 1.** Динамика средних показателей тестостерона крови у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, получающих агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона

● **Figure 1.** Dynamics of average blood testosterone values in patients with locally advanced prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists



диабета и СД2, мы разделили включенных в исследование на группы:

- 1) по исходному ИМТ < 27 кг/м² (n = 45) и ≥ 27 кг/м² (n = 54),
- 2) по возрасту: <70 лет (n = 46) и ≥70 лет (n = 53),
- 3) по исходной ОТ < 94 см (n = 63) ≥94 см (n = 36).

Как показывают данные, представленные в табл. 2, не было установлено различий в динамике гликемии в зависимости от наличия или отсутствия избыточной массы тела. ГПН увеличилась за первые 3 мес. терапии в группе с ИМТ ≥ 27 кг/м² (n = 54) до 5,69 ± 0,939 ммоль/л, а в группе с ИМТ < 27 кг/м² (n = 45) до 5,65 ± 0,94 ммоль/л, затем увеличение, но уже не столь значительное сохранялось и через 12 мес. Аналогично выглядела динамика ГПН в зависимости от возраста пациентов: увеличение в группах до 70 лет (n = 46) и 70 лет и старше (n = 53) до 5,73 ± 1,08 и 5,62 ± 0,78 ммоль/л соответственно с сохранением

в последующем менее значительного, но достоверного прироста показателя. При оценке роли висцерального ожирения было установлено, что в группе с отсутствием выраженного висцерального депо гликемия ниже исходно и составляет исходно 5,06 ± 0,74 ммоль/л, в то время как в группе с абдоминальным ожирением – 5,41 ± 1,14 ммоль/л, однако закономерности в динамике были схожими: через 3 мес. отмечается увеличение до 5,48 ± 0,72 и 5,99 ± 1,15 ммоль/л, а через 12 мес. – до 5,73 ± 0,89 и 6,21 ± 1,38 ммоль/л соответственно.

Сопоставимое увеличение показателя ГПН с преимущественным увеличением в первые 3 мес. терапии и дальнейшей динамикой роста на протяжении 12 мес. наблюдения вне зависимости от наличия или отсутствия избыточной массы тела, от возраста пациентов, ОТ позволило сделать вывод, что эти факторы риска не были ведущими в развитии нарушений углеводного обмена.

Среди пациентов с повышением гликемии были отобраны 10 пациентов, получающих АДТ агонистами ЛГРГ не менее 6 мес., которым были установлены системы Flash-мониторинга глюкозы, позволяющие получить данные АГП. Возраст пациентов был от 59 до 78 лет, в группе были как пациенты с нормальной и избыточной массой тела (n = 5), так и пациенты с ожирением (n = 5).

Анализ данных при использовании АГП производится по ступеням (шкалам):

- качество полученных данных,
- время, которое пациент находится в целевом диапазоне,
- время нахождения в гипогликемии,
- вариабельность уровня глюкозы по анализу интерквартильного и интердецильного диапазона,
- стабильность гликемического профиля, абсолютное изменение медианы в час.

Все эти шаги разработаны для пациентов с СД, в большей степени для получающих препараты инсу-

● **Таблица 1.** Динамика тестостерона у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы через 3, 6 и 12 мес. после назначения андроген-депривационной терапии агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (n = 99)

● **Table 1.** Testosterone dynamics in patients with locally advanced prostate cancer at 3, 6 and 12 months after androgen-deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists (n = 99)

Этапы регистрации показателей	Исходно (М ± σ)	Через 3 мес. (М ± σ)	Через 6 мес. (М ± σ)	Через 12 мес. (М ± σ)
Тестостерон (нмоль/л)	13,403 ± 4,52	0,613* ± 0,034	0,654 ± 0,037	0,829 ± 0,047
Δ тестостерона, нмоль/л		-12,79* ± 1,64	-12,75 ± 1,55	-12,57 ± 1,39
ГПН, ммоль/л	5,18 ± 0,91	5,67* ± 0,93	5,77* ± 0,96	5,90* ± 1,12
Δ ГПН, ммоль/л		0,486* ± 0,045	0,588* ± 0,051	0,721* ± 0,066
HbA1c, %	5,361 ± 0,66	5,657* ± 0,83	5,766* ± 0,82	5,894* ± 0,83
Δ HbA1c, %		0,296* ± 0,033	0,405* ± 0,034	0,533* ± 0,039

Примечание. N – количество пациентов, М – среднее, σ – стандартное отклонение, Δ – изменение по сравнению с исходным.

*p < 0,001 достоверность изменения.

● **Таблица 2.** Динамика глюкозы плазмы натощак у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы через 3, 6 и 12 мес. после назначения андроген-депривационной терапии агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса, возраста, наличия абдоминального ожирения

● **Table 2.** Dynamics of fasting plasma glucose in patients with locally advanced prostate cancer 3, 6, and 12 months after prescription of androgen-deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists according to the presence or absence of excess weight, age, presence of abdominal obesity

Этапы регистрации показателей		Исходно (M ± σ)	Через 3 мес. (M ± σ)	Через 6 мес. (M ± σ)	Через 12 мес. (M ± σ)
ИМТ ≥ 27 кг/м ² , n = 54	ГПН, ммоль/л	5,20 ± 0,90	5,69* ± 0,939	5,79* ± 0,91	5,93* ± 1,12
	Δ ГПН, ммоль/л		0,485* ± 0,055	0,592* ± 0,058	0,782* ± 0,082
ИМТ < 27 кг/м ² , n = 45	ГПН, ммоль/л	5,16 ± 0,94	5,65* ± 0,94	5,75* ± 1,02	5,88* ± 1,13
	Δ ГПН, ммоль/л		0,487* ± 0,074	0,584* ± 0,318	0,714* ± 0,107
<70 лет, n = 46	ГПН, ммоль/л	5,09 ± 1,10	5,73* ± 1,08	5,78* ± 1,11	5,99* ± 1,29
	Δ ГПН, ммоль/л		0,642* ± 0,066	0,696* ± 0,081	0,901* ± 0,103
≥70 лет, n = 53	ГПН, ммоль/л	5,27 ± 0,71	5,62* ± 0,78	5,76* ± 0,82	5,83* ± 0,95
	Δ ГПН, ммоль/л		0,35* ± 0,056	0,495* ± 0,063	0,565* ± 0,079
ОТ < 94 см, n = 63	ГПН, ммоль/л	5,06 ± 0,74	5,48* ± 0,72	5,62* ± 0,80	5,73* ± 0,89
	Δ ГПН, ммоль/л		0,427* ± 0,056	0,561* ± 0,064	0,671* ± 0,082
ОТ ≥ 94 см, n = 36	ГПН, ммоль/л	5,41 ± 1,14	5,99* ± 1,15	6,04* ± 1,15	6,21* ± 1,38
	Δ ГПН, ммоль/л		0,589* ± 0,073	0,636* ± 0,085	0,809* ± 0,11

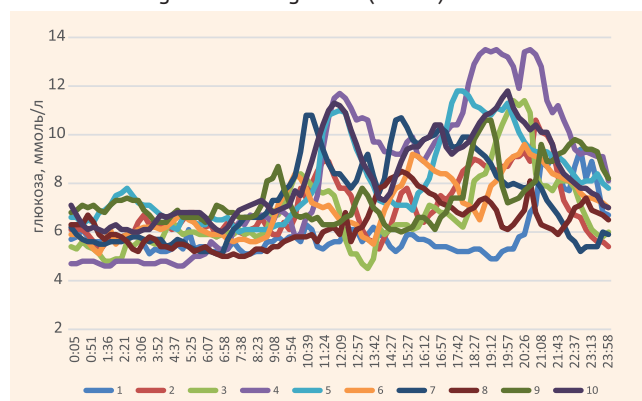
лина, поэтому трудно было ориентироваться на стандартные данные. Отобранные пациенты не имели СД, поэтому мы изменили пороговые значения диапазона нормы и использовали пороговые значения, предложенные для преддиабета, которые составляют по критериям ADA ≥ 5,6 ммоль/л натощак и ≥ 7,8 ммоль/л после еды. Средние значения гликемии во все временные точки представлены в виде графиков (рис. 2), позволяющих оценить общие закономерности. Как видно из представленных данных, гликемия у обследованных пациентов была разнородной, однако общими закономерностями являются превышение нормодиапа-

зона уровней гликемии натощак и еще более выраженное преимущественное повышение пороговых значений гликемии в постпрандиальный период. Указанные выше закономерности имели место как у лиц с ожирением, так и без него и были обусловлены как влиянием внешнесредовых факторов, так и эндогенными причинами, особенностями секреции инсулина и утилизации глюкозы.

Средние значения гликемии по времени представлены на рис. 3, отрезные линии соответствуют значениям гликемии 5,6 и 7,8 ммоль/л. В результате анализа полученных данных было установлено, что в утренние часы

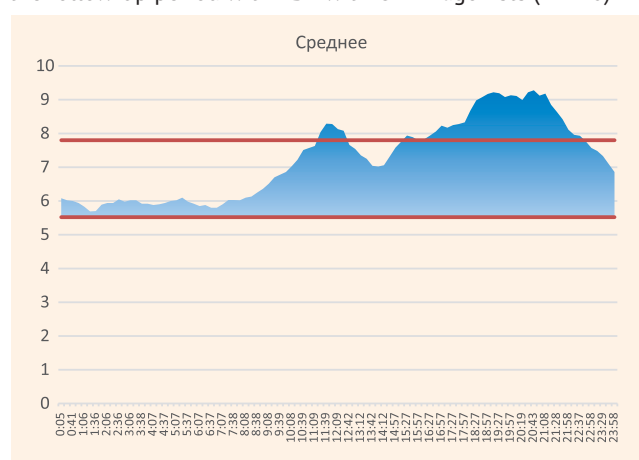
● **Рисунок 2.** Индивидуальная гликемия пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы в течение периода наблюдения при андроген-депривационной терапии агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (n = 10)

● **Figure 2.** Individual glycemia of patients with locally advanced prostate cancer during the period of observation during androgen-deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists (n = 10)



● **Рисунок 3.** Средняя гликемия пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы в течение периода наблюдения при андроген-депривационной терапии агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (n = 10)

● **Figure 3.** Mean glucose of patients with La PCa during the follow-up period with ADT with GnRH agonists (n = 10)



с 6:00 до 9:00 среднее значение гликемии в этой группе пациентов $6,03 \pm 0,22$ ммоль/л, а в прандиальный период (с 9:00 до 24:00) среднее значение гликемии составило $7,95 \pm 0,79$ ммоль/л, что превышает норму согласно критериям всех экспертных организаций.

Поскольку в ряде исследований показано, что вариабельность гликемии (ВГ) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, не связанным с уровнем HbA1c [20], произведена оценка ВГ у отобранных пациентов по следующим параметрам:

- 1) AUC – характер динамики гликемической кривой, площадь под кривой гликемии. Данный параметр описывает изменения гликемии вокруг базисного уровня глюкозы или референтной линии во времени;
- 2) MAGE – показатель средней амплитуды колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions);
- 3) CONGA – непрерывное, частично перекрывающееся изменение гликемии – показатель Continuous Overlapping Net Glycemic Action, учитывающий перепад уровня гликемии за период (m) с последующим шагом анализа перепада гликемии через определенный отрезок времени;
- 4) J-index – сумма среднего значения глюкозы крови и стандартного отклонения;
- 5) HGBI – индекс риска гипергликемии [21].

Был проведен расчет параметров вариабельности гликемии для каждого пациента, рассчитаны наиболее

используемые индексы (табл. 3, рис. 4). В таблицу для сравнения были внесены значения показателей вариабельности здорового мужчины, сопоставимого по возрасту с пациентами в исследовании. Наиболее чувствительными и характерными оказались показатели AUC, который описывает изменения гликемии вокруг базисного уровня глюкозы и отражает гликемическую нагрузку, и CONGA, учитывающий перепад уровня гликемии за определенный период, значимо отражающий вариабельность. JINDEX, который отражает максимальные пиковые значения, был у верхней границы диапазона. Показатель MAGE был малоинформативен, поскольку оценивает амплитуду между гипо- и гипергликемиями, а пациенты не получали ССП, у них не было резкого снижения гликемии.

Был проведен более подробный анализ полученных данных амбулаторного гликемического профиля по каждому пациенту, которые показали индивидуальный разброс. В таблицах приведены характеристики пациентов, результаты исследованных биохимических и гормональных показателей. Фиксировались особенности образа жизни и питания пациентов, поскольку они могут оказывать влияние на гликемический профиль, а также наличие оперативного лечения в анамнезе. Мы сочли интересным привести *клинические примеры* двух пациентов, существенно отличающихся по массе тела, при этом со схожими результатами их биохимических и гормональных показателей.

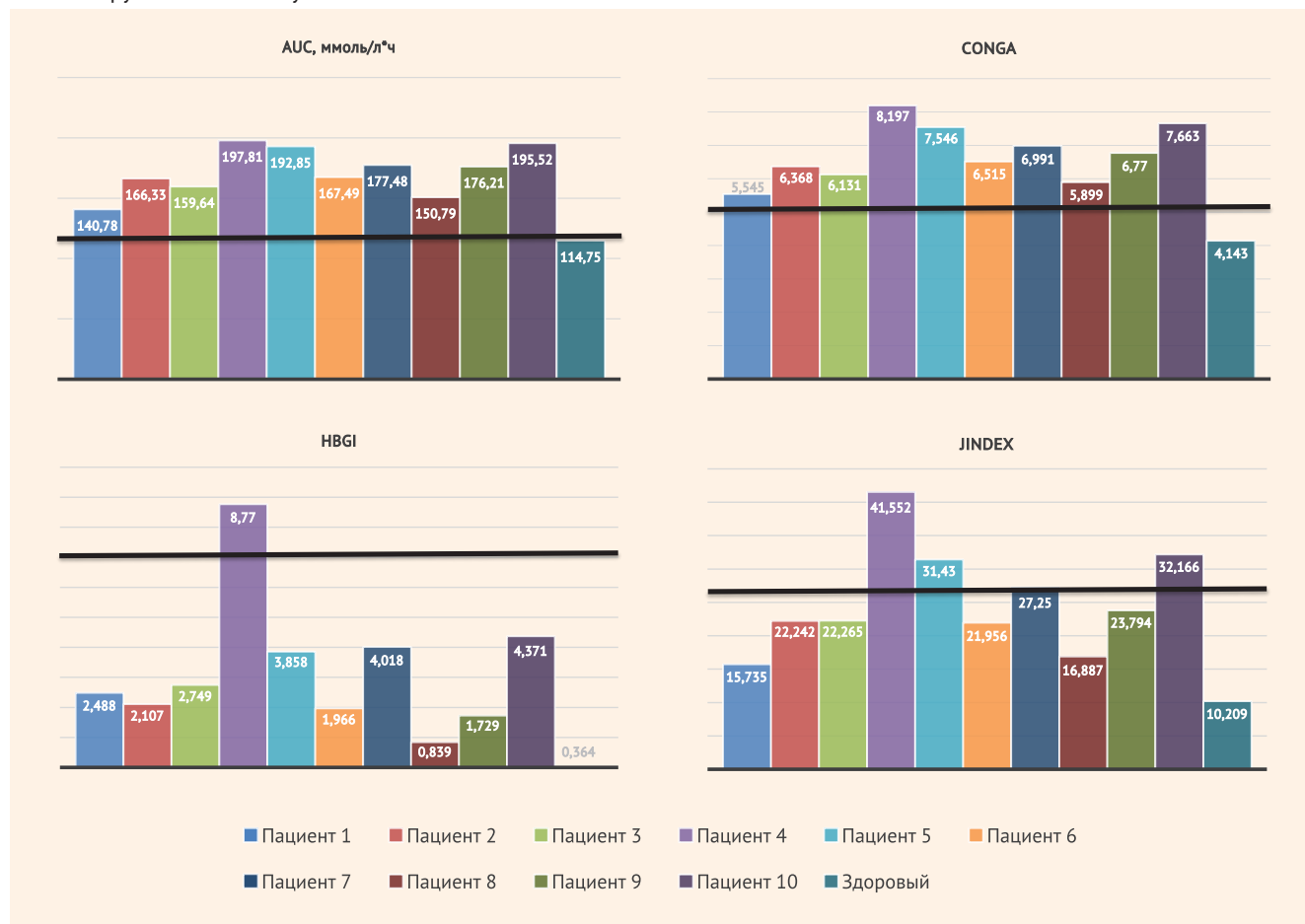
● **Таблица 3.** Показатели вариабельности гликемии у 10 отобранных пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, получающих андроген-депривационную терапию агонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона

● **Table 3.** Indicators of glycemic variability in 10 selected patients with locally advanced prostate cancer receiving androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists

	AUC (ммоль/л*ч)	MAGE	CONGA	JINDEX	HGBI
Пациент 1	140,78	1,800	5,545	15,735	2,488
Пациент 2	166,33	1,700	6,368	22,242	2,107
Пациент 3	159,64	2,500	6,131	22,265	2,749
Пациент 4	197,81	**	8,197	41,552	8,770
Пациент 5	192,85	2,000	7,546	31,430	3,858
Пациент 6	167,49	**	6,515	21,956	1,966
Пациент 7	177,48	**	6,991	27,250	4,018
Пациент 8	150,79	1,250	5,899	16,887	0,839
Пациент 9	176,21	1,450	6,770	23,794	1,729
Пациент 10	195,52	**	7,663	32,166	4,371
Средняя гликемия	172,49	**	6,817	22,945	2,342
Референтное значение		0–2,8	3,6–5,5	4,7–23,6	0–7,7
Здоровый	114,75	1,267	4,143	10,209	0,364
p*	<0,001	0,035	<0,001	<0,001	0,002

*Сравнение средних значений группы пациентов с Т-критерием с показателями здорового контроля. ** Нет отклонений более 1 SD.

● **Рисунок 4.** Индексы вариабельности гликемии пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, получающих андроген-депривационную терапию, и здорового мужчины
 ● **Figure 4.** Glycemic variability indices of patients with locally advanced prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy and of a healthy man



Пациент К. (пациент 4 в табл. 2 и рис. 5) с ожирением II степени, выраженным абдоминальным ожирением, длительным анамнезом ожирения и семейным анамнезом СД2. Через 14 мес. АДТ при Flash-мониторинге выявлено значительное изменение индексов вариабельности, максимальное среди десяти отобранных пациентов: AUC 197,81, CONGA 8,197 (3,6–5,5), JINDEX 41,552 (4,7–23,6), HBGI 8,770 (0–7,7), при этом MAGE не показал отклонений более 1 SD. При нормальной ГПН в БАК, по данным Flash-мониторинга, отмечается повышение как прандиальных, так и базальных значений гликемии. Уровень гликогемоглобина ко времени мониторинга вырос до 6,5%, что соответствует диагнозу манифестации СД (табл. 4).

При анализе среднесуточной кривой гликемии постпрандиальные пики значительные, превышают 11,1 ммоль/л, что также является диагностическим критерием СД (указаны красными стрелками). Также можно отметить утреннее повышение гликемии, несмотря на отсутствие завтрака у пациента, а также высокую длительность нахождения в гипергликемии в течение суток.

Пациент В. (пациент 7 в табл. 2 и рис. 4), получающий АДТ непрерывно 11 мес., схожий с предыдущим по возрасту, работающий, отличающийся отсутствием значи-

тельного избытка массы тела, ОТ, близкой к целевым значениям. В БАК отмечается дислипидемия. Повышение гликемии в течение суток корытообразное, занимает большую часть прандиального периода, не превышает 11,1 ммоль/л, что соотносится с умеренным повышением HbA1c в рамках преддиабета (табл. 5, рис. 6).

Показатели вариабельности пациента В. также характеризовались повышением индексов AUC 177,48, CONGA 6,991 (3,6–5,5) и JINDEX 27,250 (4,7–23,6), в отличие от пациента К. индекс гипергликемии HBGI не был повышен и составил 4,018 (0–7,7), видимо, в связи с отсутствием высокой гипергликемии MAGE не показал отклонений более 1 SD.

Интересно, что несмотря на отсутствие ожирения, кривая гликемии также характеризуется как постпрандиальными пиками, так и длительным нахождением в гипергликемии, что подтверждает мысль об ином патогенетическом вкладе при развитии НУО. При этом стандартная пошаговая оценка, рекомендуемая при анализе АГП, оказывается недостаточно информативной для этого пациента и, вероятно, на его примере для этой особой группы пациентов, поскольку ориентирована на пациентов с СД, преимущественно получающих инсулин.

● **Таблица 4.** Антропометрические и лабораторные показатели пациента К.

● **Table 4.** Anthropometric and laboratory parameters of patient K.

Характеристики	Значение	Образ жизни	Питание
Возраст, лет	64	Без РПЭ в анамнезе. Ожирение около 20 лет, у матери СД2. Работает, физическая активность низкая. Принимает антигипертензивные препараты (БРА + тиазидоподобный диуретик), статины (аторвастатин 10 мг)	Завтрак отсутствует, 2 основных приема пищи – ранний обед и ужин, постпрандиальная гипергликемия в основные приемы пищи
Вес, кг	103		
ИМТ, кг/м ²	39,2		
ОТ, см	110		
ГПН, ммоль/л	5,5		
НbA1c, %	6,5		
ОХС, ммоль/л	6,92		
ХС ЛНП, ммоль/л	4,92		
ХС ЛВП, ммоль/л	0,92		
ТГ, ммоль/л	6,7		
ТТГ, мМЕ/мл	2,25		
сТ4, пмоль/л	8,9		

● **Рисунок 5.** Кривая среднесуточной гликемии пациента К. за 14 дней

● **Figure 5.** The curve of the average daily glucose of patient K. for 14 days



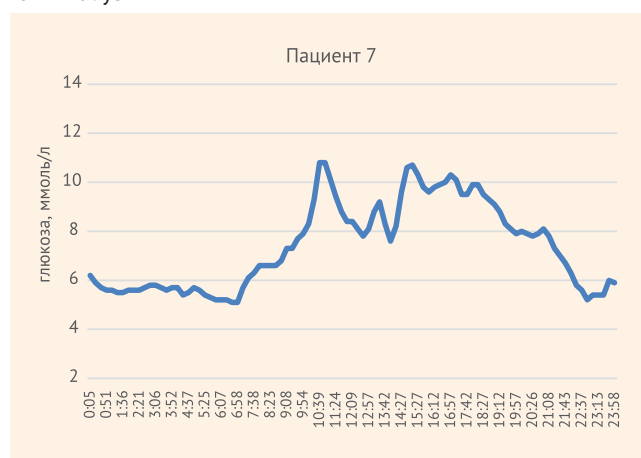
● **Таблица 5.** Антропометрические и лабораторные показатели пациента В.

● **Table 5.** Anthropometric and laboratory parameters of the patient B.

Характеристики	Значение	Образ жизни	Питание
Возраст, лет	61	РПЭ в анамнезе. Работает, физическая активность средняя. Курение в анамнезе	Три основных приема пищи – завтрак обед и ужин, повышение ГПН, постпрандиальная гипергликемия
Вес, кг	76		
ИМТ, кг/м ²	27,2		
ОТ, см	95		
ГПН, ммоль/л	5,8		
НbA1c, %	6,1		
ОХС, ммоль/л	5,89		
ХС ЛНП, ммоль/л	3,15		
ХС ЛВП, ммоль/л	1,18		
ТГ, ммоль/л	3,4		
ТТГ, мМЕ/мл	2,04		
сТ4, пмоль/л	10,18		

● **Рисунок 6.** Кривая среднесуточной гликемии пациента В. за 14 дней

● **Figure 6.** Average daily glycemic curve of patient B. for 14 days



ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные данные свидетельствуют о том, что выявленные изменения параметров углеводного обмена являются перманентно прогрессирующими, по крайней мере на протяжении 12 мес. АДТ. Механизмы, посредством которых опосредуются НУО при андрогенной депривации, остаются малоизученными. В работе A. Chang обсуждается как прямое влияние ятрогенного гипогонадизма, так и следствие ожирения, изменения метаболизма жирных кислот или изменения митохондриальной функции скелетных мышц [22]. Существуют данные о подавлении тестостероном липопротеиновой липазы, которая отвечает за высвобождение свободных жирных кислот в подкожной жировой клетчатке, способствующих инсулинорезистентности [23]. Также известно,

что генетически опосредованная защитная способность запастись избыток энергии в подкожной жировой клетчатке происходит с участием фермента диацилглицерол-ацилтрансферазы 2, который регулируется андрогенами [24]. Во многих исследованиях показано отложение жира в области мышц, что также может способствовать резистентности к инсулину, поскольку скелетные мышцы ответственны за 70–80% стимулированного инсулином поглощения глюкозы [25, 26]. Обсуждается также потенциальная роль дефицита тестостерона при АДТ в предрасположенности к дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Так, в экспериментальной работе представлены данные, подтверждающие роль тестостерона в повышении чувствительности β-клеток поджелудочной железы к действию глюкагоноподобного пептида-1 и тем самым в усилении глюкозозависимой стиму-

ляции секреции инсулина [27]. Возможно, все эти механизмы способствуют изменению гликемии, которые получены в нашем исследовании. Нами получены данные об увеличении HbA1c, ГПН, прандиальной гликемии, что отражается даже на значениях индексов вариабельности, предназначенных для пациентов с СД, таких как AUC и CONGA, JINDEX. Известно, что увеличение вариабельности гликемии приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний [28, 29]. В нашем исследовании максимальная динамика ГПН и HbA1c наблюдается в течение первых 3 мес. во время фазы раннего снижения тестостерона. В последующую хроническую фазу стабильно сниженного тестостерона наблюдается умеренная и стабильная динамика прогрессии НУО, что приводит к высокой частоте преддиабета в этой группе пациентов через 12 мес. АДТ. Вероятно, как и в общей популяции, в этой группе пациентов основная цель ведения и лечения при наличии преддиабета – профилактика развития СД2 и сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время обосновано эффективными являются как немедикаментозная, так и медикаментозная стратегия в профилактике развития СД2 у лиц с ранними НУО, и имеется большое количество данных о возможности эффективной профилактики ССЗ при преддиабете [30]. Современные гайдлайны Европейской ассоциации урологов содержат важные рекомендации по включению аэробных и силовых физических нагрузок в тренировки мужчин, получающих АДТ по поводу РПЖ, которые влияют на качество жизни и способствуют профилактике метаболических нарушений². Выявление НУО в процессе терапии агонистами ЛГРГ подтолкнуло к проведению исследований по лечению таких пациентов с применением сахароснижающих препаратов. Одним из наиболее широко используемых препаратов в лечении СД2 является препарат из группы бигуанидов метформин. Он также может использоваться с целью профилактики СД2 у пациентов с преддиабетом. Выявлена связь применения метформина с повышением выживаемости у пациентов с прогрессирующим раком простаты, получающих АДТ [31, 32]. Однако существование противоречивых данных по использованию метформина в этой группе пациентов [33, 34] дополнительно

свидетельствует в пользу поиска иных возможных путей влияния на НУО с точки зрения врача-эндокринолога. Однако нет данных по использованию других ССП в коррекции нарушений углеводного обмена, в частности инновационных ССП, у пациентов, получающих АДТ, поэтому остается значительное поле для дальнейших исследований, поскольку, возможно, это может помочь предотвращению потенциальных сердечно-сосудистых событий и смертности. В нашей работе в пользу поиска новых возможностей вмешательства свидетельствовало выявление с помощью Flash-мониторинга, проведенного пациентам более чем через 6 мес. андрогенной депривации агонистами ЛГРГ, значимого изменения параметров углеводного обмена, в основном проявляющегося повышением суммарной суточной гликемической нагрузки, схожим с таким у больных СД, высокой вариабельностью гликемии, повышением гликемии натощак. В связи с этим на основании наших данных можно утверждать, что у пациентов, получающих АДТ, формируется особый вариант ранних НУО, не похожий на стандартное НТГ: преимущественно нарастает вариабельность глюкозы и общая гликемическая нагрузка и лишь третьим этапом – пиковые значения гликемии.

ВЫВОДЫ

АДТ агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ сопровождается предрасположенностью к ранним нарушениям углеводного обмена с высоким риском быстрого развития преддиабета и сахарного диабета независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ. Амбулаторный гликемический профиль пациентов, получающих АДТ, характеризуется возрастанием суммарной суточной гликемической нагрузки, индексов ее базальной и прандиальной вариабельности, что требует ранних профилактических мероприятий и самоконтроля глюкозы на этапе инициации АДТ – проведения немедикаментозных методов профилактики нарушений углеводного обмена независимо от возраста, ИМТ, ОТ. Формируется особый вариант ранних НУО, не похожий на НТГ: преимущественно нарастает вариабельность глюкозы, общая гликемическая нагрузка, а также пиковые значения гликемии.



² EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.

Поступила / Received 28.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2021
Принята в печать / Accepted 25.02.2021

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(1 Suppl.):s5–s20. doi: 10.2337/diacare.26.2007s5.
3. Chen C., Zhao X.L., Li Z.H., Zhu Z.G., Qian S.H., Flewitt A.J. Current and Emerging Technology for Continuous Glucose Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2017;19(1):182. doi: 10.3390/s17010182.
4. Mian Z., Hermayer K.L., Jenkins A. Continuous Glucose Monitoring: Review of an Innovation in Diabetes Management. *Am J Med Sci*. 2019;358(5): 332–339. doi: 10.1016/j.amjms.2019.07.003.
5. Ang E., Lee Z.X., Moore S., Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020;34(6):107559. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107559.
6. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urology*. 1941;1:293–297.

7. Bell K.J., Del Mar C., Wright G., Dickinson J., Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749–1757. doi: 10.1002/ijc.29538.
8. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. Режим доступа https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
10. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., Horton E.S., McKinlay J.B. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000;23(4):490–494. doi: 10.2337/diacare.23.4.490.
11. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M., Wingard D.L. Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*. 2002;25(1):55–60. doi: 10.2337/diacare.25.1.55.
12. Jones T.H., Arver S., Behre H.M., Buvat J., Meuleman E., Moncada I. et al. TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011;34(4):828–837. doi: 10.2337/dc10-1233.
13. Hackett G., Cole N., Bhartiya M., Kennedy D., Raju J., Wilkinson P. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med*. 2014;11(3):840–856. doi: 10.1111/jsm.12404.
14. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4448–4456. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2497.
15. Smith J.C., Bennett S., Evans L.M., Kynaston H.G., Parmar M., Mason M.D. et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4261–4267. doi: 10.1210/jcem.86.9.7851.
16. Hamilton E.J., Gianatti E., Strauss B.J., Wentworth J., Lim-Joon D., Bolton D. et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):377–383. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03942.x.
17. Mitsuzuka K., Kyan A., Sato T., Orikasa K., Miyazato M., Aoki H. et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(1):57–62. doi: 10.1038/pcan.2015.50.
18. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;26;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
19. Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J., Kivimäki M., Tabák A., Jørgensen M.E., Færch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with pre-diabetes defined by different criteria: the whitehall II study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):899–906. doi: 10.2337/dc17-2530.
20. Tang X., Li S., Wang Y., Wang M., Yin Q., Mu P. et al. Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clin Chim Acta*. 2016;461:146–150. doi: 10.1016/j.cca.2016.08.004.
21. Салухов В.В., Кицышин В.П., Улупова Е.О., Титов Д.Г. Рациональное применение показателей вариабельности глюкозы в практике эндокринолога. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2018;19(4):819–831. Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom19/art60.html>.
22. Cheung A.S., Hoermann R., Dupuis P., Ioon D.L., Zajac J.D., Grossmann M. Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):229–237. doi: 10.1530/EJE-16-0200.
23. Mårin P., Odén B., Björntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):239–243. doi: 10.1210/jcem.80.1.7829619.
24. Gupta V., Bhasin S., Guo W., Singh R., Miki R., Chauhan P. et al. Effects of dihydrotestosterone on differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells and preadipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;296(1–2):32–40. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.019.
25. Chang D., Joseph D.J., Ebert M.A., Galvão D.A., Taaffe D.R., Denham J.W. et al. Effect of androgen deprivation therapy on muscle attenuation in men with prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;58(2):223–228. doi: 10.1111/1754-9485.12124.
26. Hegarty B.D., Furler S.M., Ye J., Cooney G.J., Kraegen E.W. The role of intramuscular lipid in insulin resistance. *Acta Physiol Scand*. 2003;178(4):373–383. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01162.x.
27. Navarro G., Xu W., Jacobson D.A., Wicksteed B., Allard C., Zhanget G. et al. Extracellular actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male. *Cell Metab*. 2016;23(5):837–851. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.015.
28. Sezer H., Yazici D., Copur S., Dägel T., Deyneli O., Kanbay M. The relationship between glycemic variability and blood pressure variability in normoglycemic normotensive individuals. *Blood Press Monit*. 2021;26(2):102–107. doi: 10.1097/MBP.0000000000000491.
29. Alatawi Z., Mirghani H. The Association Between Glycemic Variability and Myocardial Infarction: A Review and Meta-Analysis of Prospective Studies and Randomized Trials. *Cureus*. 2020;12(11):e11556. doi: 10.7759/cureus.11556.
30. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;10(II):60–67. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Prediaabet_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_vozmoghnosti_korrekcii/#ixzz6t9gCA73S.
31. Margel D., Urbach D.R., Lipscombe L.L., Bell C.M., Kulkarni G., Austin P.C. et al. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3069–3075. doi: 10.1200/JCO.2012.46.7045.
32. Richards K.A., Liou J.L., Cryns V.L., Downs T.M., Abel E.J., Jarrard D.F. Metformin Use is Associated with Improved Survival for Patients with Advanced Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. *J Urol*. 2018;200(6):1256–1263. doi: 10.1016/j.juro.2018.06.031.
33. Lee M.J., Jayalath V., Xu W., Lu L., Freedland S.J., Fleschner N.E. et al. Association between metformin medication, genetic variation and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(1):96–105. doi: 10.1038/s41391-020-0238-y.
34. Nobes J.P., Langley S.E., Klopper T., Russell-Jones D., Laing R.W. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*. 2012;109(10):1495–1502. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10555.x.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th edition. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019; 22(1 Suppl.):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(1 Suppl.):s5–s20. doi: 10.2337/diacare.26.2007.s5.
3. Chen C., Zhao X.L., Li Z.H., Zhu Z.G., Qian S.H., Flewitt A.J. Current and Emerging Technology for Continuous Glucose Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2017;19(1):182. doi: 10.3390/s17010182.
4. Mian Z., Hermayer K.L., Jenkins A. Continuous Glucose Monitoring: Review of an Innovation in Diabetes Management. *Am J Med Sci*. 2019;358(5):332–339. doi: 10.1016/j.amjms.2019.07.003.
5. Ang E., Lee Z.X., Moore S., Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020;34(6):107559. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107559.
6. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urology*. 1941;1:293–297.
7. Bell K.J., Del Mar C., Wright G., Dickinson J., Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749–1757. doi: 10.1002/ijc.29538.
8. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, a branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
10. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., Horton E.S., McKinlay J.B. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from

- the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000;23(4):490–494. doi: 10.2337/diacare.23.4.490.
11. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M., Wingard D.L. Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*. 2002;25(1):55–60. doi: 10.2337/diacare.25.1.55.
 12. Jones T.H., Arver S., Behre H.M., Buvat J., Meuleman E., Moncada I. et al. TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011;34(4):828–837. doi: 10.2337/dc10-1233.
 13. Hackett G., Cole N., Bhartia M., Kennedy D., Raju J., Wilkinson P. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med*. 2014;11(3):840–856. doi: 10.1111/jsm.12404.
 14. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4448–4456. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2497.
 15. Smith J.C., Bennett S., Evans L.M., Kynaston H.G., Parmar M., Mason M.D. et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4261–4267. doi: 10.1210/jcem.86.9.7851.
 16. Hamilton E.J., Gianatti E., Strauss B.J., Wentworth J., Lim-Joon D., Bolton D. et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):377–383. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03942.x.
 17. Mitsuzuka K., Kyan A., Sato T., Orikasa K., Miyazato M., Aoki H. et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(1):57–62. doi: 10.1038/pcan.2015.50.
 18. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
 19. Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J., Kivimäki M., Tabák A., Jørgensen M.E., Færch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with pre-diabetes defined by different criteria: the whitehall II study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):899–906. doi: 10.2337/dc17-2530.
 20. Tang X., Li S., Wang Y., Wang M., Yin Q., Mu P. et al. Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clin Chim Acta*. 2016;461:146–150. doi: 10.1016/j.cca.2016.08.004.
 21. Salukhovich V.V., Kityshin V.P., Ulpova E.O., Titov D.G. Rationale of glycemic variability measurement in the practice of endocrinologist. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal = Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2018;19:819–831. (In Russ.) Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom19/art60.html>.
 22. Cheung A.S., Hoermann R., Dupuis P., Joon D.L., Zajac J.D., Grossmann M. Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):229–237. doi: 10.1530/EJE-16-0200.
 23. Mårin P., Odén B., Björntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):239–243. doi: 10.1210/jcem.80.1.7829619.
 24. Gupta V., Bhasin S., Guo W., Singh R., Miki R., Chauhan P. et al. Effects of dihydrotestosterone on differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells and preadipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;296(1–2):32–40. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.019.
 25. Chang D., Joseph D.J., Ebert M.A., Galvão D.A., Taaffe D.R., Denham J.W. et al. Effect of androgen deprivation therapy on muscle attenuation in men with prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;58(2):223–228. doi: 10.1111/1754-9485.12124.
 26. Hegarty B.D., Furler S.M., Ye J., Cooney G.J., Kraegen E.W. The role of intramuscular lipid in insulin resistance. *Acta Physiol Scand*. 2003;178(4):373–383. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01162.x.
 27. Navarro G., Xu W., Jacobson D.A., Wicksteed B., Allard C., Zhanget G. et al. Extranuclear actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male. *Cell Metab*. 2016;23(5):837–851. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.015.
 28. Sezer H., Yazici D., Copur S., Dagel T., Deyneli O., Kanbay M. The relationship between glycemic variability and blood pressure variability in normoglycemic normotensive individuals. *Blood Press Monit*. 2021;26(2):102–107. doi: 10.1097/MBP.0000000000000491.
 29. Alatawi Z., Mirghani H. The Association Between Glycemic Variability and Myocardial Infarction: A Review and Meta-Analysis of Prospective Studies and Randomized Trials. *Cureus*. 2020;12(11):e11556. doi: 10.7759/cureus.11556.
 30. 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. Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Prediabet_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_vozmognosti_korrekcii/#ixzz6t9gCA73S.
 31. Margel D., Urbach D.R., Lipscombe L.L., Bell C.M., Kulkarni G., Austin P.C. et al. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3069–3075. doi: 10.1200/JCO.2012.46.7043.
 32. Richards K.A., Liou J.L., Cryns V.L., Downs T.M., Abel E.J., Jarrard D.F. Metformin Use is Associated with Improved Survival for Patients with Advanced Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. *J Urol*. 2018;200(6):1256–1263. doi: 10.1016/j.juro.2018.06.031.
 33. Lee M.J., Jayalath V., Xu W., Lu L., Freedland S.J., Fleschner N.E. et al. Association between metformin medication, genetic variation and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(1):96–105. doi: 10.1038/s41391-020-0238-y.
 34. Nobes J.P., Langley S.E., Kloppe T., Russell-Jones D., Laing R.W. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and life-style intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*. 2012;109(10):1495–1502. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10555.x.

Информация об авторах:

Грицкевич Елена Юрьевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; genyan.7@mail.ru

Скуридина Дарья Викторовна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Переходов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач, Городская клиническая больница имени В.П. Демикова; 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4; SPIN-код: 8770-6877; s.perekhodov@bk.ru

Information about the authors:

Elena Yu. Grickevich, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; genyan.7@mail.ru

Daria V. Skuridina, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Sergey N. Perekhodov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Demikhov City Clinical Hospital; 4, Shkulev St., Moscow, 109263, Russia; s.perekhodov@bk.ru

Гестационный сахарный диабет: особенности течения и исходы беременности в реальной клинической практике

Ф.О. Ушанова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5512-6899, fati_2526@mail.ru

К.Г. Лобанова¹, ORCID: 0000-0002-3656-0312, miss.sapog@mail.ru

С.Н. Переходов², ORCID: 0000-0002-6276-2305, s.perekhodov@bk.ru

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

² Городская клиническая больница имени В.П. Демикова; 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4

Резюме

Введение. По данным различных авторов, некомпенсированный гестационный сахарный диабет сопровождается развитием множества осложнений со стороны матери и плода. Однако опубликованных данных о распространенности ГСД и его осложнений в реальной клинической практике в нашей стране недостаточно.

Цель. Оценить распространенность ГСД среди беременных женщин ЮВАО г. Москвы, проанализировать основные факторы риска, особенности течения и исходы беременности у женщин с ГСД.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ данных первичной документации 510 беременных женщин, которым был установлен диагноз «ГСД» в течение 2019 г. Проведен сравнительный анализ осложнений и исходов беременности в зависимости от срока выявления ГСД.

Результаты и обсуждение. За период 2019 г. ГСД диагностирован 510 беременным женщинам из 5 000 наблюдавшихся. Средний возраст женщин составил $31,9 \pm 4,8$ (ДИ 95% 31,5–32,3). Чаще всего диагноз устанавливался в первом триместре беременности – 224 беременным (43,9%), во втором триместре – 31,8% (162), 18,6% (95) – в третьем триместре. Средние значения глюкозы венозной плазмы – $5,43 [5,25; 5,7]$ ммоль/л, гликированного гемоглобина – $5,19 \pm 0,4\%$ (ДИ 95% 5,15–5,24). Для достижения компенсации ГСД преимущественно было достаточно диетотерапии – 84,3%. Осложнения беременности наблюдались у 123 женщин (24,1%). Неблагоприятные исходы беременности зарегистрированы у 153 женщин с ГСД из 213 проанализированных (71,8%). Не выявлено статистически значимой разницы в исходах беременности в зависимости от срока выявления ГСД.

Выводы. Распространенность ГСД в ЮВАО г. Москвы составила 10,2%, что согласуется с данными различных эпидемиологических работ в других регионах. При этом развитие неблагоприятных исходов беременности остается на высоком уровне. В связи с этим целесообразно проведение дальнейших исследовательских работ, направленных на оценку основных факторов, влияющих на течение и исходы беременности.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, факторы риска, осложнения, течение и исходы беременности, сравнительный анализ

Для цитирования: Ушанова Ф.О., Лобанова К.Г., Переходов С.Н. Гестационный сахарный диабет: особенности течения и исходы беременности в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(7):184–191. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-184-191.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gestational diabetes mellitus: peculiarities of course and pregnancy outcomes in real clinical practice

Fatima O. Ushanova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5512-6899, fati_2526@mail.ru

Kristina G. Lobanova¹, ORCID: 0000-0002-3656-0312, miss.sapog@mail.ru

Sergey N. Perekhodov², ORCID: 0000-0002-6276-2305, s.perekhodov@bk.ru

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

² Demikhov City Clinical Hospital; 4, Shkulev St., Moscow, 109263, Russia

Abstract

Introduction. According to various authors, uncompensated gestational diabetes mellitus (GDM) is accompanied by the development of many complications affecting the mother and fetus. However, published data on the prevalence of GDM and its complications in real clinical practice in our country are insufficient.

Aim. To estimate the prevalence of GDM among pregnant women in the South-Eastern Administrative District of Moscow, to analyze the main risk factors, the features of the course and pregnancy outcomes in women with GDM.

Materials and Methods. Retrospective analysis of primary records of 510 pregnant women who were diagnosed with GDM during 2019. A comparative analysis of pregnancy complications and outcomes depending on the age of diagnosis of GDM was performed.

Results and Discussion. During 2019, 510 pregnant women out of 5,000 women observed were diagnosed with GSD. The mean age of the women was 31.9 ± 4.8 (95% CI 31.5–32.3). Most frequently, 224 pregnant women (43.9%) were diagnosed in the 1st trimester of pregnancy, 31.8% (162) in the 2nd trimester, and 18.6% (95) in the 3rd trimester. Mean venous plasma glucose values were $5.43 [5.25; 5.7]$ mmol/L, and glycated hemoglobin was $5.19 \pm 0.4\%$ (95% CI 5.15–5.24). Diet therapy was predominantly sufficient to achieve GSD compensation – 84.3%. Complications of pregnancy were observed in 123 women (24.1%). Unfavorable pregnancy outcomes were recorded in 153 women with GSD out of 213 women analyzed (71.8%). There was no statistically significant difference in pregnancy outcomes depending on the age of diagnosis of GDM.

Conclusions. The prevalence of GDM in the South-Eastern Administrative District of Moscow was 10.2%, which is consistent with the data of various epidemiological studies in other regions. The development of adverse pregnancy outcomes remains at a high level. Therefore, it is advisable to conduct further research aimed at assessing the main factors influencing the course and outcomes of pregnancy.

Keywords: gestational diabetes mellitus, risk factors, complications, pregnancy course and outcomes, comparative analysis

For citation: Ushanova F.O., Lobanova K.G., Perekhodov S.N. Gestational diabetes mellitus: peculiarities of course and pregnancy outcomes in real clinical practice *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):184–191. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-184-191.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) на сегодняшний день сохраняет позиции наиболее часто встречающегося метаболического нарушения беременных. Продолжительный рост численности больных ГСД обусловлен как изменениями диагностических критериев, так и повышением влияния известных факторов риска, таких как материнский возраст, избыточный вес, малоподвижный образ жизни женщин и др. По данным атласа Международной диабетической федерации за 2019 г., более двух миллионов детей родилось от матерей с нарушениями углеводного обмена, превалирующую часть которых, около 84%, составили женщины с ГСД¹. При этом эпидемиологические данные отличаются в разных странах в зависимости от используемых критериев определения, кроме того, предметом дискуссий остается выбор универсального или избирательного скрининга данного заболевания в популяции беременных женщин [1, 2]. В 2008 и 2009 гг. Международной ассоциацией групп исследования диабета и беременности (IADPSG) были разработаны обновленные рекомендации по диагностике ГСД [3], согласно которым всем женщинам, не страдающим СД, рекомендовано проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) на 24–28-й нед. гестации. Основой для принятия решения о необходимости тщательного скрининга ГСД среди беременных женщин и критериев его определения стало фундаментальное исследование HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности), продемонстрировавшее взаимосвязь между уровнем гликемии у матери и неблагоприятными исходами беременности для матери и для плода [4]. Вслед за этим в 2012 г. на основании согласованного мнения экспертов Российской ассоциации эндокриноло-

гов и Российской ассоциации акушеров-гинекологов в нашей стране был принят национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [5, с. 135; 6], согласно которому рекомендован универсальный скрининг всех беременных женщин, не страдающих сахарным диабетом (СД), включающий два этапа. В 2013 г. ВОЗ также были пересмотрены и приняты новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования HAPO и предписывающие универсальный скрининг всех беременных женщин на предмет нарушений углеводного обмена². В то же время есть ряд стран, в которых все еще принят избирательный скрининг ГСД и отличные критерии определения заболевания, что не может не приводить к расхождениям в эпидемиологических данных. Так, по результатам некоторых исследований в США распространенность ГСД от 1,1 до 25,5%, в Европе 3,8–7,8%, в азиатских странах показатели от 5,1–11,5% [5, 7–9].

ГСД является промежуточным заболеванием, характеризующимся гипергликемией, выходящей за пределы нормы, но недостаточной для диагностики манифестного СД. Известно, что гипергликемия во время беременности ассоциирована с различными ранними и отсроченными осложнениями для женщины, перенесшей данное заболевание, а также детей, родившихся от матерей с нарушениями углеводного обмена³. Метаболические сдвиги в организме при ГСД отрицательно влияют на течение беременности и родов, которые характеризуются большим числом акушерских осложнений: невынашиванием беременности, преэклампсией, гестационной артериальной гипертензией, многоводием, материнским травматизмом при родах крупным плодом, увеличением

¹ Organization W.H. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013, World Health Organization.

² Organization W.H. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013, World Health Organization.

³ NICE Guideline. 2015. Diabetes and Pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period; cited 2016 Jul 18. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021>.

частоты кесарева сечения и т. д. Кроме того, в долгосрочной перспективе женщины, перенесшие ГСД, входят в группу высокого риска по развитию кардиометаболических осложнений, в первую очередь СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [10–15]. К перинатальным осложнениям неконтролируемого ГСД относится в первую очередь диабетическая фетопатия (ДФ), частота которой колеблется от 49 до 60%. Наиболее типичными признаками ДФ являются: макросомия (вес новорожденного более 90-го перцентиля по перцентильной шкале), пастозность мягких тканей, лунообразное лицо, короткая шея, гиперемия кожных покровов, петехиальные кровоизлияния, гипертрихоз, висцеромегалия. Известно, что, начиная примерно с 12-й нед. внутриутробного развития начинает функционировать фетальная поджелудочная железа, соответственно, постоянная гипергликемия у женщины может привести к реактивной гипертрофии и гиперплазии β -клеток поджелудочной железы у ее плода с развитием в последующем гиперинсулинемии. Кроме того, способствовать развитию макросомии плода может не только избыток глюкозы матери, но и повышенные концентрации свободных жирных кислот в крови матери. Анаболический эффект гиперинсулинемии может привести к формированию макросомии плода и, соответственно, повышать риск родового травматизма. Крупные размеры плода и его диспропорциональное телосложение сопряжены с такими проблемами, как дисточия плечиков плода, перелом ключицы, паралич Эрба, травмы шейного отдела позвоночника, нарушение мозгового кровообращения травматического генеза и др. В раннем неонатальном периоде в некоторых случаях возможно развитие респираторного дистресс-синдрома плода в результате ингибирующего влияния гиперинсулинемии на созревание легочного сурфактанта и угнетение синтеза лецитина [16]. В условиях гипоксии происходит повышение образования продуктов эритропоэтина с возможным развитием полицитемии и гипербилирубинемии. В последующем отделение плаценты после родов и резкое прекращение поступления глюкозы к плоду в условиях длительной фетальной гиперинсулинемии может привести к неонатальной гипогликемии. Метаболизм новорожденных с ДФ также может характеризоваться гипокальциемией и гипوماгнийемией. Чаще всего у детей с умеренно выраженной ДФ, не имеющих врожденных пороков развития, к 2–3-м мес. происходит полный регресс ее признаков.

Несмотря на достижения акушерства и диабетологии, общая частота перечисленных осложнений беременности и заболеваемость новорожденных при ГСД остается высокой. На сегодняшний день все еще является недостаточно изученным вопрос распространенности ГСД и его последствий в нашей стране. Вразрез с общепринятым представлением о развитии ГСД преимущественно во второй половине беременности, обусловленном нарастанием инсулинорезистентности и относительной инсулиновой недостаточности, в реальной клинической практике отмечается тенденция к преимущественному выявлению данного заболевания на ранних сроках бере-

менности в рамках 1-го этапа скрининга в соответствии с актуальными критериями определения, что требует проведения дальнейших исследовательских работ в этой категории пациентов.

Цель исследования. Оценить распространенность гестационного сахарного диабета среди беременных женщин ЮВАО г. Москвы, проанализировать основные факторы риска, особенности течения и исходы беременности у женщин с ГСД.

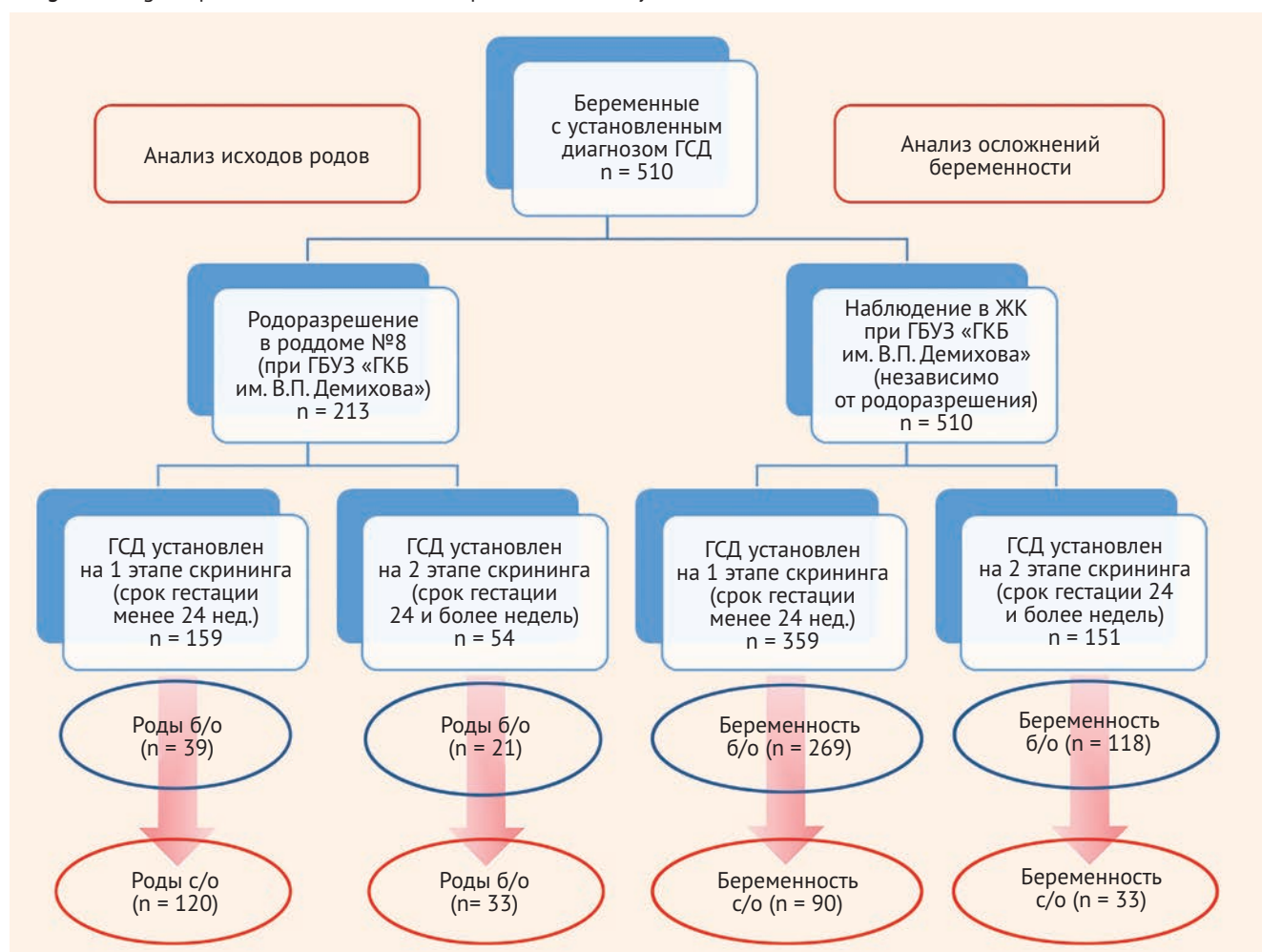
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный сплошной статистический анализ первичной медицинской документации 510 беременных, наблюдавшихся в женских консультациях ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» (10 женских консультаций на территории ЮВАО г. Москвы) с установленным диагнозом «гестационный сахарный диабет (ГСД)» на разных сроках гестации за 2019 г. Диагноз «ГСД» выставлялся на основании универсального скрининга беременных в соответствии с критериями национального консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [5, 6]. Проанализированы индивидуальные амбулаторные карты, данные инструментальных и лабораторных исследований, истории родов беременных женщин с ГСД в возрасте от 19 до 44 лет, а также истории развития новорожденных, рожденных от матерей с ГСД. Оценивался срок беременности, на котором был диагностирован ГСД, и уровень гликемии при этом. Проанализированы основные факторы риска развития ГСД (паритет родов, наследственность, ГСД и его косвенные признаки в анамнезе, наличие ожирения), осложнения текущей беременности (фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, эклампсия, угроза прерывания беременности, угроза преждевременных родов, многоводие, маловодие). На основании историй родов 213 женщин с ГСД из общей анализируемой группы, родоразрешившихся в роддоме №8 при ГКБ им. В.П. Демикова за 2019 г., и историй развития новорожденных оценивались основные исходы беременности, частота развития осложнений родов для матери и плода. Проведена оценка послеродовых показателей гликемии у женщин, перенесших ГСД, и новорожденных. Дизайн включения пациентов в ретроспективный анализ представлен на *рисунке*.

С целью оценки влияния срока манифестации ГСД на течение и исходы беременности произведен сравнительный анализ частоты выявления ГСД на 1-м (до 24-й нед. гестации) и на 2-м (с 24-й нед. гестации) этапе скрининга и исходы беременности в зависимости от срока выявления.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с исполь-

- **Рисунок.** Дизайн включения пациентов в ретроспективный анализ данных
- **Figure.** Design of patient enrollment in retrospective data analysis



зованием программы STATISTICA 10 (разработчик – StatSoft, Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. Для описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Статистическая значимость представлена в виде р-уровня, за достоверную статистическую значимость принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анализируемых женских консультациях за 2019 г. находились на учете и в последующем завершили беременность около 5 000 женщин, из которых диагноз «ГСД» был установлен 510 беременным. По данным проведенного анализа, средний возраст беременных женщин, у которых был диагностирован ГСД, составил $31,9 \pm 4,8$ (ДИ 95% 31,5–32,3) года. В 163 случаях ГСД развивался у первобеременных (31,4%), для остальных женщин данная беременность была повторной. В подавляющем большинстве случаев беременность наступала самостоятельно, была одноплодной. 8 беременностей из 510 (1,57%) были индуцированы методом ЭКО. В 4 случаях из 510 беременность была многоплодной. Несмотря на имеющиеся на сегодняшний день представления о механизмах развития ГСД, ключевую роль в которых играет развитие и нарастание инсулинорезистентности, преимущественно к концу второго триместра гестации, по данным проведенного анализа, диагноз «ГСД» нередко устанавливался

на достаточно ранних сроках. Так, медиана значений сроков установки диагноза составила 14 нед. (минимум 5 нед., максимум 39 нед. гестации) [10]. Большинству обследованных ГСД был установлен сразу после постановки на учет в женской консультации: в 1-м триместре (до 13 нед. гестации включительно) 224 беременным (43,9%) и во 2-м триместре (14–26 нед. гестации) – 31,8% (162). В 18,6% (95) случаев диагноз был установлен в 3-м триместре (27 и более недель гестации). Кроме того, проанализирована частота диагностики ГСД на 1-м и 2-м этапах скрининга. Так, 359 беременным (70,4%) диагноз «ГСД» был установлен до 24-й нед. гестации, после 24-й нед. гестации заболевание выявлялось реже – в 151 случае из 510 (29,6%). В большинстве случаев критерием диагностики ГСД у данных женщин была гипергликемия натощак. Медиана гликемии натощак, на основании которой был диагностирован ГСД, составила 5,43 (5,25; 5,7) ммоль/л. Лишь 5 из всех анализируемых женщин диагноз был установлен на основании значения глюкозы венозной плазмы через 1 ч после приема 75 г глюкозы в ходе ОГТТ (уровень глюкозы венозной плазмы $\geq 10,0$ ммоль/л), в 20 случаях – на основании глюкозы венозной плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы в ходе ОГТТ (глюкоза венозной плазмы $\geq 8,5$ ммоль/л). Практически всем беременным с ГСД исследовался уровень гликированного гемоглобина, средний уровень которого составил $5,19 \pm 0,4\%$ (ДИ 95% 5,15–5,24).

В большинстве случаев для достижения компенсации ГСД было достаточно модификации образа жизни – 84,3% (430 беременных с ГСД), при неэффективности диетотерапии назначалась инсулинотерапия: 52 беременные (10,2%) получали инсулинотерапию в базальном режиме, в 25 (4,9%) случаях была назначена базис-болюсная инсулинотерапия, реже всего, лишь 4 беременным (0,78%), назначались препараты инсулина только перед приемами пищи. При назначении инсулинотерапии во всех случаях использовались аналоги человеческого инсулина ультракороткого действия (аспарт) и длительного действия (детемир). Оценка эффективности лечения и степени достижения компенсации в рамках ретроспективного анализа не представлялась возможной в связи с отсутствием данных самоконтроля гликемии в первичной документации.

Известно, что заболеваемость ГСД у беременных увеличивается с возрастом матери, а также ассоциирована с высоким ИМТ перед беременностью и наследственной предрасположенностью, т. к. установлено, что беременные женщины с семейным анамнезом диабета имеют гораздо более высокую заболеваемость ГСД, чем беременные женщины без отягощенной наследственности [17–19]. Для оценки частоты встречаемости основных факторов риска в нашей работе была оценена наследственность беременных по нарушениям углеводного обмена на основании данных первичной документации. Так, отягощенный наследственный анамнез имели 206 (40,4%) беременных. А такой значимый фактор риска, как перенесенный ГСД, в предыдущие беременности имели 54 (10,6%) женщины, рождение крупного плода

в анамнезе встречалось в 6,3% случаев. Кроме того, у 3 (0,59%) женщин имелись данные о ранее перенесенной антенатальной гибели плода. Всем беременным женщинам производилась оценка гестационной прибавки массы тела, которая в целом не отличалась высокими значениями, вероятно, в связи с соблюдением основных рекомендаций по коррекции питания в рамках контроля ГСД. Прибавка массы тела за беременность составила от 2 до 30 кг, медиана показателя составила 11 кг [8, 15]. Таким образом, полученные в результате анализа данные согласуются с имеющейся информацией о значимости факторов риска в развитии ГСД.

При оценке особенностей течения беременности при ГСД установлено: у большинства женщин беременность протекала без осложнений, однако в 64 (12,5%) случаях была диагностирована фетоплацентарная недостаточность различной степени, при этом в трех наблюдениях после родоразрешения зарегистрирована гипотрофия плода. Основные патоморфологические изменения, сопровождающие развитие плацентарной недостаточности при ГСД, заключаются в несоответствии ворсин плаценты гестационному сроку, развитию фиброза стромы створчатых ворсин, отложению фибриноида в межворсинчатом пространстве, что приводит к повышению степени инволютивно-дистрофических изменений в плаценте. Достаточно распространена была среди данных женщин также преэклампсия различной степени тяжести – 54 установленных диагноза (10,6%), одной из беременных с сопутствующим ожирением было диагностировано грозное осложнение – эклампсия, что явилось показанием для экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения. В небольшом проценте случаев в диагноз были вынесены угроза прерывания беременности и угроза преждевременных родов – 1,56 и 1,96% соответственно. У 12 беременных (2,35%) было выявлено многоводие, немного чаще – в 18 случаях (3,52%) регистрировалось маловодие.

При анализе соматической патологии, осложнявшей течение беременности, лидирующие позиции занимало ожирение, которое было выявлено у 120 (23,5%) женщин. Чаще всего регистрировалось ожирение 1-й степени (ИМТ $30\text{--}34,9$ кг/м²) – у 14,3% женщин, ожирение 2-й степени (ИМТ $35\text{--}39,9$ кг/м²) встречалось у 5,1% беременных, в 4,1% была определена 3-я степень ожирения (ИМТ 40 кг/м² и более). Обращает на себя внимание также функциональное состояние щитовидной железы в анализируемой группе. По данным исследований, распространенность гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста составляет от 2 до 3%, а хронический аутоиммунный тиреоидит является основной причиной развития гипотиреоза во время беременности. Ввиду широкой распространенности патологии щитовидной железы, наряду с нарушениями углеводного обмена, в клинической практике проводится оценка тиреоидного статуса всем беременным женщинам с нарушениями углеводного обмена [20–24]. Так, при ретроспективном анализе установлено, что всем беременным женщинам был проведен скрининг первичного гипотиреоза с оценкой уров-

ня ТТГ, средние значения которого составили 1,56 (1,01; 2,53) мМЕ/л. При этом часть женщин получала заместительную терапию левотироксином натрия по поводу прегестационного или впервые выявленного гипотиреоза: манифестный гипотиреоз встречался в 14 (2,74%) случаях, в то время как субклинический гипотиреоз был установлен 37 (7,25%) беременным с ГСД. Части беременных женщин было проведено дообследование с определением антител к ТПО, положительный титр которых выявлен у 9 из 33 сдавших данный анализ женщин (27,3%). Другими сопутствующими заболеваниями, часто встречавшимися в первичной документации, были: варикозная болезнь – 18 (3,52%) случаев, с одинаковой частотой отмечены миопия и хронический пиелонефрит – 2,74% беременных. Таким образом, чаще всего ГСД был ассоциирован с ожирением и сниженной функцией щитовидной железы, что оправдывает повышенный интерес специалистов к выявлению взаимосвязи данных заболеваний.

Из общей группы исследуемых (510 беременных с ГСД) 213 женщин родоразрешились в роддоме №8 и стали основой для анализа основных исходов беременности. Для большинства женщин (77,46%) беременность завершилась естественными срочными родами. Преждевременные роды отмечались в 1 случае из 213 (0,47%). Многочисленные работы демонстрируют повышение частоты родоразрешения путем кесарева сечения при ГСД [25, 26], в ходе анализа установлено, что кесарево сечение в исследуемой группе проводилось в 22,5% случаев, при этом в части случаев (20 случаев – 9,39% из общей группы) показанием к данному методу родоразрешения послужило наличие рубца на матке в связи с ранее применявшимся оперативным родоразрешением. В 28 (13,5%) случаях кесарево сечение применялось впервые. Среди осложнений течения родов, обосновывающих применение оперативного родоразрешения, можно отметить слабость родовой деятельности (8,45% случаев из общей группы рожениц), а также длительный безводный период из-за преждевременного излития околоплодных вод – у 58 (27,2%) женщин. Масса плода при рождении была в среднем $3\,516,9 \pm 444$ г (ДИ 95% 3 457–3 576), минимальный вес плода составил 2 310 г, максимальный – 4 790 г. Частота родов крупным плодом (4000 г и более) – 16,43%, в то время как, по данным литературы, макросомия встречается у 7,7% беременных с нормальным уровнем глюкозы крови и нормальным ИМТ. А при наличии ожирения до беременности отмечается увеличение частоты макросомии до 12,7% [27]. Ранняя оценка состояния новорожденного проводилась по шкале Апгар в 1 и 5 мин после рождения, средние значения которого составили $7,85 \pm 0,44$ (ДИ 95% 7,79–7,9) и $8,7 \pm 0,62$ (ДИ 95% 8,62–8,75) соответственно. С целью оценки показателей родового травматизма также проанализированы данные историй родов и историй развития новорожденных. В 41,31% случаев роды осложнились разрывами органов малого таза (разрыв промежности, разрыв стенки влагалища и разрыв шейки матки – в 29,11, 9,39 и 26,09% случаев соответственно). Кроме того, у 3 новорожденных развилась кефалогемато-

ма, в 2 случаях произошел перелом ключицы. Другими неблагоприятными перинатальными последствиями для младенцев были: дистресс-синдром у 6 новорожденных (2,82%), также в 10 случаях отмечено транзиторное тахипноэ (4,69%), врожденные пороки развития зафиксированы у 2 новорожденных. Относительно частыми осложнениями состояния новорожденного были синдром угнетения ЦНС (7,98%) и церебральная ишемия плода – в 8,92% наблюдений. Кроме того, в некоторых случаях была установлена врожденная пневмония плода – 4,23% либо внутриутробная инфекция без очага (в 3,76%), определяющие тяжесть состояния новорожденных. Перинатальная смертность составила менее 1% – два случая в анализируемой группе. Полученные данные свидетельствуют о сохраняющихся высоких рисках ГСД в отношении неблагоприятного течения родов, несмотря на установленный диагноз и проводимую коррекцию.

Средний уровень глюкозы у женщин, перенесших ГСД, на 1–3-е сут. после родов был в пределах нормальных значений – $5,38 \pm 0,92$ (ДИ 95% 5,24–5,53) ммоль/л. По данным первичной документации, большинству женщин, перенесших ГСД, было рекомендовано проведение ОГТТ через 6–12 нед. после родов для реклассификации нарушения углеводного обмена, однако при проведении исследовательской работы возникла проблема со сбором данного материала в связи с отсутствием послеродового динамического контроля за данной категорией женщин. Всем детям, рожденным от матерей с ГСД, также проводилось исследование глюкозы венозной плазмы в первые дни после рождения, средний уровень составил $3,66 \pm 0,84$ (ДИ 95% 3,53–3,78) ммоль/л. У 10 новорожденных (5,92%) выявлена гипогликемия (глюкоза венозной плазмы менее 2,6 ммоль/л). При наличии признаков желтухи проводилось исследование уровня билирубина, медиана значений которого составила 36 мкмоль/л (30; 79), минимальный уровень билирубина составил 3,0 мкмоль/л, максимальный – 218 мкмоль/л.

В анализируемой группе проведено сравнение осложнений и исходов беременности в зависимости от срока манифестации ГСД. Все беременные с ГСД были поделены на две группы: в 1-й группе диагноз был выставлен на основании гипергликемии натощак в рамках 1-го этапа скрининга (до 24-й нед. гестации), во 2-й группе ГСД был выявлен на 2-м этапе скрининга (начиная с 24-й нед. гестации). При детальном сравнении осложнений беременности в данных группах (табл. 1) статистически значимой разницы не получено.

Также на основании историй родов была проведена сравнительная оценка исходов беременности (табл. 2) и родов у женщин с манифестацией ГСД на 1-м и на 2-м этапах скрининга.

В данном случае суммарно неблагоприятные исходы беременности достоверно чаще встречались в группе более ранней манифестации ГСД (60,7%) по сравнению со 2-й группой (37,7%) ($p < 0,001$). Однако при детальном анализе статистически значимая разница ($p < 0,05$) выявлена только в показателях преждевременного излития околоплодных вод, популяционная частота которого

- **Таблица 1.** Осложнения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом в зависимости от срока манифестации
- **Table 1.** Complications of pregnancy in women with GSD depending on the age of manifestation

Осложнения беременности	1-я группа (ГСД диагностирован до 24 нед. (n = 359))	2-я группа (ГСД диагностирован после 24 нед. (n = 151))	Значение p
Плацентарная недостаточность	50 (13,9%)	14 (9,27%)	0,148
Презеклампсия	38 (10,6%)	16 (10,6%)	0,998
Эклампсия	0	1 (0,66%)	0,123
Угроза преждевременных родов	5 (1,39%)	5 (3,31%)	0,154
Угроза прерывания беременности	6 (1,67%)	2 (1,32%)	0,774
Многоводие	9 (2,5%)	3 (1,99%)	0,724
Маловодие	15 (4,18%)	3 (1,98%)	0,221

- **Таблица 2.** Неблагоприятные исходы беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом в зависимости от срока манифестации
- **Table 2.** Adverse pregnancy outcomes in women with GSD depending on the age of manifestation

Исходы беременности	1-я группа (ГСД диагностирован до 24 нед. (n = 159))	2-я группа (ГСД диагностирован после 24 нед. (n = 54))	Значение p
Макросомия плода	24 (15,1%)	10 (18,5%)	0,553
Разрывы промежности	50 (31,4%)	12 (22,2%)	0,198
Разрывы шейки матки	5 (3,14%)	1 (1,85%)	0,62
Разрывы влагалища	18 (11,3%)	3 (5,56%)	0,22
Кесарево сечение	17 (10,7%)	11 (20,4%)	0,069
Родовой травматизм (кефалогематомы плода + перелом ключицы)	5 (3,14%)	0	0,188
Дистресс-синдром плода	6 (3,77%)	0	0,148
Церебральная ишемия плода	16 (10,1%)	3 (5,56%)	0,316
Синдром угнетения ЦНС	14 (8,81%)	3 (5,56%)	0,447
Преждевременное излитие околоплод- ных вод	48 (30,2%)	10 (18,5%)	0,047
Слабость родовой деятельности	15 (9,43%)	3 (5,56%)	0,377
Преждевременные роды	0	1 (1,85%)	0,086

в целом составляет около 12% [28]. Достоверных различий по другим показателям не получено.

ВЫВОДЫ

Согласно проведенному ретроспективному анализу распространенность ГСД на территории обслуживания женских консультаций при ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» (ЮВАО г. Москвы) составила 10,2% (510 случаев ГСД из 5 000 завершивших беременность женщин), что в целом согласуется с ранее опубликованными международными эпидемиологическими данными.

ГСД чаще диагностируется на ранних сроках беременности в рамках 1-го этапа скрининга в соответствии с актуальными критериями определения, в большинстве случаев на основании глюкозы венозной плазмы натощак.

В связи с этим целесообразно продолжить дальнейшее изучение механизмов развития гестационных нарушений углеводного обмена в ранние сроки беременности и особенностей управления заболеванием в данной группе. В то же время, несмотря на активное выявление ГСД, частота неблагоприятных исходов беременности все еще остается высокой. Полученные данные свидетельствуют о более высоких показателях развития неблагоприятных исходов при более ранней манифестации ГСД, что требует проведения дальнейших исследовательских работ, направленных на оценку зависимости исходов беременности от различных факторов риска и последующую профилактику развития серьезных осложнений.



Поступила / Received 28.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2021
Принята в печать / Accepted 05.03.2021

Список литературы / References

- Griffin M.E., Coffey M., Johnson H., Scanlon P., Foley M., Stronge J. et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med.* 2000;17(1):26–32. doi: 10.1046/j.1464-5491.2000.00214.x.
- Langer O., Umans J.G., Miodovnik M. Perspectives on the proposed gestational diabetes mellitus diagnostic criteria. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):177–182. doi: 10.1097/aog.0b013e31827711e5.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger B.E., Gabbe S.G., Persson B., Buchanan T.A., Catalano P.A., Damm P. et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676–682. doi: 10.2337/dc09-1848.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarind U., Coustan D.R. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707945.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.* 9-й вып. (доп.). М.; 2019. 216 с.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). *Standards of specialized diabetes care.* 9th ed. (revised). Moscow; 2019. 216 p. (In Russ.)
- Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение? *Сахарный диабет.* 2012;15(4):4–10. doi: 10.14341/2072-0351-5531.
- Dedov I.I., Krasnopolskiy V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Sakharnyi Diabet = Diabetes mellitus.* 2012;15(4):4–10. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5531.
- American Diabetes Association. Position statement: standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care.* 2012;35(1 Suppl.):11–63. doi: 10.2337/dc12-s011.
- Eades C.E., Cameron D.M., Evans J.M.M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:173–181. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.030.
- Lee K.W., Ching S.M., Ramachandran V., Yee A., Hoo F.K., Chia Y.Ch. et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2018;18:494. doi: 10.1186/s12884-018-2131-4.
- Fetita L.S., Sobngwi E., Serradas P., Calvo F., Gautier J.F. Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3718–3724. doi: 10.1210/jc.2006-0624.
- Scholtens D.M., Kuang A., Lowe L.P., Hamilton J., Lawrence J.M., Lebenthal Y. et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care.* 2019;42(3):381–392. doi: 10.2337/dc18-1646.
- Rayanagoudar G., Hashi A.A., Zamora J., Khan K.S., Hitman G.A., Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia.* 2016;59(7):1403–1411. doi: 10.1007/s00125-016-3927-2.
- Burlina S., Dalfrà M.G., Chillelli N.C., Lapolla A. Gestational Diabetes Mellitus and Future Cardiovascular Risk: An Update. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:2070926. doi: 10.1155/2016/2070926.
- Sullivan S.D., Umans J.G., Ratner R. Gestational diabetes: implications for cardiovascular health. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):43–52. doi: 10.1007/s11892-011-0238-3.
- Harreiter J., Dvjak G., Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2014;10(1):91–108. doi: 10.2217/whe.13.69.
- Coustan D.R. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2013;59(9):1310–1321. doi: 10.1373/clinchem.2013.203331.
- Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9677):1773–1779. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60731-5.
- Kim C., Newton K.M., Knopp R.H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1862–1868. doi: 10.2337/diacare.25.10.1862.
- Schneider S., Bock C., Wetzel M., Maul H., Loerbroks A. The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. *J Perinat Med.* 2012;40(5):511–520. doi: 10.1515/jpm-2012-0015.
- Sahu M.T., Das V., Mittal S., Agarwal A., Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(2):215–220. doi: 10.1007/s00404-009-1105-1.
- Tudela C.M., Casey B.M., McIntire D.D., Cunningham F.G. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):983–988. doi: 10.1515/jpm-2012-0015.
- Nelson D.B., Casey B.M., McIntire D.D., Cunningham F.G. Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism. *Am J Perinatol.* 2014;31(1):77–84. doi: 10.1055/s-0033-1334457.
- Männistö T., Mendola P., Grewal J., Xie Y., Chen Z., Laughon S.K. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2725–2733. doi: 10.1210/jc.2012-4233.
- Casey B.M., Dashe J.S., Spong C.Y., McIntire D.D., Leveno K.J., Cunningham G.F. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1129–1135. doi: 10.1097/01.AOG.0000262054.03531.24.
- O'Sullivan E.P., Avalos G., O'Reilly M., Denny M.C., Gaffney G., Dunne F. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia.* 2011;54(7):1670–1675. doi: 10.1007/s00125-011-2150-4.
- Lapolla A., Dalfrà M.G., Ragazzi E., De Cata A.P., Fedele D. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med.* 2011;28(9):1074–1077. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03351.x.
- Black M.H., Sacks D.A., Xiang A.H., Lawrence J.M. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care.* 2013;36(1):56–62. doi: 10.2337/dc12-0741.
- Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;122(4):918–930. doi: 10.1097/01.AOG.0000435415.21944.8f.

Информация об авторах:

Ушанова Фатима Омариевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; fati_2526@mail.ru

Лобанова Кристина Геннадьевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; SPIN-код: 6044-1684; miss.sapog@mail.ru

Переходов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач, Городская клиническая больница имени В.П. Демикова; 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4; SPIN-код: 8770-6877; s.perekhodov@bk.ru

Information about the authors:

Fatima O. Ushanova, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; fati_2526@mail.ru

Kristina G. Lobanova, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; miss.sapog@mail.ru

Sergey N. Perekhodov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Demikhov City Clinical Hospital; 4, Shkulev St., Moscow, 109263, Russia; s.perekhodov@bk.ru